

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL ÖRNEKLEME YAPILAN MEME KANSERİ
TANILI HASTALARIN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Soheil KOOHNAVARD

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Mehmet Anıl ONAN

ANKARA 2022

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL ÖRNEKLEME YAPILAN MEME KANSERİ
TANILI HASTALARIN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Soheil KOOHNAVARD

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Mehmet Anıl ONAN

ANKARA 2022

TEŞEKKÜRLER

Tezimin hazırlanmasında danışmanım olarak görev alan, bilgisine ve cerrahisine hayran kaldığım, her koşulda sakinliğini koruyan ve bizlere jinekolojik onkolojiyi sevdiren çok değerli hocamız Prof. Dr. M. Anıl ONAN'a,

Asistanlık eğitimim boyunca ,hastaya yaklaşımı ve cerrahi becerilerimin artmasını sağlayan başta bölüm başkanı sayın Prof. Dr. Ahmet ERDEM ve diğer tüm hocalarıma,

Bilgisi, mesleki duruşu ve insanlığıyla her zaman yanımda hissettiğim, her başım sıkıştığında yanına koştuğum, sevgi ve saygı duyduğum abim Dr. Öğt. Üyesi Erhan DEMİRDAĞ'a,

Tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Uzm. Dr. Ferah KAZANCI'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte vakit geçirdiğim, birlikte güldüğüm, birlikte öğrendiğim doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire, teknisyen ve hastane personeline,

Hayatım boyunca emek ve desteklerini eksik etmeyen bu yaşıma gelmemi sağlayan, hep yanımda hissettiğim anne ve babama, nöbetlerimde beni yemeksiz ve meyvesiz bırakmayan kardeşime,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Soheil KOOHNAVARD

ANKARA 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLOLAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meme kanseri	4
2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	4
2.3. Meme Kanserinin histopatolojik sınıflandırılması.....	6
2.4. Meme kanserinin evrelemesi.....	7
2.5. Meme kanserinin tedavisi	9
2.5.1. Cerrahi tedavi	9
2.5.2. Radyoterapi	10
2.5.3. Kemoterapi.....	10
2.5.4. Meme Kanserinde Endokrin Tedavi	10
2.6. Tamoksifenin Endometrium Üzerine Etkisi	11
2.7. Tamoksifen Kullanan Hastalarda Genital Sistem Patolojileri	12

2.8. Endometrial Patolojilerin Tanısında Kullanılan Yöntemler	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ	29
7. KAYNAKLAR	30
8. Etik Kurul Onayı.....	36
9. ÖZGEÇMİŞ	38

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Meme Kanseri Evrelemesi.....	7
Tablo 2: Hastaların Genel Özellikleri	19
Tablo 3: Meme Kanseri Patoloji Sonucu	19
Tablo 4: Cerrahi Türü, Radyoterapi ve Kemoterapi Özellikleri	20
Tablo 5: Endometriyal Biyopsi Patoloji Sonuçlarının Dağılımı	21
Tablo 6: Tamoksifen ve Aromataz İnhibitör Kullanımına Ek Olarak Kemoradyoterapi Alan Hastaların Endometrial Patoloji Sonuçları	23
Tablo 7: Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü Kullanan Hastaların Yaş, Gravida Ve Parite Ortalamaları	25
Tablo 8: Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörleri Kullanan Hastaların Smear Sonuçları	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Meme Kanserli Hastalardan Endometrial Biyopsi Alınma Yöntemleri	20
Şekil 2: Meme Kanserli Tamoksifen ve Armoanataz İnhibitörü Kullanan Hastaların Endometrial Biyopsi Sonuçları	21
Şekil 3: Menopoz ve Premenopozdaki Hastaların Geliş Semptomlarına Göre Dağılımı	22
Şekil 4: Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü Kullanan Hastaların Endometrial Patoloji Sonuçlarının Değerlendirmesi	23
Şekil 5: Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü Kullanım Süresine Göre Endometrial Patoloji Sonuçları	24
Şekil 6: Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü Kullanan, Östrojen, Progesteron Ve Her-2/Neu Reseptör Pozitifliği Olan Hastaların Endometrial Patoloji Sonuçları.....	25

ÖZET

ENDOMETRİAL ÖRNEKLEME YAPILAN MEME KANSERİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve amaç : Endometrial örnekleme yapılan meme kanseri tanılı hastaların klinik ve histopatolojik sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem : Meme kanseri tanılı tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanan 48 hastanın endometrial biyopsi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastalar endometrial biyopsi sonuçlarına göre normal ve anormal patoloji sonucu olanlar olarak iki farklı grup oluşturuldu. Hastaların endometrial örnekleme öncesinde kaydedilmiş olan yaş, parite, tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanım süresi, menopoz durumu, başvuru şikayeti, patoloji sonuçları ve kemoradyoterapi tedavisi alma durumu karşılaştırıldı.

Bulgular : Endometrial patolojilerin dağılımına göre; endometrial biyopsi sonuçlarının %39.6'sı endometrial polip, %6.3'u hiperplazi, %4.2'si endometrium kanseri ve %49.9'u normal histoloji olarak değerlendirildi. Hastaların başvuru şikayetleri arasında en çok vaginal kanama yer almaktadır. Premenopozal hastaların % 21.2'sinin ve postmenopozal hastaların %89.7'sinin vaginal kanama şikayeti mevcuttu. Tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanım süresi 36 ay ve üzerinde olanlarda hiperplazi ve kanser gelişme oranı; 36 ayın altında kullanım süresi olanlardan anlamlı olarak fazla değildi.

Sonuç : Endometrial biyopsi alınan tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanan hastaların büyük çoğunluğu semptomatik olup, endometrial polip en sık karşılaşılan patolojydi.

Anahtar Kelimeler: Tamoksifen, Aromataz İnhibitörü, Meme Kanseri, Endometrial Patoloji



ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL RESULTS OF PATIENTS WITH BREAST CANCER DIAGNOSED WHO UNDERWENT ENDOMETRIAL SAMPLING

Objective: We aimed to retrospectively evaluate the clinical and histopathological results of patients with breast cancer who underwent endometrial sampling.

Materials and methods: Endometrial biopsy results of 48 patients diagnosed with breast cancer using tamoxifen and aromatase inhibitors were analyzed retrospectively. According to the endometrial biopsy results of the patients, two different groups were formed as those with normal and abnormal pathology results. The age, parity, duration of tamoxifen and aromatase inhibitor use, menopause status, admission complaint, pathology results, and chemoradiotherapy treatment were compared.

Results: According to distribution of endometrial pathologies; endometrial biopsy results were evaluated as 39.6% endometrial polyp, 6.3% hyperplasia, 4.2% endometrial cancer and 49.9% normal histology. Vaginal bleeding was the most common complaint among patients. 21.2% of premenopausal patients and 89.7% of postmenopausal patients had complaints of vaginal bleeding. Hyperplasia and cancer development rates were not found significantly higher in those who used tamoxifen and aromatase inhibitors for 36 months or more than those with a duration of use less than 36 months.

Conclusion: The majority of patients using tamoxifen and aromatase inhibitors with endometrial biopsy were symptomatic, and endometrial polyp was the most common pathology.

Keywords: Tamoxifen, Aromatase Inhibitor, Breast Cancer, Endometrial Pathology



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanserine gelişmiş ülkelerde yaklaşık her 7 kadından 1'inde hayat boyunca rastlanmaktadır(1). Aile öyküsü, erken menarş, geç menopoz, nulliparite obezite, radyasyon maruziyeti meme kanseri risk faktörleri arasında yer almaktadır(2-4). Meme kanseri tedavisi cerrahi esas olup, klinik ve histopatolojik bulgularına göre adjuvan ve neoadjuvan olarak kemoterapi, hormonoterapi ve radyasyon tedavileri de uygulanmaktadır. Adjuvan tedavinin belirlenmesinde kullanılan en önemli kriterlerden biri de tümörün histopatolojik bulgularının arasında östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve HER-2/neu reseptör pozitifliği veya negatifliğine göre belirlenmektedir. Hormon reseptörlerinin pozitif olması prognostik önemi olup, iyi differansiye duktal ve lobular invaziv kanserlerin >%90'ında tespit edilir.

Hormon tedavisinde seçici estrojen modülatör ilaçlar(SERMs), aromataz inhibitörleri, fulvestrant, luteinizing hormone-releasing hormone agonisti ilaçlar kullanılmaktadır. Östrojen reseptör pozitifliği olan hastaların tedavisinde en çok kullanılan SERMs grubu ilaç olan tamoksifendir(5). Tamoksifen, meme dokusunda östrojen reseptörleri

üzerine antagonist etki gösterirken, endometrium dokusu üzerinde agonist etki göstermektedir. Tamoksifen tedavisi alan hastalarda endometrial patoloji gelişme oranı %67'ye kadar ulaşmaktadır. Endometrial sarkom-karsinosarkom, endometrial hiperplazi, endometrial polip bu patolojiler arasında yer almaktadır(6, 7). Maria ve arkadaşlarının yaptığı meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan ve endometrial biyopsi yapılan 284 hastayı kapsayan çalışmasında, endometrial hiperplazi vakaların %2.5'inde, endometrial kanser %1.8'inde ve endometrial polip %40.1'inde saptamışlardır.

Meme kanserinin tedavisinde kullanılan bir diğer ajan ise aromataz inhibitörleridir. Aromataz inhibitörleri tamoksifene kıyasla daha düşük oranda endometrial kansere sebep olmaktadır. Tamoksifen ve aromataz inhibitörleri kullanan hastalarda, tedavi başlamadan önce ve başladıktan sonra rutin jinekolojik muayene önerilmektedir. Postmenopozal dönemde kanama, endometrial kalınlık artışı, piyometra, endometrial kavitede koleksiyon gibi endikasyonlarda maligniteyi ekarte etmek için endometrial örnekleme yapılmaktadır. SERMs grubu hormonoterapi alan meme kanseri hastalarda endometriumda stromal dokunun artması ve junctional zonda belirginleşmeyi ultrason ile değerlendirmede endometrium kalınlığı artmış olarak izlenmesine neden olur. Bu durum aslında subendometrial kronik hiperplazidir. Tamoksifen

kullanan hastalarda endometrial 6rnekleme endikasyonu anormal uterin kanamadır. Bundan dolayı meme kanseri tanılı hastada endometrial 6rnekleme, anormal uterin kanama olduğunda yapılmaktadır(8).

Bizim bu çalışmada amacımız, meme kanseri tanısı olup, endometrial 6rnekleme yapılan hastaların klinik ve histopatolojik bulgularını retrospektif olarak değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme kanseri

M.Ö. 3000-2500 yılları arasındaki Edwin Smith'in papirüsünde ilk olarak meme kanseri birkaç kadın hastada söz edilmiştir. Hippokrates meme kanserini 'Karkinos' ve 'Karkinoma' olarak adlandırmış ve meme kanserini yayılan ve ölüme neden olan hastalık diye tanımlamıştır(9). Meme kanseri genel kanserden ölüm nedenleri arasında beşinci sırada yer almaktadır. Meme kanserine gelişmiş ülkelerde yaklaşık her 7 kadından 1'inde hayat boyunca rastlanmaktadır(1).

Meme kanseri için erkek/kadın hasta oranı yaklaşık olarak 1/100'dür. Meme kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı gelişmekte olan ülkelerde %53, gelişmiş ülkelerde ise %73 olarak raporlanmıştır. Türkiye'de meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır ve kadınlar arasında görülen kanserler içinde %22,9'luk oranla ilk sırada yer almaktadır (10).

2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Yaş: Meme kanseri görülme sıklığı yaş ile birlikte artar.

- 1- Doğumdan 49 yaşına kadar – %2,0 2
- 2- 50-59 yaş arasında – %2.3
- 3- 60-69 yaş arasında – %3.5
- 4- 70 yaşından sonra – %6.7
- 5- Tüm hayatı boyunca – %12.4 meme kanserine yakalanma riski mevcuttur(11).

Aile öyküsü :

Yaştan sonra en önemli faktör aile hikayesidir. Ailede meme kanseri öyküsü riski artırır. Yakınlık derecesi ve hasta sayısı arttıkça risk artar. Birinci derece akrabada meme kanseri görülmesi riski 2 kat artar. İki akrabada meme kanseri öyküsü olması ise meme kanseri riskini 3 katına çıkarır(12).

Genetik faktörler meme kanseri vakalarının %5'inden sorumludur(13, 14). BRCA-1 ve BRCA-2 genlerindeki mutasyon meme kanseri riskini artırır. BRCA-1 mutasyonunda meme kanseri %45 iken BRCA-2 mutasyonunda %35'tir. Her 2 gende de mutasyon olma durumunda meme kanseri riski %50-70'lere kadar çıkmaktadır (15).

Cinsiyet ve yaş :

Amerika bileşik devletlerinde 2019 yılında 270.000 kadın meme kanseri tanısı almışken bu sayı erkek popülasyonunda 3.000'dir(11). 25 yaş sonrası meme kanseri insidans artar . 45-55 yaşlarda 100.000 kadından yılda 125 ve 60-65 yaşlarında yılda 153 ve 80-85 yaş arası 312 yeni vaka görülür (16).

Vücut Kitle İndeksi (BMI):

Vücut kitle indeksi yüksek ve perimenapozal dönemde kilo artışı olan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu risk artışı periferik yağ dokusu hücrelerindeki artmış östrojen dönüşümünden kaynaklanmaktadır (17).

Menarş- Menopoz :

Erken menarş ve geç menopoz meme kanseri gelişme riskini %30-40 oranında artırmaktadır(18). Nullipar kadınlarda multiparlara göre meme kanseri gelişme riski 1,4 kat daha fazladır (19). Onbir yaşının altında menarş yaşı olanların 13 yaşı üstünde olanlara göre %20 oranla daha fazla meme kanseri riski taşıdığı, 55 yaş üstü menapoza giren kadınların ise 50 -54 yaşından daha önce menapoza girenlere göre %12 daha fazla meme kanseri riskine sahip oldukları belirtilmiştir (20).

Doğurganlık :

Doğum yapmamış kadınlar, doğum yapmış kadınlara kıyasla daha yüksek meme kanseri riski taşırlar(21).

2.3. Meme Kanserinin histopatolojik sınıflandırılması

- İnvaziv duktal karsinom
- Lobüler karsinom
- Medüller karsinom
- Musinöz karsinom
- Komedokarsinom
- Paget hastalığı
- Tubüler adenokarsinom
- İnflamatuar karsinom(22, 23).

2.4. Meme kanserinin evrelemesi

Meme kanserleri evrelemesinde (AJCC) tarafından tanımlanan TNM evreleme sistemi kullanılır.(AJCC: American Joint Committee on Cancer)

AJCC ve UICC 8.Basıma göre Meme Kanseri Evrelemesi			
Evre	Tümör Boyutu	Nod Durumu	Metastaz
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T0/T1	N1mi/N1mi	M0/M0
Evre 2A	T0/T1/T2	N1/N1/N0	M0/M0/M0
Evre 2B	T2/T3	N1/N0	M0/M0
Evre 3A	T0/T1/T2/T3/T3	N2/N2/N2/N1/N2	M0/M0/M0/M0/M0
Evre 3B	T4/T4/T4	N0/N1/N2	M0/M0/M0
Evre 3C	Herhangi bir T	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 1: Meme Kanseri Evrelemesi

Primer Tümör

Tx - Değerlendirilemeyen primer tümör T0, Primer tümöre ait bulgu yok

Tis - İn situ karsinom

T1 - En büyük çapı ≤ 2 cm tümör

T2 - Tümör çapı > 2 cm, ≤ 5 cm

T3 - Tümör çapı > 5 cm

T4 - Tümör çapından bağımsız olarak göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu varlığı

Bölgesel Lenf Nodları

Nx - Bölgesel lenf nodları değerlendirilemeyen

N0 - Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 - 1-3 lenf noduna metastaz veya mikrometastaz

N2 - 4-9 lenf noduna metastaz veya aksiller lenf nodu tutulumu olmadan klinik

olarak saptanmış internal mammaryan lenf nodlarına metastaz

N3-10 veya daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya level 3 lenf nodu tutulumu

veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodu tutulumu veya ipsilateral internal

mammarian lenf nodundan 3'ten fazla lenf nodu tutulumu ile klinik olarak tespit

edilememiş metastaz

Uzak Metastaz

Mx-Uzak metastaz bilinmiyor

M0-Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok

M1-Klinik ve radyolojik olarak tespit edilen uzak metastaz ve/veya histolojik olarak

0.2 mm'den büyük uzak metastaz(24).

2.5. Meme kanserinin tedavisi

2.5.1. Cerrahi tedavi

Meme kanserinin primer tedavisi cerrahidir.

1- Radikal mastektomi

Meme dokusu ile birlikte pektoral kaslarında rezeksiyonu ve aksiller lenf nodlarının diseksiyonunu içerir. Günümüzde modifiye radikal cerrahi uygulanırken radikal cerrahi uygulanmamaktadır.

2- Modifiye radikal mastektomi

Pektoral kas korunur ancak pektoralis major kasın fasyası çıkartılır. En sık kullanılan cerrahi yöntemdir.

3- Meme koruyucu cerrahi

Erken evre (Evre1 ve Evre 2) ve radyoterapi alacak hastalara meme koruyucu cerrahi uygulanır. İki cm'den küçük, periferik yerleşimli, multisentrik olmayan tümörlerde uygulanabilir. Radyoterapi yapılmayacak hastalarda bu yöntem kontrendikedir. Prognoz açısından radikal ve meme koruyucu cerrahiye takiben radyoterapi alan hastalar arasında anlamlı fark gözlemlenememiştir.(25, 26)

2.5.2. Radyoterapi

Radyoterapinin lokal kontrolü arttırdığı ve sağkalımı uzattığı bilinmektedir. Mastektomi sonrası aksiller lenf nodu metastazı patolojik olarak gösterilmiş, derin cerrahi sınır pozitifliği saptanmış olan hastalara ve meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalara radyoterapi uygulanmalıdır(27).

2.5.3. Kemoterapi

Meme kanseri tedavisinde adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Adjuvan kemoterapi kullanılmasını belirleyen parametreler tümörün özelliklerine, , aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, yaş, menopozal durum, östrojen, progesteron reseptör durumu ve tümörün grade derecesidir. Yüksek gradeli tümörlerde, tümör çapının 2 cm ve üzeri olduğu, patolojik olarak tutulan lenf nodları gibi yüksek riskler bulunduğu adjuvan tedavi hastaya sunulabilmektedir.(28)

2.5.4. Meme Kanserinde Endokrin Tedavi

1-Antiöstrojen tedavi:

Selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan tamoksifen her evredeki meme kanseri hormonal tedavisinde kullanılabilen sentetik nonsteroid bir antiöstrojen bir ajandır (29). Tamoksifen meme dokusunda antiöstrojenik, kemik, lipid ve endometrium üzerinde östrojenik etkilidir.(30, 31)

Uzun vadeli tamoksifen kullanımı endometrial kanser riskini artırmaktadır. Önceden antiöstrojene maruz kalan kadınlarda tavsiye edilen ikinci seçenek hormon tedavileri ise, menopoz sonrası kadınlar için aromataz inhibitörleri, menopoz öncesi kadınlar için progestinler ve androjenler yer almaktadır.(32)

2- Aromataz İnhibitörleri:

Aromataz enzimi; androjen, androstenedion ve testosteronu östrojene çeviren bir enzimdir. Premenopozal kadınlarda over hiperstümlasyonuna neden olduklarından kullanılmazlar. Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri hem metastatik hastalıkta ve hem de tamoksifenden daha etkin gözükmektedir.

2.6. Tamoksifenin Endometrium Üzerine Etkisi

Tamoksifen endometrium üzerinde östrojenik etkilidir. Tamoksifen tedavisi alan hastalarda endometrial patoloji gelişme oranı %67'ye kadar ulaşmaktadır. Endometrial polip, endometrial hiperplazi, endometrial sarkom veya karsinosarkom bu patolojiler arasında yer almaktadır(6, 7). Üç yıl ve daha uzun süre tamoksifen kullanımı ve endometrial kanser risk artması arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(33). Tamoksifen kullanan hastalara endometrial patoloji açısından yıllık jinekolojik muayene yapılması gerekmektedir. Vajinal kanama şikayeti bulunan veya yapılan jinekolojik ultrasonografide (USG) endometrial patoloji saptanan hastalarda endometrial biyopsi alınması gerekmektedir. (34)

2.7. Tamoksifen Kullanan Hastalarda Genital Sistem Patolojileri

Endometrial Polip

Endometrial patolojiler arasında en sık görülen patoloji türüdür. Dört yıldan fazla tamoksifen kullanan postmenopozal kadınlarda %11 oranında polip görülmektedir.(35, 36) Tamoksifen tedavisi öncesinde endometriyal polip öyküsü olan hastalarda, tamoksifen tedavisi sırasında daha yüksek oranda tekrarlayan endometriyal polip olduğu gösterilmiştir. (37) Tamoksifen kullanan postmenopozal hastalarda endometriyal poliplerin %5'i malignite riski taşırken, bu oran premonopoz hastalarda %2'dir.(38-41)

Endometrial Hiperplazi:

Tamoksifen kullanan postmenopozal hastalarda endometrial hiperplazi riski artmıştır ancak premenopozal kadınlarda risk artışı gösterilememiştir. Retrospektif bir çalışmada, dört yıl tamoksifen tedavisi gören postmenopozal meme kanseri hastalarda, basit hiperplazi riski %12, kompleks hiperplazi riski %3 ve Endometriyal karsinom %2 olarak gösterilmiştir.(42)

Endometrial Karsinoma

Tamoksifen kullanan postmenopozal hastalar için endometrial karsinom riski artmaktadır. Bu risk, tedavi süresinin artmasıyla artar ve tamoksifen tedavisinin kesilmesinden sonra en az 2 yıl devam eder. Premenopozal hastalarda ise risk artışı

saptanamamaktadır.(43) ATLAS çalışmasında 10 yıl boyunca tamoksifen kullanan hastalarda endometrial kanser görülme oranı %3,1 ve 5 yıl boyunca kullanan hastalarda %1,6 olarak raporlanmıştır. Aromataz inhibitörü kullanan hastalarda ise endometrial karsinomu gelişme riski tamoksifen kullananlara göre daha düşük olarak saptanmıştır.(44)

2.8. Endometrial Patolojilerin Tanısında Kullanılan Yöntemler

Dilatasyon & Küretaj (D&C)

D&C, endoservikal kanalın dilatasyonu sonrası uterin kavitenin tüm yüzeyinin küretajını ifade eder. Recaimer tarafından 1843'te ilk kez uygulanmaya başlanmıştır ancak rutin kullanıma 20.yüzyılda geçmiştir. D&C endometrial örnekleme yöntemleri arasında altın standart olarak belirtilmiştir. (45, 46)

D&C işlemi sırasında en sık rastlanan komplikasyon uterin perforasyondur. Diğer komplikasyonlar arasında servikal yaralanmalar, enfeksiyonlar, kanama, rahim içi yapışıklıkların oluşması ve uygulanan anesteziye bağlı komplikasyonlar sayılabilir.(47)

Yapılan bir çalışmada D&C ve diğer endometrial örnekleme yöntemleri kanseri saptama oranları karşılaştırıldığında D&C' nin daha üstün olduğu görülmüştür.(48)

Histolojik Vakum Aletleri (Pipelle, Karman Kanül)

Cornier tarafından 1984'te tasarlanan Pipelle, hastalarca daha fazla tolere edilebilen bir yöntem olmuştur ve yapılan çalışmada endometrial kanserli hastalarda pipellenin sensitivite oranı %97,5 olarak bulunmuştur(49)

Karman kanül ile yapılan çalışmalarda endometrial polipler için suboptimal olduğu, diğer patolojiler için yeterli ve D&C' ye oranla tolere edilebilen bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Daha ucuz ve daha güvenilir bir yöntem olmakla birlikte yeterli örnekleme yapabilme oranı %83-93 arasındadır. Aynı zamanda bu yöntemle uterin kornual bölgelerden yeterli örneklem yapılamadığı ifade edilmiştir. Bu yöntemler ofis şartlarında ve anestezi uygulanmadan da yapılabilmesi ve endometriyum kanserini saptamada sensitivitesinin %90-97,5 oranında olması ile yıllardır tercih edilen teknikler olmuşlardır (49-51)

Histeroskopi

Histeroskop adı verilen cihaz ile servikal kanaldan geçerek uterin kaviteyi görüntüleyerek intrauterin tanı koydurucu ve tedavi edici girişimlerin yapılabildiği endoskopik girişimdir ve direkt gözlem ile örnekleme ya da intrauterin lezyonların eş zamanlı eksize edilmesine olanak sağlar. (52)

Histeroskopinin endometrial patolojileri saptamadaki sensitivitesi %90-97 aralığında iken spesifitesi %62-93 aralığındadır. Submuköz myomlar için sensitivite oranı %53-100 iken spesifite oranı %97-100 aralığındadır(61). Hiperplazi veya karsinomlardaki sensitivite oranı %90-100 arasında ve spesifite ise %97-100 arasındadır. (53)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 2010-2021 yılları arasında başvurmuş meme kanseri nedeniyle tamoksifen ve aromataz inhibitörleri kullanan ve endometrial örnekleme yapılan hastalar geri dönük olarak incelendi. Çalışmanın etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan(23 sayılı) alınmıştır.

Hastanemiz bilgi yönetim sisteminden meme kanseri tanısı almış ve endometrial örnekleme yapılan hastaların dosya numaralarına ulaşıldı. Adjuvan hormonal tedavi olarak tamoksifen ve aromataz inhibitörleri kullanan hastalar arasından çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun olan hastalar tespit edildi.

Çalışmamıza 18 yaş üstü, hormon reseptörü pozitif meme kanseri nedeniyle tamoksifen ve aromataz inhibitörleri kullanan ve kliniğimizde farklı endikasyonlarla endometrial örnekleme yapılmış olan 74 kadın hasta dahil edildi. Biyopsi öncesi 3 aydan fazla süre tamoksifen ve aromataz inhibitörleri kullanımını bırakanlar, romatolojik, inflamatuvar, endometrium ve meme dışında malignitesi olanlar, hematolojik, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı. Meme kanseri tanılı endometrial biyopsi yapılmış olan toplam 74 hastadan 48 hasta ile çalışmaya devam edildi. Hastaların endometrial örnekleme öncesi yaş, parite, menopoz durumu, başvuru şikayetleri, ailede kanser, meme kanseri ve endometrial kanser öyküleri, meme kanseri patoloji sonuçları ve östrojen/progesteron reseptör durumu, hastalara meme kanseri için uygulanmış cerrahi türü, KT ve RT alma

durumları kaydedildi. Hastalar başvuru şikayetlerine göre semptomatik (vajinal kanama) ve asemptomatik (kontrol için başvuranlar) olarak ayrıldı.

Hastalara endometrial örnekleme öncesinde rutin olarak yapılan jinekolojik ultrasonografi sonuçları değerlendirildi. Transvajinal ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlık ve endometrium düzenliliği kaydedildi.

Hastaların meme kanseri tanısı aldığı dönem ile eş zamanlı alınmış kanser antijeni 15-3 (CA 15-3) değeri ve endometrial örnekleme yapılan dönem ile eş zamanlı alınan kanser antijeni 125 (CA125) değeri kaydedildi.

Hastanemiz Patoloji Laboratuvarında incelenmiş olan endometrial örnekleme sonuçları incelendi. Hastalar endometrial örnekleme sonuçlarına göre normal biyopsi sonucu olanlar ve patolojik biyopsi sonucu olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Biyopsi sonucu normal olan gruba patoloji sonucu endometrial proliferatif endometrium, sekretuar endometrium ve atrofik endometrium olarak bildirilen hastalar dahil edilmiştir. Biyopsi sonucu patolojik olan gruba ise patoloji sonucu endometrial polip, endometrial hiperplazi ve endometrial kanser olarak bildirilen hastalar dahil edilmiştir.

Birincil sonuç değişkenleri tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanan hastaların endometrial patoloji ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Sekonder değişkenler ise asemptomatik ve semptomatik hastalarda endometrial patoloji sonucunun araştırılmasıdır.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analiz için spss 22.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı değerler “sayı” ve “ yüzde” olarak belirtildi. Değişkenler veri dağılımına göre ortalama + standart sapma veya median(minimum-maksimum) olarak tanımlandı. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 48 hasta 43-79 yaş aralığında olup ortalama yaşları 55 ± 8.16 'dır. hastaların parite sayısı 0 ile 6 arasında değişmektedir ve ortalaması 2.21 ± 0.97 'dir. hastaların %6.3'ünde (n:3) ailede kanser öyküsü vardır. Hastaların %50'si (n:48) menopozdaydı. Vakalardan %85.4'ü (n:41) anormal vaginal kanama şikayeti ile kliniğimize başvurmuştur. % 14.6 ise rutin kontrol için başvurup biyopsi endikasyonu konulmuş hastalardır. Tablo 2'de çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri verilmiştir.

Hastaların meme kanseri patolojik tanıları tablo 3'te verilmiştir. Buna göre hastalar; %91.7(n:44) invaziv meme karsinomu, %2.1(n:1)İnvaziv lobuler karsinom, %2.1(n:1) İnvaziv müsinöz karsinom, %2.1(n:1) Atipik medüller karsinom, %2.1(n:1) İnvaziv papiller karsinom olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4'te belirtildiği gibi Meme kanseri olan hastaların %91.7'sine (n:44) mastektomi ve %8.3'üne (n:4) meme koruyucu cerrahi yapılmıştır. Hastaların 68.7'si (n:33) radyoterapi almış ve %31.3'si (n:15) radyoterapi almamıştır. Hastaların %81.3'ü (n:39) kemoterapi almış ve %18.7'si (n:9) kemoterapi almamıştır.

Tablo 2: Hastaların Genel Özellikleri

özellikler	Min-Maks	ort±ss
Yaş	43-79	55±8.16
parite	0-6	2.21±0.97
	n(sayı)	Yüzde(%)
Tamoksifen kullanımı		
Tamoksifen kullananlar	36	75
Tamoksifen kullanmayanlar	12	25
Aromataz inhibitör kullanımı		
Aromataz inhibitör kullananlar	4	8.4
Aromataz inhibitör kullanmayanlar	44	91.6
Menopoz durumu		
Menopoz	24	50
premenopoz	24	50
Ailede kanser öyküsü		
Aile Öyküsü var	3	6.3
Aile Öyküsü yok	45	93.7
Başvuru şikayeti		
Anormal uterin kanama	41	85.4
Rutin kontrol	7	14.6

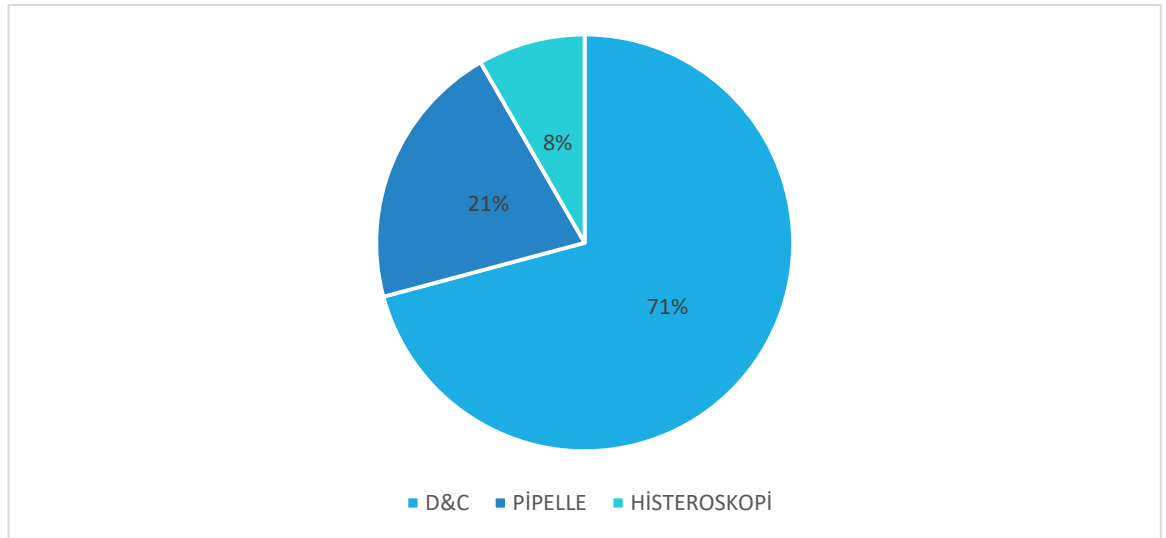
Tablo 3: Meme Kanseri Patoloji Sonucu

özellikler	n(sayı)	Yüzde(%)
Meme kanseri patoloji sonucu		
İnvaziv duktal karsinom	44	91.7
İnvaziv lobuler karsinom	1	2.1
İnvaziv müsinöz karsinom	1	2.1
Atipik medüller karsinom	1	2.1
İnvaziv papiller karsinom	1	2.1

Tablo 4: Cerrahi Türü, Radyoterapi ve Kemoterapi Özellikleri

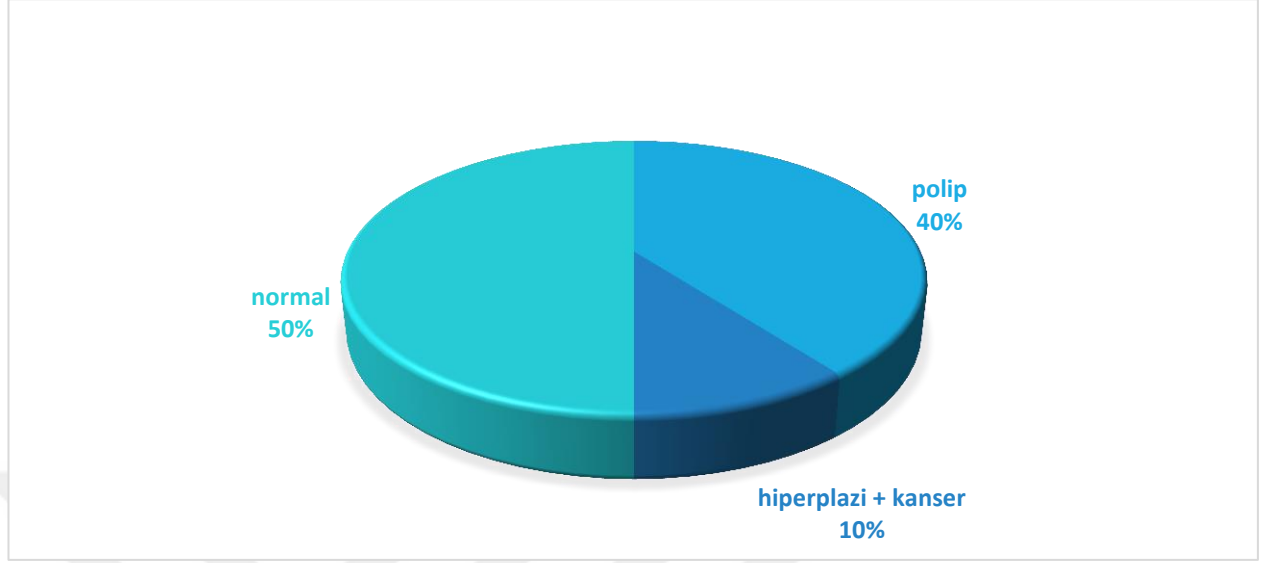
Özellikler	n(sayı)	Yüzde(%)
Cerrahi türü		
mastektomi	44	91.7
Meme koruyucu	4	8.3
cerrahi		
RT		
Radyoterapi alan	33	68.7
Radyoterapi almayan	15	31.3
KT		
Kemoterapi alan	39	81.3
Kemoterapi	9	18.7
almayan		

Şekil 1: Meme Kanserli Hastalardan Endometrial Biyopsi Alınma Yöntemleri



Endometrial biyopsi endikasyonu olan hastalara %8 (n:4) histeroskopi, %21 (n:10) pipelle, %71 (n:34) D&C aspirasyon uygulanmıştır. (Şekil 1).

Şekil 2: Meme Kanserli Tamoksifen ve Armoanataz İnhibitörü Kullanan Hastaların Endometrial Biyopsi Sonuçları

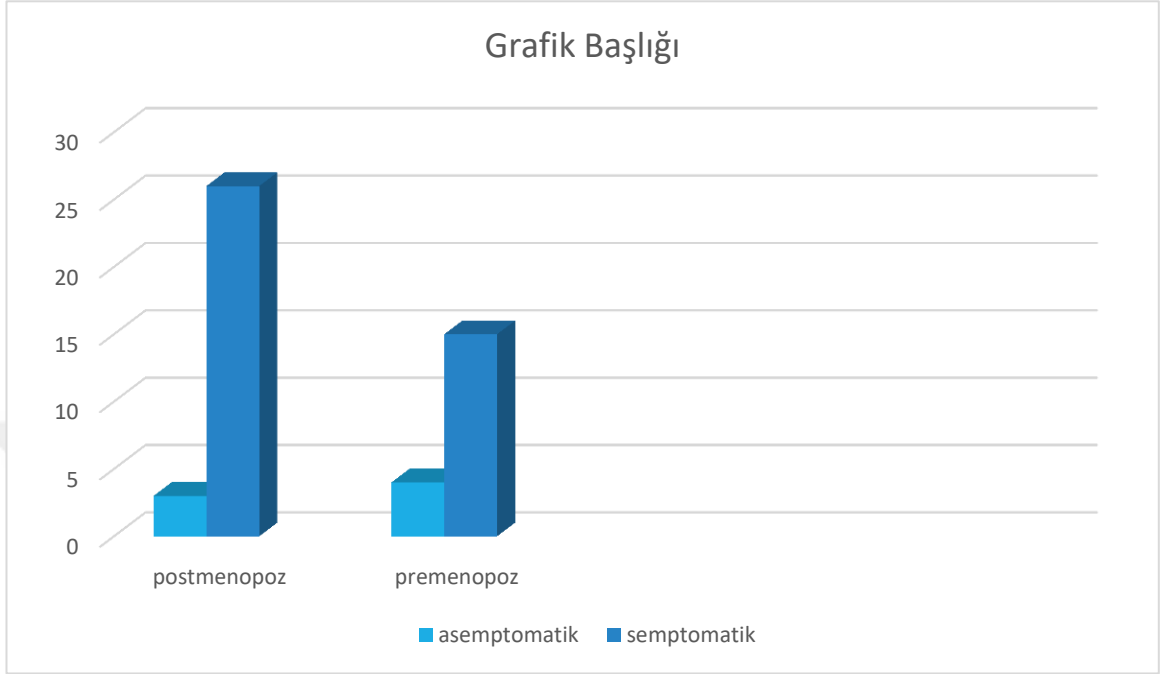


Biyopsi sonuçlarının %50'si normal, %40'ı endometrial polip ve % 10' u endometrial hiperplazi ve endometrial kanser olarak raporlanmıştır.

Tablo 5: Endometriyal Biyopsi Patoloji Sonuçlarının Dağılımı

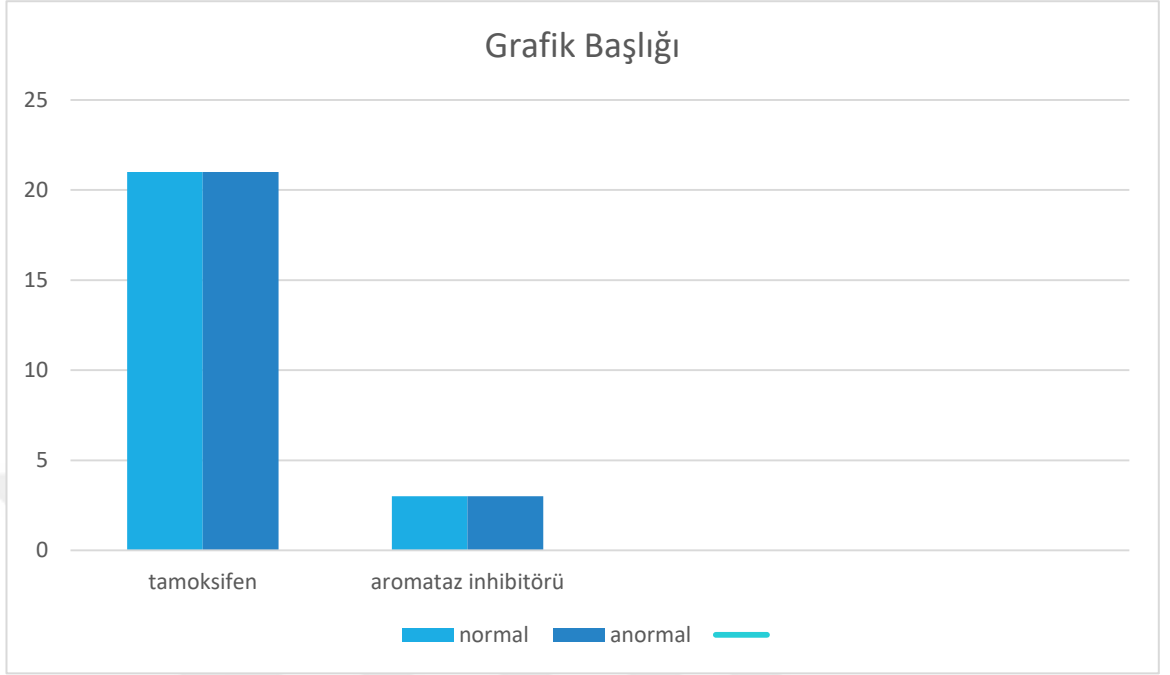
Endometrial biyopsi sonuçları	n(sayı)	Yüzde(%)
Endometrial polip	19	39.6
Atrofik endometrium	15	31.3
Proliferatif endometrium	9	18.8
Atipili hiperplazi	1	2.1
Atipisiz hiperplazi	2	4.2
Endometrioid tip karsinom	2	4.2

Şekil 3: Menopoz ve Premenopozdaki Hastaların Geliş Semptomlarına Göre Dağılımı



Premenopozal hastalardan % 78.9'u (n:15) asemptomatik(endometrial patoloji) ve % 21.2'si (n:4) semptomatik (menometroraji), postmenopozal hastaların ise %89.7'si (n:26) semptomatik (postmenopozal kanama) ve %10.3'ü(n:3) asemptomatik (endometrial paoloji) olarak izlendi.

Şekil 4: Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü Kullanan Hastaların Endometrial Patoloji Sonuçlarının Değerlendirmesi

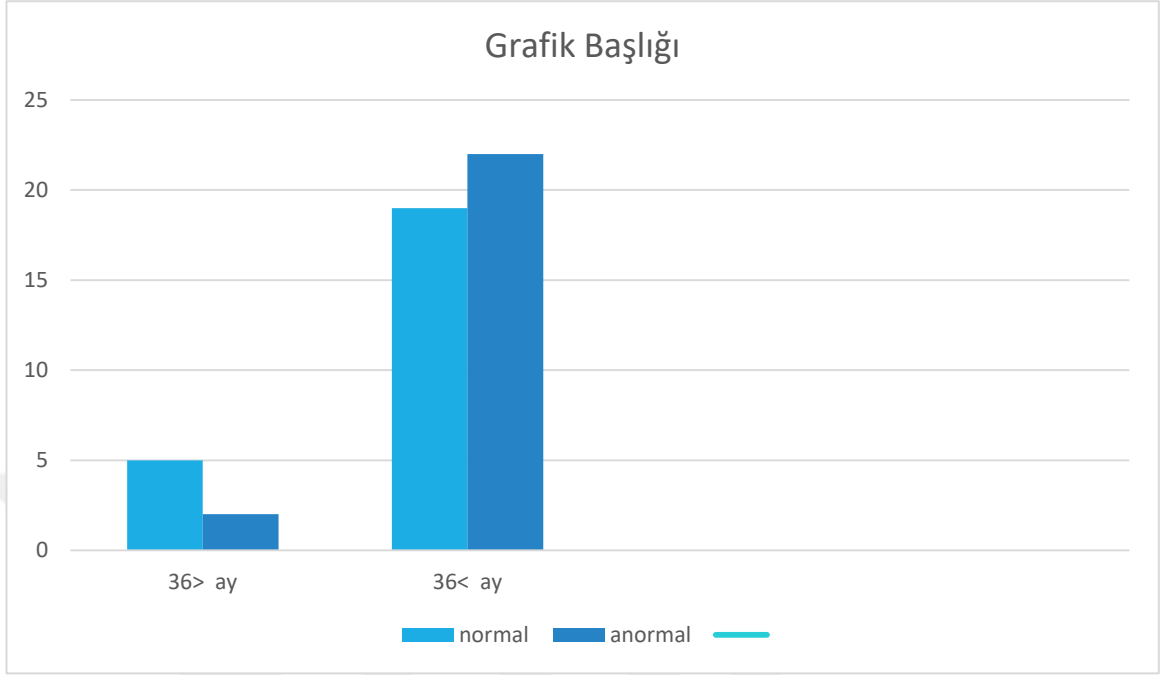


Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü kullanan hastaların endometrial biyopsi sonuçlarının %50'si herhangi bir patoloji içermemektedir.

Tablo 6: Tamoksifen ve Aromataz İnhibitör Kullanımına Ek Olarak Kemoradyoterapi Alan Hastaların Endometrial Patoloji Sonuçları

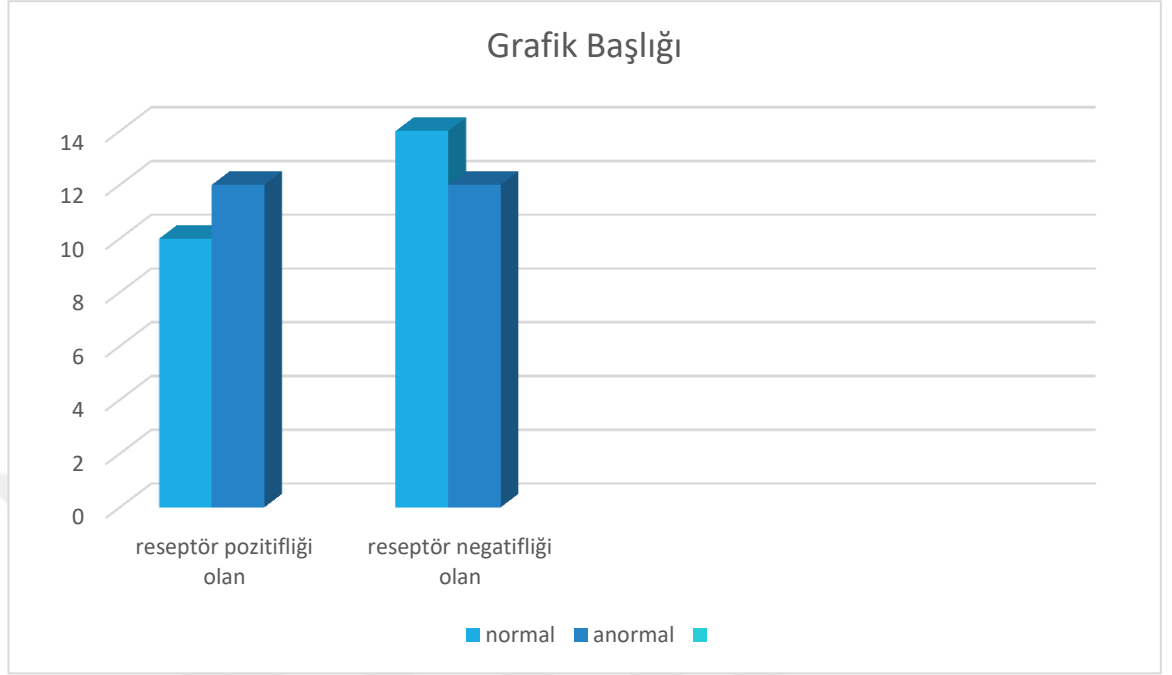
RT + KT	normal	anormal
alanlar	21	18
almayanlar	3	6

Şekil 5: Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü Kullanım Süresine Göre Endometrial Patoloji Sonuçları



36 ay ve üzerine 19 hastanın endometrial biyopsi sonucu normal 22 hastanın ise anormal olarak değerlendirildi. 36 aydan daha az kullanımda ise 5 hastanın patoloji sonucu normal, 2 hastanın anormal olarak değerlendirildi. Grupların yanıtları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0.05$)(OR:2.8, %95CI0.5-16.6)

Şekil 6: Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü Kullanan, Östrojen, Progesteron Ve Her-2/Neu Reseptör Pozitifliği Olan Hastaların Endometrial Patoloji Sonuçları



Üç reseptör pozitifliği olan hastaların endometrial biyopsi sonuçlarının %45.5'ini (n:10) normal ve %54.5'i ise anormal olarak raporlanmıştır.

Üç reseptör negatifliği olan hastaların endometrial biyopsi sonuçlarının %53.8'i normal ve %46.2'i ise anormal olarak raporlanmıştır.

Tablo 7: Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörü Kullanan Hastaların Yaş, Gravida Ve Parite Ortalamaları

Klinik özellikler	Normal	Anormal
yaş	57,54±7,83	53,54±8,16
gravida	2,79±1,35	3,13±1,42
parite	1,96±0,80	2,46±1,06

Tablo 8: Tamoksifen ve Aromataz İnhibitörleri Kullanan Hastaların Smear Sonuçları

Smear sonucu	n(sayı)	Yüzde(%)
Malignite yok	38	79.2
ASC-US	1	2.1
HSIL	1	2.1
LSIL	1	2.1
Smear testi olmayanlar	7	14.5

hastaların smear sonuçları görülmektedir. %79.2'si malignite negatif olarak yorumlanmıştır.

5. TARTIŞMA

Tamoksifen kullanımı meme kanserinde östrojen reseptörü pozitif olan hastalarda mortalite oranını belirgin azaltmaktadır(54). Tamoksifen meme dokusunda antiöstrojenik, kemik, lipid ve endometrium üzerinde östrojenik etkilidir(30, 31). Tamoksifen tedavisi alan hastalarda endometrial patoloji gelişme oranı %67'ye kadar ulaşmaktadır. Endometrial polip, endometrial hiperplazi, endometrial sarkom veya karsinosarkom bu patolojiler arasında yer almaktadır(6, 42).

Çalışmamızda meme kanseri tanılı, tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanan ve endometrial biyopsi yapılmış hastalarda endometrial patoloji sonuçları üzerinde etkisi olabilecek yaş, menopoz durumu, tamoksifen kullanım süresi, başvurudaki şikayeti, kemoradyoterapi alımı ve östrojen/progesteron/her2neu reseptör durumu araştırıldı.

Polip, hiperplazi ve kanser sonuçlarını dahil ettiğimiz patolojik endometrial biyopsi grubunda yaş ortalaması daha düşük bulundu. Cohen ve arkadaşları, tamoksifen kullanan daha ileri yaştaki ve menopozdaki hastalarda endometrial kanser gelişme riskinin artmış olduğunu bildirmişlerdir(55). Bu çalışmada tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanım 36 ay ve üzerinde olanlarda hiperplazi ve kanser sonucu görülme durumu 36 ayın altında olanlardan anlamlı olarak fazla saptanmadı.(şekil5). Van leeuwen ve arkadaşları tamoksifen kullanım süresi ve kümülatif dozun artışı ile endometrium kanseri riskinde önemli bir artış olduğunu gösterdi.(56) başka bir çalışmada ise 27 ay ve üzerinde tamoksifen kullanan hastalarda, endometrial patoloji sıklığının arttığını bildirilmiştir(57).

Çalışmamızda tamoksifen ve aromataz inhibitör kullanımını ayrı olarak ele aldık ancak endometrial biyopsi sonuçlarında anlamlı fark izlenemedi. Morkovitch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tamoksifen tedavisinin aromataz inhibitörleri ile değiştirildiği 36 postmenopozal meme kanseri hastasının 35'inde endometrial patoloji tanımlanmadı.(58)

Hastaların bizim kliniğimize başvurma şikayetleri arasında en çok vaginal kanama yer almaktadır. Premenopozal hastaların % 21.2'si ve postmenopozal hastaların ise %89.7'si vaginal kanama şikayetiyle tarafımıza başvurmuşlardı.

Cohen ve arkadaşlarının meme kanseri tanılı tamoksifen kullanan ve endometrial biyopsi alınmış postmenopozal hastaların dahil olduğu çalışma da hastaların %94,1'ini asemptomatik hastalar oluşturuyordu. Aynı çalışmada endometrial patolojisi olan asemptomatik hastaların, semptomatik hastalardan daha geç tanı aldığı ifade ediliyor(59).

Çalışmamızda endometrial biyopsi sonucu patolojik olan hasta grubun içinde en sık endometrial polip'e rastlanıldı. Tüm hasta popülasyonunun endometrial biyopsi sonuçlarının %39.6'sı endometrial polip, %6.3'u hiperplazi, %4.2'si endometrium kanseri ve %49.9'u normal histoloji olarak değerlendirildi. Bizim yaptığımız bu çalışma Maria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasıyla benzer bulunmuştur. Bahsi geçen çalışmada tamoksifen kullanan 284 meme kanseri tanılı hastanın endometrial biyopsi sonuçları incelenmiş ve %40.1'inde (n:114) endometrial polip, %2.5'inde(n:7) endometrial hiperplazi, %1.8'inde(n:5) endometrial kanser ve %51.4'ünde(n:146) normal histoloji saptanmıştır.(60)

6. SONUÇ

Semptomatik hastalarda öncelikle endometrial örnekleme yapılması , asemptomatik hastalarda ise ultrasonografik değerlendirmenin ardından endometrial örnekleme yapılması uygun yaklaşımdır.

Tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanan hastaların endometrial biyopsi sonuçlarında anlamlı fark izlenemedi. Tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanan hastalarda endometrial patoloji risk artışının gravida ve parite ile ilişkisi olmadığı görüldü.

Endometrial biyopsi alınan tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanan hastaların büyük çoğunluğu semptomatik olup, endometrial polip en sık karşılaşılan patolojydi.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(1):7-33.
2. Chavez-MacGregor M, Elias SG, Onland-Moret NC, Van Der Schouw YT, Van Gils CH, Monninkhof E, et al. Postmenopausal breast cancer risk and cumulative number of menstrual cycles. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005;14(4):799-804.
3. Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, Weber BL. Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(9):1980-95.
4. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast cancer research*. 2005;7(3):1-12.
5. Cosman F, Lindsay R. Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum. *Endocrine Reviews*. 1999;20(3):418-34.
6. Chang J, Powles T, Ashley S, Iveson T, Gregory R, Dowsett M. Variation in endometrial thickening in women with amenorrhea on tamoxifen. *Breast cancer research and treatment*. 1998;48(1):81-5.
7. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Rosen D, Cordoba M, et al. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1996;15(2):152-7.
8. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk factors associated with endometrial pathology in premenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Yonsei medical journal*. 2020;61(4):317-22.
9. Donegan WL, Donegan W. Introduction to the history of breast cancer. *Cancer of the Breast*. 1995:1-15.
10. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. *GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2008.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020;70(1):7-30.

12. Cancer CGoHFIB. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*. 2001;358(9291):1389-99.
13. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *American journal of human genetics*. 1991;48(2):232.
14. Weber B, Garber J. Familial breast cancer Harris JR Lippman ME Morrow M. Hellman S. eds.. *Diseases of the Breast: 168-185*. Lippincott-Raven Philadelphia; 1996.
15. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005;14(1):20-6.
16. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin*. 1999;49(1):8-31, 1.
17. Group EHBCC. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(16):1218-26.
18. Vogel VG. Breast cancer prevention: a review of current evidence. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2000;50(3):156-70.
19. Darendeliler E, Ağaoğlu F. Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. İçinde: *Meme Kanseri* (Ed: Topuz E, Aydınler A, Dinçer M) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2003:13-33.
20. Masi CM, Blackman DJ, Peek ME. Interventions to enhance breast cancer screening, diagnosis, and treatment among racial and ethnic minority women. *Medical Care Research and Review*. 2007;64(5_suppl):195S-242S.
21. Cancer CGoHFIB. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The lancet oncology*. 2012;13(11):1141-51.
22. Berg JW, Hutter RV. Breast cancer. *Cancer*. 1995;75(1 Suppl):257-69.
23. Li CI, Moe RE, Daling JR. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Archives of internal medicine*. 2003;163(18):2149-53.
24. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(17):3628-36.

25. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(22):1456-61.
26. Veronesi U. Conservation surgery and irradiation in stages 1 and 2 disease. European experience. *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases* Second edition Philadelphia: W: B Saunders. 1998:1191-6.
27. Kurt B. Adjuvan Kemoterapi Tedavisi Alan Meme Kanserli Hastalarda Oral Kriyoterapi Uygulamasının Beklentisel, Akut Ve Geç Bulantı Kusmaya Etkisi. 2021.
28. Group EBCTC. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*. 2012;379(9814):432-44.
29. Jordan VC. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: a tribute to the late Arthur L. Walpole. *Breast cancer research and treatment*. 1988;11(3):197-209.
30. Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm C, Taskinen M-R, Elomaa I. Antiatherogenic effects of adjuvant antiestrogens: a randomized trial comparing the effects of tamoxifen and toremifene on plasma lipid levels in postmenopausal women with node-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 1996;14(2):429-33.
31. Love RR, Barden HS, Mazess RB, Epstein S, Chappell RJ. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Archives of Internal Medicine*. 1994;154(22):2585-8.
32. Campos SM, Winer EP. Hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Oncology*. 2003;64(4):289-99.
33. Chen J-Y, Kuo S-J, Liaw Y-P, Avital I, Stojadinovic A, Man Y-g, et al. Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population based study. *Journal of Cancer*. 2014;5(2):151.
34. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecologic oncology*. 2000;78(2):181-6.
35. Geiser AG, Hummel CW, Draper MW, Henck JW, Cohen IR, Rudmann DG, et al. A new selective estrogen receptor modulator with potent uterine antagonist activity, agonist activity in bone, and minimal ovarian stimulation. *Endocrinology*. 2005;146(10):4524-35.

36. Wright JD, Desai VB, Chen L, Burke WM, Tergas AI, Hou JY, et al. Utilization of gynecologic services in women with breast cancer receiving hormonal therapy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;217(1):59. e1-e12.
37. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1394-7.
38. Schlesinger C, Kamoi S, Ascher SM, Kendell M, Lage JM, Silverberg SG. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. *Int J Gynecol Pathol*. 1998;17(4):302-11.
39. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony R, Beyth Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol*. 1999;75(1):136-41.
40. Ricciardi E, Vecchione A, Marci R, Schimberni M, Frega A, Maniglio P, et al. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:121-4.
41. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1197-205.
42. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Rosen DJ, Cordoba M, et al. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Pathol*. 1996;15(2):152-7.
43. Chen L-m, Berek J. Endometrial carcinoma: Epidemiology, risk factors and prevention. *UpToDate*; 2021.
44. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
45. Johnson N, Crompton A, Ramsden S, Mencaglia L, Perino A, Hamou J. Histological sampling of the endometrium—a comparison between formal curettage and the Pipelle sampler. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1992;99:779-80.
46. Nasri M, Coast G. Correlation of ultrasound findings and endometrial histopathology in postmenopausal women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1989;96(11):1333-8.
47. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 195: prevention of infection after gynecologic procedures. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(6):e172-e89.

48. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 1995;86(1):38-42.
49. Stovall TG, Photopoulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1991;77(6):954-6.
50. Reid PC, Brown VA, Fothergill DJ. Outpatient investigation of postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100(5):498.
51. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, Braggins C, Cox C, Bernstein Z, et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia*. 2000;6(6):643-8.
52. Papuççu R. Diagnostik ve operatif Histeroskopi 1. baskı Atlas Kitapçılık. Ankara; 2002.
53. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(6):493-504.
54. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013;381(9869):805-16.
55. Cohen I, Azaria R, Bernheim J, Shapira J, Beyth Y. Risk factors of endometrial polyps resected from postmenopausal patients with breast carcinoma treated with tamoxifen. *Cancer*. 2001;92(5):1151-5.
56. van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeneij LA, Gimbrère CH, Otter R, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet*. 1994;343(8895):448-52.
57. Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol*. 1999;93(6):1004-8.
58. Markovitch O, Tepper R, Fishman A, Aviram R, Cohen I. Aromatase inhibitors reverse tamoxifen induced endometrial ultrasonographic changes in postmenopausal breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2007;101(2):185-90.
59. Cohen I, Perel E, Flex D, Tepper R, Altaras MM, Cordoba M, et al. Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between

gynaecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. J Clin Pathol. 1999;52(4):278-82.

60. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. Yonsei Med J. 2020;61(4):317-22.



8. Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSİZ OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometrial örnekleme yapılan meme kanseri tanılı hastaların klinik ve histopatolojik sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet Anıl ONAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı/ GÜTF		
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Uzmanlık tezi		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14.12.2021	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	DİĞER	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 231	Toplantı tarihi: 27.12.2021
	Endometrial örnekleme yapılan meme kanseri tanılı hastaların klinik ve histopatolojik sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Jyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	---

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr Ebru ARHAN
--------------------------------	---------------------

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla ilişkisi		Katılım		İmza
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD.	Sağ.Bil.Üniv. Ankara Eğt Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
İpek GÜVENÇ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Soheil

Soyadı: Koohnavard

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:

2006 ANDİSHEYE BORNA (orta okul-İran)

2010 ANKARA 22 BAHAMAN (lise)

2017 ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKLÜLTESİ

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları):-

Turgut E. , Turan G. , Koohnavard S. , Küçük H. , Tufan A. , Karçaaltıncaba D.
EVALUATION OF MATERNAL AND FETAL OUTCOMES OF PREGNANT
WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Jinekoloji-Obstetrik ve
Neonatoloji Tıp Dergisi. 2021; 18(4): 1056-1061.