



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POSTMENAPOZAL ASEPTOMATİK MEME KANSERİ
HASTALARINDA TAMOKSİFEN VE ARİMİDEX KULLANIMI
İLE OLUŞAN ENDOMETRİAL DEĞİŞİKLİKLERİN
KARŞILAŞTIRILMALI DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU
HASTALARIN RUTİN JİNEKOLOJİK TARANMASI**

Dr. ALİ DOĞUKAN ANĞIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. HÜSNÜ GÖKASLAN

İSTANBUL-2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği destek ve katkılarından dolayı başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hüsnü Gökaslan olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sakıp Pekin'e, Sayın Prof. Dr. Zehra Neşe Kavak'a, Sayın Prof. Dr. Tanju Pekin'e, Sayın Doç. Dr. Begüm Yıldızhan'a,

ve Sayın Prof. Dr. Serdar Turhal'a,

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği bulunan, tez çalışmamda bilimsel katkı ve desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Tevfik Yoldemir'e,

Birlikte çalıştığım süre içinde dostluklarını, fedakarlıklarını ve özverilerini her zaman hissettiğim başta Uzm. Dr. Ferhat Ekinci ve Dr. Sedef Ramoğlu olmak üzere bütün uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Büyük özveriyle çalışan bölüm hemşireleri ve personeline,

Hayatım boyunca sürekli arkamda olduklarını hissettiren sevgili annem ve babam Safir ve Abdullah Anğın'a,

Kardeşim Burçin Eski ve ailesine,

Hayattaki en büyük desteğim sevgili eşim Dr. Pınar Anğın'a,

en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ali Doğukan Anğın

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
2. MATERYAL ve METOD	16
3. BULGULAR.....	17
4. TARTIŞMA.....	23
5. SONUÇ.....	30
6. KAYNAKLAR	31

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Aromataz inhibitörlerinin sınıflandırılması	7
Tablo 2. Endometrium Kanseri İçin Risk Faktörleri.....	11
Tablo 3. Endometrial Hiperplazi.....	12
Tablo 4. Postmenapozal Uterin Kanama Sebepleri.....	14
Tablo 5. Hasta bulgularının ortalama değerleri	17
Tablo 6. Tmx ve AI gruplarının karşılaştırılması ve p değerleri	18
Tablo 7. Endometrial patoloji saptanan ve saptanmayan grup arasında bulguların karşılaştırılması ve p değeri	19
Tablo 8. TV-USG'de endometrial kalınlık 8,5mm baz alındığında patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayılarının karşılaştırılması	20
Tablo 9. SIS'te endometrial kalınlık 7,7 mm baz alındığında patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayılarının karşılaştırılması	20
Tablo 10. SIS'te yer kaplayan lezyon varlığında patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayılarının karşılaştırılması, endometrial kalınlık için cut-off:7,7mm.....	21
Tablo 11. TV-USG'de endometrial kalınlık için cut-off değeri 8,5mm alındığında tmx ve AI grubunda patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayıları.....	22
Tablo 12. SIS'te endometrial kalınlık için cut-off değeri 7,7mm alındığında tmx ve AI grubunda patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayıları	22

KISALTMALAR

TV-USG	: Transvaginal ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
PM	: Postmenapoz
SIS	: Salin infüzyon sonografisi
AI	: Aromataz inhibitörü
Tmx	: Tamoksifen
ER	: Östrojen reseptörü
PR	: Progesteron reseptörü
ACOG	: Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği
PPD	: Pozitif prediktif değer
NPD	: Negatif prediktif değer
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
E1	: Östron
E2	: Östradiol
Tm	: Tümör
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Amaç:

Postmenapozal dönemde asemptomatik meme kanseri olan hastalarda tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanımı ile oluşan endometrial değişikliklerin değerlendirilmesi ve bu hastaların rutin jinekolojik taranması.

Materyal metod:

Asemptomatik, postmenapozal meme kanserli hastalar arasından en az altı aydır tamoksifen kullanan 22 hasta ve arimidex kullanan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara rutin jinekolojik muayene sonrası bilateral uterin arter doppler sonografisi, transvajinal ultrasonografi ve salin infüzyon sonografisi uygulandı. Ardından pipelle kanülü ile endometrial örnekleme yapıldı.

Bulgular

Gruplar arasında endometrial değişiklikler ve ultrasonografik bulgular karşılaştırıldı. Tamoksifen kullanan hastaların 3'ünde (%13,5), arimidex kullanan hastaların 6'sında (%15) endometrial polip saptandı. Cut-off değeri 8,5mm alındığında transvajinal ultrasonografinin patoloji saptama da sensitivitesi %33, spesifitesi %90; cut-off değeri 7,7mm alındığında salin infüzyon sonografisinin sensitivitesi %33, spesifitesi %92 olarak bulundu.

Sonuç

Tamoksifen kullanımı aromataz inhibitörlerine kıyasla endometrial kalınlıkta artışa yol açmaktadır. Dopplerin endometrial patoloji açısından prediktif değeri yoktur. Transvajinal ultrasonografi mutlaka uygulanmalı, invazif bir işlem seçilecekse öncesinde salin infüzyon sonografisi uygulanmalıdır.

ABSTRACT

Objective

To evaluate the endometrial changes between asymptomatic postmenopausal women with breast cancer using tamoxifen or aromatase inhibitors and to determine the routine gynecologic screening for these women.

Design

Asymptomatic postmenopausal patients with breast cancer who were on tamoxifen or arimidex therapy more than six months were enrolled for the study. Twenty two women used tamoxifen and forty women used arimidex. Routine gynecologic exam was performed for all patients. Transvaginal ultrasonography, saline infusion sonography and bilateral uterine artery doppler sonography were performed. Later endometrial biopsy was done for all patients with pipelle canula.

Results

The percentage of endometrial changings, sonography findings were compared between the groups. Endometrial polip was detected in 3 patients who used tamoxifen (13,5%) and 6 patients who used arimidex (15%). The sensitivity of transvaginal ultrasonography was found to be 33% with a specificity of 90% when the cut-off level for endometrial thickness was set as 8,5mm. When the cut-off level during saline infusion sonography was set as 7,7mm the sensitivity was 33% and the specificity was 92%.

Conclusion

Endometrial thickening was found to be higher in tamoxifen group when compared with the aromatase inhibitors group. Doppler sonography showed no predictive value for any endometrial pathology. Ultrasonography should be performed for screening, saline infusion sonography should be applied for any detected sonographic pathology before invasive diagnostic tests.

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

MEME KANSERİ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde de yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır (1,2). Türkiye'de kanser epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar sınırlı olmasına rağmen 1990 nüfus sayımı dikkate alınarak yapılan bir çalışmada her yıl ortalama 18.800 yeni olgunun ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (3). Meme kanseri otuz yaşından önce nadir olup, bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir tırmanış gösterir. Bu artış menapoz sonrasında da yavaş eğimle yükselmeye devam eder (4). Bu nedenle 85 yaşındaki her 9 kadından birinde meme kanseri gelişebileceği beklenmektedir. Ayrıca kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri nedeniyle oluşmakta ve meme kanserine bağlı ölümler akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırayı almaktadır (2,5).

Meme Fizyolojisinde Hormon İlişkisi

Meme gelişmesi ve fonksiyonu bir çok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortisol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolündedir (6, 7, 8, 9, 10). Meme üzerine etkili bu hormonların etkileri in vitro olarak gösterilmiştir. Bazı hormonların insanda in vivo etkileri kesin değildir. Kesin olan östrojenin duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği ve prolaktinin süt salgısını oluşturduğudur (7,8).

Meme kanserinde hormonal ilişki, reseptörler ve prognoz

Meme kanseri gelişiminde hormonal faktörlerin rolü inkar edilemez. Erken menarş ve geç menapoz riski artırır. Aynı şekilde 45 yaşından önce menapoza girenlerde relatif risk %50' dir (11, 12). Nulliparlarda ve ilk doğumunu 30 yaşından sonra yapanlarda risk %50 artar (13, 14). Oral kontraseptif kullanımının riski artırıcı herhangi bir etkisi yokken, hormon replasman tedavisinin özellikle uzun süreli kullanım sonucunda az da olsa meme kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır (15, 16, 17).

Reseptör, bir hormona özel noktalardan bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve onun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu, onları düzenleyen, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki molekül ya da moleküllerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinler olup, konsantrasyon değişimine bağlı olarak, dolaşımdan hücre içine alınan hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, spesifik olarak, nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirir (18, 19). Östrojen ve progesteron reseptörlerinin hücre içinde nükleus ve sitozolde lokalize olduğu gösterilmiştir. Ultrasütrüktürel olarak ise, hormon reseptörlerinin nükleus içinde kromatin serpintileri arasında ya da nükleus membranının yakınında yer aldığı belirlenmiştir (20). Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yapmaktadır. Östrojen hormonunun mutajenik etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir. Kültür çalışmalarında da fonksiyonel östrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücresinde östrojenin mutajenik etkisi kanıtlanmıştır (21). Östrojen ve progesteron reseptörlerinin dokularda varlığını belirlemek için immunhistokimyasal, histokimyasal, biokimyasal, otoradyografi gibi yöntemler bulunmaktadır.

Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir. ER ve PR pozitif tümörler hormonal sağaltıma yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler (22). Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i; meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i ER pozitifdir (23). Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı PR pozitifdir (23). ER ve PR pozitifliği postmenapozal dönemde, premenapozal dönemden daha fazladır. ER pozitif tümörlerde, hormon sağaltımına %55-60, ER negative tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır. Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal sağaltıma yanıt %75-80'e ulaşmaktadır (23). ER, evre 1 ve 2 meme kanserlerinde, sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilgili bulunmuş, PR'nin ise sağkalım için ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir (23). ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktördür. ER ve PR pozitifliği hormonal sağaltıma yanıtı ve daha iyi prognozu gösterir.

MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Cerrahi Tedavi

Meme kanserinin erken evrelerde küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. En sık kullanılan yöntem modifiye radikal mastektomidir. Son yıllarda meme koruyucu cerrahi gittikçe önem kazanmaktadır. Yaşam süreleri bakımından mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan erken evre meme karsinomlu olgular arasında anlamlı bir fark yoktur (24, 25). Metastatik evrede ise yaklaşım palyatiftir. Ancak, meme kanserinin soliter organ metastazlarında seçilmiş olgularda ilk tedavi yaklaşımının metastazektomi olması yönündeki görüşün günümüzde gittikçe artan sayıda taraftar kazandığı görülmektedir (26).

Radyoterapi

Radyoterapi, erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide önemli yer tutmaktadır. Radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel sağkalımı uzattığı bildirilmektedir (27). Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlaması yapılması standart bir uygulamadır. Erken evre meme kanserinde sadece meme koruyucu cerrahi uygulanmış randomize olmayan vakaları içeren serilerde meme içi yineleme oranı % 10–54 arasında değişmekteyken bu oran radyoterapi uygulanmış serilerde %0–20 arasında değişmektedir (28, 29). Memede koruyucu cerrahi ve mastektomi sonrası radyoterapinin lokal kontrol ve sağkalıma olan katkısı randomize çalışmalarla da gösterilmiştir (30, 31). Ek olarak, cerrahi uygulanamayan erken evre meme kanserli hastalarda cerrahinin alternatifi olarak radikal radyoterapi uygulanabilmektedir. Metastatik meme kanserli hastalarda beyin ve kemik metastazlarının tedavisinin ana parçasını oluşturmaktadır.

Kemoterapi

Kemoterapi, cerrahi sonrası kalabilecek, yapılan standart tetkiklerle saptanamayan mikrometastatik odakları ortadan kaldırmak ve dolayısıyla ileride gelişebilecek metastazları önlemek amacıyla yapılmaktadır. Eldeki çalışmalar değerlendirildiğinde kemoterapi alan hastalarda mortalitenin azaldığı gözlenmiştir. Bu azalma hastaların nod, ER durumları ve tamoksifen kullanıp kullanmamış olmalarına göre değişkenlik göstermektedir. Kemoterapinin yararı hastanın yaş ve menapoz durumu ile de değişkenlik gösterir.

Hormonal Tedavi

Hormon reseptör pozitifliği saptanan metastatik evredeki hastalarda antiöstrojen ajanlarla ya da östrojen sentezinin engellenmesi ile %60–70 yanıt elde edilebilmektedir. Tamoksifen, gonadotropin-releasing hormone analogları, aromataz inhibitörleri en sık kullanılan ajanlardır. Menapoz öncesi dönemde hormon reseptör pozitif hastalarda tamoksifen ve gonadotropin-releasing hormone analoglarının hem adjuvan hem de metastatik hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Menapoz sonrası dönemde aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksamestan) ve tamoksifen kullanılabilmektedir. Postmenapozal hastalarda aromataz inhibitörleri hem metastatik hastalıkta ve hem de adjuvan tedavide tamoksifenden daha etkin gözükmemektedir.

1.Tamoksifen

Geçen yıllara dek ölüm sıralamasında birinci olan meme kanseri, erken evre olguların artması ve cerrahi sonrası uygulanan adjuvan tedavi protokollerindeki gelişmeler sebebiyle sıralamada akciğer ve kolon kanserlerinin altına düşmüştür (32). En önemli gelişmelerden birisi de 1973 yılında klinik kullanıma sunulan tamoksifendir. Selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen her evredeki meme kanserinin hormonal tedavisinde kullanılan sentetik nonsteroid yapıda bir antiöstrojen ajandır (32). Meme dokusu üzerine antiöstrojenik etki gösterirken (33), serum lipitleri (34), kemik (35) ve endometrium (36) üzerine belirgin östrojenik etki göstermektedir. Tamoksifen daha çok tümörostatik bir ilaç olduğundan ve kısa süreli tedavi sonrası tamoksifen kesildiğinde rekürrens olasılığı sebebiyle uzun süreli tedavinin (en az 5 yıl) en iyi klinik strateji olduğu söylenebilir (36, 37). 5-10 yıllık kullanım sonucunda tamoksifen'e karşı herhangi bir tolerans gelişmezken daha kısa süreli kullanımlarda nüks oranı artar (38). Sürviyi %10 oranında artırdığı saptanmıştır.

Tamoksifen 1973 yılında Nolvadex piyasa adıyla ilerlemiş meme kanserinin tedavisi amacıyla İngiltere'de piyasaya çıkmıştır. 1977 yılında FDA onayı almıştır. 1998 de tamoksifen'in premenapozal ve postmenapozal lenf nodu pozitif yüksek riskli kadınlarda meme kanseri nüksünü önlediği kabul edilmiş olup yapılan randomize çalışmalarda tamoksifenin meme kanserli hastalarda kontralateral memede kanser gelişme riskini üçte bir oranında azalttığı tespit edilmiştir (39). Şu anki tedavi protokolünde tamoksifen, ER(+) ve ER(-) olan postmenapozal hastalarda nodal duruma bakılmaksızın verilebilir. Aynı şekilde nod negatif veya nod pozitif premenapozal

hastalar eğer ER(+) ise tamoksifen adaydırlar. Günümüz tedavi şemasında sadece ER (-) premenapozal hastalara tamoksifen verilmemektedir (40). Son zamanlarda ER(-) olup PR (+) hastalara da tamoksifen tedavisi uygulanmaktadır. Tamoksifen'e karşı gelişen direnç, tedavide problem yaratmaktadır ve sebebi henüz netleştirilememiştir. Östrojen reseptör pozitifliğine rağmen tamoksifen direnci gelişen hastalarda, özellikle nükleer p21 aktive kinaz 1 (PAK1) ve Siklin D1 ekspresyonunun tespiti, bu markerlerin prediktif amaçlı kullanılabileceği görüşünü oluşturmuştur (41, 42).

Tamoksifenin etki mekanizmaları (43)

1-Meme kanseri hücrelerine lokal antitümör etkisi: Meme kanseri hücrelerinin östrojen reseptörüne bağlanan tamoksifen östrojen tarafından uyarılan replikasyonu engeller ve reseptöre bağlı kaldığı sürece bu hücrelerde DNA replikasyonu olmaz. Sonuç olarak kanser hücreleri ölmeye başlar ve tm küçülür.

2-Periferik antitümör etkisi: Tamoksifen östrojen tarafından regüle edilen proteazların yapımını azaltarak invazyonu önler, lokal stimulan büyüme faktörlerinin yapımını engelleyerek mikrometastazları azaltır ve mikrometastazların damarlanma potansiyelini düşürür.

3-Fizyolojik etkileri: Meme dokusuna antiöstrojenik etkisi olan tamoksifenin postmenapozal kadınlarda kemik ve kan lipidleri düzeylerine östrojenik etkisi vardır. Bazı kadınlarda östrojenik etki oluşurken bazılarında tamamen antiöstrojenik etki görülür ve endometrial atrofi olur. En güçlü etkisi postmenapozal uterusu etkilerken premenapozal uterusu pek etkisi yoktur.

Tamoksifenin Endometrium Üzerine Etkisi

Tamoksifenin profilaktik kullanımı hakkında yapılan üç çalışmada (Fisher, Powels, Veronesi) birkaç endometrial kanser tanımlanmış ancak tamoksifen alan hastaların kanser açısından risk altında olup olmadığı netleştirilmemiştir (44, 45, 46). Tamoksifen zayıf östrojen olduğundan ilişkili kanserlerin iyi diferansiye olduğu düşünülmekle birlikte Magriples ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada tamoksifen kullanan ve uterus kanseri geliştiren 15 meme kanserli hasta ile tamoksifen kullanmayıp uterus kanseri geliştiren 38 meme kanserli hasta incelenmiş, tamoksifenle tedavi edilmiş hastaların %67'sinde yüksek evreli tm varken tedavi

edilmemiş grupta bu oranın %24 olduğu görülmüş, tamoksifen ile ilgili kanserlerin kötü prognoz taşıdığı öne sürülmüştür (47).

Killackey ve arkadaşlarının (48) yaptığı ve tamoksifen kullanımı ile endometrium kanseri arasında ilişki olduğunun ilk kez iddia edildiği yayını takip eden 15 yıl içinde bu iddiayı destekleyen yaklaşık 250 çalışma yayınlanmıştır (49). NSABP B- 14 çalışmasının sonuçları tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri riskinde anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada plasebo grubunda endometrium kanseri riski 0,6/1000 iken, ortalama 35 ay tamoksifen alan grupta bu oran 2/1000 olarak bulunmuştur (50).

USG'nin PM kadınlarda endometrial kalınlığı belirlemedeki güvenilirliği tamoksifen kullanan hastalarda kesin olmayabilir. Artık veriler tamoksifen alan hastadaki belirgin endometrial kalınlığın (40mm ye kadar) kalınlaşmış endometrium değil de proximal myometrium olduğunu düşündürmektedir. Goldstein endometriuma uygulanacak salin infüzyon sonografisinin endometriumla altta yatan myometriumu ayırmada etkili olacağını düşünmüştür (51).

Son on yolda dünya çapında 400 hastada tamoksifene bağlı endometrial kanser tanımlanmıştır. Aynı süreç içerisinde sadece ABD'de 350.000 uterus kanseri saptanmıştır. Bu oran göz önüne alındığında endometrial inceleme cost-effektif görünmemektedir. Tamoksifen kullanıyor olsun ya da olmasın tüm kadınların yıllık muayene olması, hasta semptomatik ise endometrium incelenmesi, sadece tamoksifen alıyor diye endometrial örnekleme yada ultrasonografi uygulanmaması önerilmektedir (52).

2.Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri, primer olarak postmenapozal kadınlarda kullanılmaktadır ve etki mekanizması antiöstrojenlerden farklıdır. Aromataz enzimi; meme, kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusu gibi birçok periferel dokuda bulunmaktadır ve periferel östrojen üretiminden sorumludur. Daha da önemli etki mekanizması intratümoral aromataz etkisidir (53). Aromatazin östrojenin santral negatif feedback etkisini suprese etmede önemli bir hedef olduğu belirlenmiştir ve yeni spesifik aromataz inhibitörlerinin bulunmasıyla bu ilaçlarla çalışmalar başlamıştır. Aİ' ler oral olarak kullanılırlar, kullanımları kolaydır, rölatif olarak ucuzdur ve minör yan etkilere sahiptirler. Yaygın kullanılan Aİ, Letrazol (Femara) dır.

Aromataz, Androstenedion ve Testosteron'un sırasıyla E1 ve E2' ye dönüşmesi gibi östrojen üretimindeki hız kısıtlayıcı basamağı katalize eden sit P450 hemoprotein içeren mikrozomal bir enzimdir (54, 55). Aromataz aktivitesi overler, beyin, yağ dokusu, kas, karaciğer, meme dokusu ve malign meme tümörleri gibi birçok dokuda mevcuttur (55, 56). Dolaşımdaki E2' nin ana kaynağı premenapozal kadında overler, postmenapozal kadında yağ dokusudur (57). Aİ' ler geniş bir hastalık spektrumunda kullanılabilirler. Hastalardaki ciddi rahatsızlıklar klinik özellikleri oluşturmak için E2' ye gereksinim duyarlar. Bu seks steroidlerinin etkilerinin ortadan kaldırılması belirti ve bulguları düzeltmektedir. Bu hastalıklar arasında; meme ve endometriyum hiperplazi ve neoplazisi, jinekomasti, prematür telarş, erken ya da geç puberte, mastodiniya, oligo ya da anovulasyon, myoma uteri ve endometriyozis yer almaktadır (58).

Aromataz, östrojen üretiminin biyosentezindeki terminal bir basamak olmasından dolayı selektif inhibisyon için iyi bir hedeftir. Son 20 yıldır çok sayıda aromataz inhibitörü geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bunlardan en başarılı olan 3. kuşak aromataz inhibitörleridir. Aİ' ler esas olarak postmenapozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiştir.

Aİ' ler değişik şekillerde sınıflandırılmıştır: 1, 2 ve 3. kuşak; steroid ve nonsteroid; reversibl ve irreversibl (57, 58, 59). Aİ' lerin sınıflandırılması tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Aromataz inhibitörlerinin sınıflandırılması (59)

Jenerasyon	Nonsteroidal	Steroid
	(reversible,tip2)	(irreversible,tip1)
1		<i>Aminoglutethimide</i>
2	<i>Rogletimide</i> <i>Fadrozole</i>	<i>Formestane</i>
3	<i>Anastrozole</i> <i>Letrozole</i> <i>Vorozole</i>	<i>Exemestane</i>

Birinci kuşak AI ‘*aminoglutethimide*’dir. Medikal adrenalectomiye neden olan nonspesifik steroidal inhibitördür. Yan etkileri letarji, bulantı, döküntü ve ateştir (56). *Formestan* ikinci kuşak AI’ dir, daha selektif ve yan etkileri daha azdır. Bununla birlikte intramusküler uygulanır ve birçok hastada lokal reaksiyonlar olmaktadır (56). İlk iki kuşak AI’ lerin başarısızlığı esas olarak var olan önemli yan etkileri ve aromataz enzimini inhibe etmede potensleri ya da spesifitelerinin yeterli görülmemesine bağlıdır. Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri grubunda nonsteroidal ajan olarak *anastrozole* ve *letrozole*, steroidal ajan olarak *exemestane* yer alır. *Anastrozole* (Arimidex; Astra Zeneca, USA) ve *letrozole* (Femara; Novartis, USA) potent, selektif, reversibl, kompetitif aromataz inhibitörleridir. *Letrozol*, triazol derivesidir (54). 1-5 mg/gün kullanımında östrojen düzeylerini %97-99’ dan daha fazla azaltarak birçok sensitif yöntemle ölçülemeyecek düzeye düşürürler (56, 60). Oral kullanımdan sonra tamamen abzorbe olurlar (61). Ortalama terminal yarılanma ömrü yaklaşık olarak 45 saattir (30-60 saat arasında değişir) (62). Sistemik dolaşımdan esas olarak karaciğer yoluyla temizlenir. Ilımlı gastrointestinal bozukluklar yan etkilerinin çoğunluğunu oluşturur. Ancak bunlar nadiren tedaviyi etkilerler. Diğer yan etkiler asteni, sıcak basması, baş ağrısı ve bel ağrısıdır (56). *Exemestane* (Aromasin) steroidal yapıda, aromatazın suisit inhibitörüdür (aromataz inaktivatörü). Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 9 saattir. Ancak irreversible olduğundan aromatazı inhibe edici etkisi potansiyel olarak daha uzundur (63).

3. kuşak AI’ lerin avantajları aşağıda listelenmiştir (59);

- Aromataz enzimini oldukça potent şekilde inhibe ederler.
- Diğer steroidogenez enzimlerinde belirgin inhibisyon yapmadan aromataz enzimini çok spesifik olarak inhibe ederler.
- Oral kullanılırlar. Oral kullanım sonrası biyoyararlanımları %100’ dür.
- Vücuttan hızlı bir şekilde atılırlar (yarı ömürleri yaklaşık 45 saattir), ilaç ve metabolitleri vücutta birikmez. Belirgin aktif bir metaboliti yoktur.
- Günlük kullanımı yıllarca tolere edilebilir, az sayıda ve orta dereceli yan etkilere ilaveten yüksek toleransı vardır.
- Önemli bir kontrendikasyonu yoktur, güvenlidir, diğerlerine oranla ucuzdur.

AI' lerin yan etkileri ve buna yönelik endişeler

Klinikte nonsteroidal AI' ler genellikle iyi tolere edilir. Ana yan etkileri sıcak basması, bacak krampları, GİS hadiseleri (bulantı, kusma, vb) ve baş ağrısıdır. Bu yan etkiler aylarca günlük olarak AI kullanmış ileri evre meme kanserli yaşlı kadınlarda görülmektedir.

Aromataz inhibitörleri ve endometrium ilişkisi

1993 yılında yapılan bir çalışmada androstenedionun endometrial kanser dokusunda östrojene dönüştüğü gösterilmiştir (64). Aromataz proteini ve mRNA'sı immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak kanserli endometrial dokularda saptanmıştır, endometrial hiperplazili dokularda ise az ya da saptanamayacak düzeyde tespit edilmiştir (65, 66). Bu bulgular intratümoral aromataz aktivitesinin kanser patolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir. İmmünreaktif aromatazlar malign epitelyal, endometrial stroma ve myometrial hücrelerde gösterilmiştir. Üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörleri endometrial kanser tedavisinde kullanılabilirler (67). Endometrial kanser dokularının aromataz inhibitörleri ile in vitro tedavisi tm hücrelerinde östrojen tüketiminin azalarak tümoral hücre çoğalmasının azalması şeklinde sonuçlanmıştır (68). Aromataz inhibitörleri ile endometrial kanser tedavisi in vivo olarak tm dokularında östrojen üretimini bloke etmektedir (69). Güvenilir klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre aromataz inhibitör tedavisi, meme kanserli postmenapozal hastalarda endometrial kanser riskini azaltarak koruma görevi yapmaktadır (70).

Bir taraftan da aromataz inhibitörlerinin teropatik etkinliği ileri endometrial kanser olgularında net değildir. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) anastrozol ile ileri evre, tekrarlayan, persiste endometrial kanserlerde faz 2 çalışması yapmıştır (71). Grade2 ya da 3 olan 23 hasta çalışmaya alınmış ve iki kısmi sonuç rapor edilmiştir. Yakın zamanda rapor edilen sonuçta; reproduktif yaş dönemindeki grade1 endometrial kanser olan 2 vaka, MPA ve anastrozol ile günlük 3-6 ay boyunca tedavi edilmiş ve sonrasında normal endometriuma dönüş izlenmiştir. Östrojen üretiminin azalmasıyla birlikte kombine progestin tedavisi iyi diferansiye endometrial kanserli obez premenapozal kadınlarda efektif bir tedavi olabilir (72). Bu şekilde tedaviye teşvik edici sonuçlar da elde edilmiştir. Yine de AI'nin rahatça endometrial kanser olgularında tedavi amaçlı kullanıp kullanılamayacağını öngörmek için erkendir (73).

UTERİN KANSER

Endometrium karsinomu kadın genital yollarının en sık rastlanan kötü huylu tümörüdür, ABD 'de tüm jinekolojik kanserlerin yarısına yakınına oluşturmaktadır. Endometrium kanseri meme, barsak ve akciğer kanserlerinin ardından kadınlarda dördüncü en sık rastlanan kanser olup, kanser ölümlerinin yedinci en sık sebebidir. Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca %2-3'ünde endometrium kanseri gelişecektir (74). Endometrium kanseri primer olarak postmenapozal kadınlarda görülen ve yaş arttıkça seyri kötüleşen bir hastalıktır. Endometrium kanserlerinin çoğunun gelişiminde östrojenin rolü olduğu açıkça ortaya koyulmuştur, karşılanmamış östrojene maruz kalmayı arttıran faktörler endometrium kanseri riskini arttırmaktadır.

Epidemiyoloji ve Risk faktörleri

Endometrium kanserinin iki farklı patogenetik tipi olduğu gözlenmektedir (75). Vakaların %75-85 'ini oluşturan tip 1, endojen ya da eksojen karşılanmamış östrojene maruz kalma öyküsü olan daha genç perimenapozal kadınlarda görülmektedir. Tip2 endometrium karsinomu, stimüle edecek östrojen kaynağı bulunmayan kadınlarda gözükmemektedir, atrofik endometrium zemininde gelişebilir. Son on yılda, moleküler genetik çalışmalar bu iki tümör tipinin farklı patojenik yollardan oluştuğunu ortaya koymaktadır (76). Tip 1 tümörlerde en sık görülen genetik bozukluk PTEN tm süpresör gende mutasyon ve K-ras onkojeni ve mikrosatellit instabilitedir. Tip 2 tm sıklıkla p53 mutasyonu ile ilişkilidir.

Endometrium kanser gelişimi için bir çok risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 2) (77-82). Bu risk faktörlerinin büyük çoğunluğu endometriumun uzun süreli karşılanmamış östrojen uyarısıyla bağlantılıdır. Menapozda östrojen replasman tedavisinin progestinsiz kullanımı endometrial kanser riskini 4-8 kat arttırmaktadır. Uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarda risk daha da artmaktadır ve progestin eklenmesi riski basal düzeylere indirir (81). Meme kanseri tedavisi için anti-östrojen tamoksifen kullanımının endometrium kanseri gelişim riskini iki-üç kat arttırdığı tespit edilmiştir, ancak bu bulgu tamoksifen tedavisi alsın almasın meme kanserli kadınlarda belirgin olan artmış endometrium kanser riski ile karışmaktadır (82, 83). MLH1, MSH2 ve MSH6 gen mutasyonları olan HNPCC (herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu)' li kadınlarda yaşam boyu endometrium riski %40-60 oranında artmıştır (84).

Tablo 2. Endometrium Kanseri İçin Risk Faktörleri

<i>Özellikler</i>	<i>Rölatif Risk</i>
Nulliparite	2-3
Geç menapoz	2.4
Obesite	3-10
Diabetes mellitus	2.8
Karşılanmamış östrojen tedavisi	4-8
Tamoksifen tedavisi	2-3
Atipili endometrial hiperplazi	8-29
HNPCC sendromu	20

HNPCC:herediter nonpolipozis kolorektal kanser

Endometrial Hiperplaziler

Endometrial hiperplazi, endometrial stroma ve bezlerin, fizyolojik durumun abartılı şekli ile karsinoma in situ arasında değişiklik gösteren biyolojik ve morfolojik farklılaşma spektrumunu yansıtır. Klinik olarak ciddi hiperplaziler sıklıkla progestin etkisi yokluğunda uzun süre östrojen uyarısı sonucu oluşan proliferatif endometrium zemininde gelişir. Uluslararası Jinekolojik Patologlar Topluluğu'nun onayladığı en son klasifikasyon şeması lezyonların doğal gidişini yansıtan uzun süreli çalışmaların yanısıra, sitolojik ve yapısal özelliklere dayandırılmıştır (Tablo 3) (85). Yapısal olarak hiperplaziler basit ya da komplekstir, majör ayırıcı özellikler glandüler elamanların kompleksliliği ve kalabalıklaşmasıdır. Atipik hiperplazi sitolojik atipiyi yansıtmaktadır, eşlik eden glandüler yapıya bağlı olarak basit ya da kompleks olarak sınıflandırılır.

Tablo 3. Endometrial Hiperplazi

<i>Hiperplazi Tipleri</i>	<i>Kansere dönüşüm (%)</i>
Basit (atipisiz kistik)	1
Komplex (atipisiz adenömatöz)	3
Basit (atipili kistik)	8
Komplex (atipili adenömatöz)	29

Endometrial hiperplazinin karsinoma ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır. Kurman ve ark. tedavi edilmemiş endometrial hiperplazisi olan ve ortalama 13,4 yıl takip edilmiş olan 170 hastanın endometrial küretaj sonuçları üzerinde çalışmışlardır (86). Bu çalışmacıların bulgularına göre karsinomaya ilerleme oranı basit hiperplazili hastalarda %1, kompleks hiperplazili hastalarda %3, atipik basit hiperplazili hastalarda %8, atipik kompleks hiperplazili hastalarda %29 olarak tespit edilmiştir. Hiperplazilerin çoğunun değişmeden kaldığı (%18) ya da düzeldiği (%14) gözlenmiştir. Hiperplazinin kansere dönüşme potansiyelini yaş, altta yatan over hastalığı, endokrinopati, obezite ve eksojen hormona maruz kalma etkilemektedir (87, 88). Endometrial doku örneklemesinde atipik hiperplazi saptanan hastalarda histerektomi yapılırsa yaklaşık %25-43 oranında genellikle iyi diferansiye olmuş endometrial karsinomun eşlik ettiği görülecektir (89).

Medroksiprogesteron asetat ile tedavi edilen (günlük10-20mg) endometrial hiperplazili 85 postmenapozal hastanın ortalama 7 yıl takibinde, sitolojik atipi olmayan 64 hastanın %84'ünde lezyonda komplet gerileme, %6'sında hiperplazinin tekrarlaması gözlenmiştir, hiçbirinde kanser gelişimi tespit edilmemiştir (90). Buna karşılık, sitolojik atipisi olan 20 olgunun sadece %50'sinde progestine yanıt alınırken %25'inde nüks hiperplazi, %25'inde ise adenokarsinom gelişmiştir. Başka bir çalışmada megestrol asetat (20-40mg/gün) ile tedavi edilen 32 atipik endometrial hiperplazili hastanın %94'ünde lezyonlarda düzelme gözlenirken, tedaviyi bırakan 7 hastada nüks meydana gelmiştir (91). Ters olarak, yüksek doz progestin tedavisi (MPA, 200mg/gün veya megestrol asetat 160mg/gün) sırasıyla; 40 yaşından küçük premenapozal 17 kadından 16'sında (%94) ve 12 kadından 9'unda (%75) atipik endometrial hiperplaziyi ve iyi

diferansiye adenokarsinomu tedavi etmiştir. Hastalığın gerilemesini sağlaması için gereken süre ortalama 9 aydır (3-18 ay arası) (92). Hatta sonrasında gebelik oluşabilmiş, IVF ile şans artmıştır (93).

Atipisiz endometrial hiperplazinin tedavisinde siklik progestin (MPA 10-20mg/gün, ayda 14gün) veya kontinü progestin (megestrol asetat 20-40mg/gün) iken atipili hiperplazide megestrol asetat (40mg/gün) ile kontinü tedavi en uygun seçenek gibi görünmektedir. Nüks gelişebileceği için periyodik endometrial biyopsi ve TV-USG takibi yapılması önerilmektedir.

Endometrial kanser taraması

Mortaliteyi azaltan, kabul edilebilir, uygun ve iyi maliyet-etkinlik oranı bulunan bir testin mevcut olmaması nedeniyle endometrial kanser taraması yapılmamalıdır (94-96). Rutin pap test endometrial sitolojik değerlendirme için endometrial kanser taramasında duyarlı ve özgül değildir. Progesteron çekilme testi sadece endometriumun östrojenle uyarılıp uyarılmadığını gösterir. TV-USG ve endometrial örnekleme ise tarama için pahalıdır.

Taramanın etkinliğini değerlendiren düzenli bir çalışma yoktur. Tarama sadece progestin olmadan postmenapozal östrojen kullanan HNPCC aile hikayesi olan yüksek riskli hastalarda yapılmalıdır (97). Tamoksifen alan hastalar ise TV-USG ya da biopsi ile rutin taramadan fayda sağlamamaktadır (98, 99).

Semptomlar

Olguların %75'i 50 yaş üzeridir, ortalama 60'lı ve 70'li yaşlarda görülmektedir. Vaginal kanama ya da akıntı hastaların %90'ında tek şikayettir. Uterus dışına yayılım ile pelvik bası, ağrı olabilir. Yaşlı hastalarda servikal stenoz nedeniyle kanama gizlenebilir, pürülan akıntı olabilir, bu ise kötü prognoz belirtisidir (100). Asemptomatik hastalar ise tanı alanların %5'inden azdır. İleri evre hastalıkla ilgili bir belirteç te pap-testte malign hücre görülmesidir (101).

Tablo 4. Postmenapozal Uterin Kanama Sebepleri

<i>Kanama sebepleri</i>	<i>Sıklık%</i>
Endometrial atrofi	60-80
Östrojen replasman tedavisi	15-25
Endometrial polip	2-12
Endometrial hiperplazi	5-10
Endometrial kanser	10

Anormal peri-postmenapozal kanama, miktarı ne olursa olsun ciddiye alınmalıdır. Kanama sebebi; genital, genital olmayan, uterus dışı sebepler de olabilmektedir (102). Olası sebepler atrofi, polip, östrojen tedavisi, hiperplazi, kanser, sarkom olabilir (Tablo 4) (103-106). Postmenapozal myomlar kesinlikle kanama sebepleri arasında sayılmamalıdır. PM kanamalarda %60-80 olasılıkla neden atrofidir. Biyopside de genelde yetersiz doku ya da kan, mukus şeklinde sonuç alınır. %2-12 olasılıkla PM kanama sebebi poliplerdir. Küretaj ve biyopsi ile tanı koyulması güç olabilir. Histereskopi, TV-USG tanıda yardımcıdır. %5-10 oranında PM kanama sebebi endometrial hiperplazidir. Karşılanmamış östrojen hiperplazi, kanser riskini 4-8 kat artırır. Risk östrojene progestin eklenmesiyle azaltılabilir. %10 hasta da sebep endometrial kanserdir.

Tanı

Poliklinik ortamında yapılan aspirasyon biyopsisi şüpheli vakalarda ilk basamaktır (107). Tanısal doğruluğu, sonrasında yapılan histerektomi veya küretaj bulgularıyla karşılaştırıldığında %90-98 civarındadır (108-110). %95 oranında yeterli doku örnekleme sağlanabilmektedir. Pap-test endometrial kanserli hastaların sadece %30-50'sinde anormal sonuca sahip olduğu için güvenilir bir yöntem değildir (111). Polip ve submüköz myomların tanısında histeroskopi daha faydalıdır (112-114). TV-USG'nin biyopsiyle birlikte değerlendirmeye katkısı çoktur (115-118). Yapılacak sonohisterografi de ayırıcı tanıda yardımcıdır. 5mm endometrial kalınlıktan daha küçük değerlerde de endometrial kanser görüldüğü bildirilmiştir. Endometrial kalınlık 4mm'den büyükse, polip veya sıvı birikimi açısından ileri değerlendirme gerekir. 5mm veya üzeri

kalınlığın PM dönemde atrofiyi gösterdiği bir çok çalışmada düşünülse de semptomatik bir hasta da yalnızca ultrason ile biyopsiye gerek kalıp kalmadığına karar vermek için ileri çalışmalar gerekmektedir (119).

Ne yazıkki endometrial kalınlık 5mm altındayken de kanser görülmüştür.Yapılan birçok çalışmada 4mm, 5mm, 8mm, 10mm gibi cut-off değerleri kullanılmış, ancak endometrial örneklemenin gerekmediği bir eşik değeri konusunda genel bir anlaşmaya varılamamıştır (120).

2. MATERİYAL ve METOD

Çalışma, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği ve Medikal Onkoloji Polikliniğine başvuran 62 hasta ile gerçekleştirildi. Çalışmaya meme kanseri nedeniyle altı ay ya da daha uzun süredir tamoksifen ya da aromataz inhibitörü kullanan, asemptomatik, postmenapozal hastalar dahil edildi. Hastalar tamoksifen kullanan 22 hasta ve aromataz inhibitörü kullanan 40 hasta olarak iki gruba ayrıldı.

Hastalara çalışma ile ilgili genel bilgiler sözel ve yazılı olarak verildi. Tüm hastalardan 'hasta bilgilendirme formu', 'aydınlatılmış çalışmaya katılma onam formu' ve 'rahim içi girişimsel onam formu' alındı.

Tüm hastalara jinekolojik muayene yapıldı. Ardından Voluson 730 Expert USG cihazı (GE Healthcare, Penta Elektronik Medikal sistemler A.Ş., İstanbul, Türkiye) 3,5 Mhz abdominal prob kullanılarak bilateral internal os seviyesinde uterin arterler görüntülenerek B-mode taramada pulsatilite ve rezistans indeksleri ölçüldü. Sonrasında 5 Mhz vaginal prob kullanılarak sagittal planda çift tabaka endometrial kalınlık ölçüldü; endometrial homojenite ve varsa intrakaviter sıvı koleksiyonu, endometrial kistik alan not edildi. Pediatik 6 nolu foley sonda kullanılarak intrakaviteye 50-100 ml steril serum fizyolojik uygulandı ve eş zamanlı 5 Mhz transvaginal prob kullanılarak yapılan USG de sagittal ve transvers planda anterior ve posterior endometrium ölçüldü, yer kaplayan lezyon varlığı, fokal asimetrik kalınlaşma varlığı not edildi. Son olarak bütün hastalara plastimed marka pipelle kanülü (Coopersurgical, Tekservis Ltd., Ankara, Türkiye) ile endometrial örnekleme yapıldı ve materyaller patolojik inceleme için gönderildi. Bütün jinekolojik uygulamalar aynı kişi tarafından gerçekleştirildi.

İstatistiksel incelemeler 'SPSS 16.0 for windows' (Microsoft Corp) programı kullanılarak yapıldı. Aromataz inhibitörü ve tamoksifen kullanan hastalar karşılaştırılırken Mann-Whitney U, Fisher's exact test ve X² test kullanıldı. Cut-off değerleri ROC curve analizi kullanılarak hesaplandı. *p* değeri için 0.05 altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 62 hastanın yaş ortalaması 55,9 (41-71; $\pm 7,8$), parite ortalaması 2,8 (0-7; $\pm 1,5$), menapozal yaş ortalaması 8,8yıl (1-28; $\pm 6,5$), ilaç kullanım süresi ortalaması 24,7ay (6-60; $\pm 18,3$), TV-USG de endometrium kalınlığı ortalaması 5,3mm (2-14,5; $\pm 2,8$), SIS'te toplam endometrium kalınlığı ortalaması 4,16mm (0,9-10; $\pm 2,3$) bulunurken %75,8(n:47)'inde homojen endometrium görüntüsü, %14,5(n:9)'inde endometrial kistik alan, %16,1(n:10)'inde intrakaviter sıvı, %8,1(n:5)'inde SIS te yer kaplayan lezyon, %16,1(n:10)'inde fokal asimetrik kalınlaşma tespit edildi (tablo 5).

Tablo 5. Hasta bulgularının ortalama değerleri

PARAMETRE	ORTALAMA DEĞER(n:62)
Yaş	55,9
Gravide	2,8
Parite	2,7
Menapozal yaş(yıl)	8,8
Kullanım süresi(ay)	24,7
Endometrium kalınlığı(TV-USG/mm)	5,3
Toplam endometrium kalınlığı(SIS/mm)	4,16
Endometrial kistik alan(TV-USG/%)	14,5
İntrakaviter sıvı(TV-USG/%)	16,1
Homojen endometrium(TV-USG/%)	75,8
Heterojen endometrium(TV-USG/%)	24,2
Fokal asimetrik kalınlaşma(SIS/%)	16,1
Yer kaplayan lezyon(SIS/%)	8,1

Tamoksifen kullanan 22 hastadan 3 'ünde (%13,6); aromataz inhibitörü kullanan 40 hastanın 6'sında (%15) olmak üzere toplam 62 hastanın 9'unda (%14) endometrial polip saptandı; iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (p:0,661). Hiperplazi ya da herhangi bir maligniteye rastlanmadı.

Tamoksifen kullanan ve aromataz inhibitörü kullanan hastalar arasında yaş; 49,2±5,3 ve 59,6±6,4 (sırasıyla; p<0,001), menapozal yaş; 4,5±4,7 ve 11,2±6,2yıl (sırasıyla; p<0,001), TV-USG'de endometrium kalınlığı; 6,4±3,4 ve 4,7±2,2mm (sırasıyla; p=0,029), SIS'te toplam endometrium kalınlığı 5,1±3,6 ve 3,6±2,1mm (sırasıyla; p=0,009) ve intrakaviter sıvı varlığında %0-%25 (sırasıyla; p:0,01) anlamlı fark izlendi (Tablo 6).

Tablo 6. Tmx ve AI grublarının karşılaştırılması ve p değerleri

PARAMETRE	TMX(n:22)	AI(n:40)	p
Yaş	49,2	59,6	<0,001
Gravide	2,4	3	0,249
Parite	2,4	2,9	0,316
Menapozal yaş(yıl)	4,5	11,2	<0,001
Kullanım süresi(ay)	23,9	25,2	0,976
Endometrium kalınlığı(TV-USG/mm)	6,4	4,7	0,029
Toplam endometrium kalınlığı(SIS/mm)	5,1	3,6	0,009
Endometrial kistik alan(TV-USG/%)	13,6	15	1
İntrakaviter sıvı(TV-USG/%)	0	25	0,01
Homojen endometrium(TV-USG/%)	72,7	77,5	0,76
Heterojen endometrium(TV-USG/%)	27,3	22,5	0,76
Fokal asimetrik kalınlaşma(SIS/%)	18,2	15	0,733
Yer kaplayan lezyon(SIS/%)	9,1	7,5	0,558

Hastaların doppler sonuçları incelendiğinde tamoksifen grubunda PI 2,1±0,7 ve RI 0,6±0,1; aromataz inhibitörleri grubunda PI 2,2±0,6 ve RI 0,6±0,09 (sırasıyla; p:0,64 ve p:0,12) olarak bulundu. Patoloji olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında PI 1,9±0,8 ve RI 0,6±0,08; PI 2,3±0,6 ve RI 0,6±0,1(sırasıyla; p:0,15 ve p:0,58) şeklinde tespit edildi ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Toplamda endometrial patoloji saptanan (n:9) ve patoloji saptanmayan (n:53) hastalar karşılaştırıldığında yaş ortalaması 57,4 $\pm$ 8,8 ve 55,6 $\pm$ 7,6 (sırasıyla; p:0,406), parite ortalaması 2,6 $\pm$ 1,9 ve 2,7 $\pm$ 1,5 (sırasıyla; p:0,975), menapozal yaş ortalaması 11,5 $\pm$ 7,3 ve 8,3 $\pm$ 6,3yıl (sırasıyla; p:0,186), kullanım süresi ortalaması 16,5 $\pm$ 8,9 ve 26,1 $\pm$ 19,1ay (sırasıyla; p:0,303), TV-USG’de endometrium kalınlığı 6,3 $\pm$ 3 ve 5,1 $\pm$ 2,7mm (sırasıyla; p:0,312) ve SIS’te toplam endometrium kalınlığı 5,4 $\pm$ 3 ve 3,9 $\pm$ 2,1mm (sırasıyla; p:0,171) olarak; TV-USG’ de homojen endometrium görünümü %66,7 ve %77,4 (sırasıyla; p:0,674), heterojen endometrium görünümü %33,3 ve %22,6 (sırasıyla; p:0,674), endometrial kistik alan %22,2 ve 13,2 (sırasıyla; p:0,607), intrakaviter sıvı %22,2 ve %15,1 (sırasıyla; p:0,629), SIS’ te fokal asimetrik kalınlaşma %33,3 ve %13,2 (sırasıyla; p:0,151) ve yer kaplayan lezyon %33,3 ve %3,8 (sırasıyla; p:0,019; odds ratio:12,7) oranında tespit edildi. Tek anlamlı fark yer kaplayan lezyon da izlendi (p:0,019) (Tablo 7).

Tablo 7. Endometrial patoloji saptanan ve saptanmayan grup arasında bulguların karşılaştırılması ve p değeri

PARAMETRELER	PATOLOJİ+(n:9)	PATOLOJİ-(n:53)	p
Yaş	57,4	55,6	0,406
Gravide	2,6	2,8	0,943
Parite	2,6	2,7	0,975
Menapozal yaş(yıl)	11,5	8,3	0,186
Kullanım süresi(ay)	16,5	26,1	0,303
Endometrium kalınlığı(TV-USG/mm)	6,3	5,1	0,312
Toplam endometrium kalınlığı(SIS/mm)	5,4	3,9	0,171
Endometrial kistik alan(TV-USG/%)	22,2	13,2	0,607
İntrakaviter sıvı(TV-USG/%)	22,2	15,1	0,629
Homojen endometrium(TV-USG/%)	66,7	77,4	0,674
Heterojen endometrium(TV-USG/%)	33,3	22,6	0,674
Fokal asimetrik kalınlaşma(SIS/%)	33,3	13,2	0,151
Yer kaplayan lezyon(SIS/%)	33,3	3,8	0,019

ROC curve verilerine göre cut-off değerleri TV-USG için 8,5mm; SIS için 7,7mm hesaplandı. TV-USG cut-off değeri 8,5mm baz alındığında patoloji saptama sensitivitesi %33, spesifitesi %90, PPD'si %37, NPD' si %88 bulundu (tablo 8).

Tablo 8. TV-USG'de endometrial kalınlık 8,5mm baz alındığında patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayılarının karşılaştırılması

<i>endometrial kalınlık;mm</i>	PATOLOJİ+	PATOLOJİ-	TOPLAM
≥8,5	3	5	8
<8,5	6	48	54
TOPLAM	9	53	62

SIS'te cut-off değeri 7,7mm baz alındığında sensitivitesi %33, spesifitesi %92, PPD'si %42, NPD'si %89 bulundu (tablo 9).

Tablo 9. SIS'te endometrial kalınlık 7,7 mm baz alındığında patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayılarının karşılaştırılması

<i>endometrial kalınlık;mm</i>	PATOLOJİ+	PATOLOJİ-	TOPLAM
≥7,7	3	4	7
<7,7	6	49	55
TOPLAM	9	53	62

SIS'te yer kaplayan lezyonun endometrial patoloji saptanmasındaki sensitivitesi %33, spesifitesi %96, PPD'si %37, NPD'si %89 olarak tespit edildi (tablo 10).

Tablo 10. SIS te yer kaplayan lezyon varlığında patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayılarının karşılaştırılması, endometrial kalınlık için cut-off:7,7mm

	SIS(mm)	PATOLOJİ +	PATOLOJİ-	TOPLAM
Yer kaplayan	$\geq 7,7$	3	0	3
Lezyon var	$< 7,7$	0	2	2
Toplam		3	2	5
Yer kaplayan	$\geq 7,7$	0	4	4
Lezyon yok	$< 7,7$	6	47	53
Toplam		6	51	57
TOPLAM		9	53	62

Tamoksifen kullanan hastalarda TV-USG'nin cut-off değeri 8,5mm baz alındığında patoloji saptanma sensitivitesi %33, spesifitesi %78, PPD'si %20, NPD'si %88, aromataz inhibitörü kullanan hastalarda ise sensitivitesi %33, spesifitesi %97, PPD'si %66, NPD'si %89 olarak tespit edildi. Tamoksifen kullanan hastalarda SIS'in cut-off değeri 7,7mm baz alındığında sensitivitesi %33, spesifitesi %78, PPD'si %20, NPD'si %88, aromataz inhibitörü kullanan hastalarda ise sensitivitesi %33, spesifitesi %100, PPD'si %100, NPD'si %89 olarak tespit edildi (tablo 11, tablo 12).

Tablo 11. TV-USG’de endometrial kalınlık için cut-off değeri 8,5mm alındığında tmx ve AI grubunda patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayıları

<i>AJAN</i>	<i>TV-USG(mm)</i>	<i>PATOLOJİ +</i>	<i>PATOLOJİ-</i>	<i>TOPLAM</i>
TAMOKSİFEN	$\geq 8,5$	1	4	5
	$< 8,5$	2	15	17
Toplam		3	19	22
AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ	$\geq 8,5$	2	1	3
	$< 8,5$	4	33	37
Toplam		6	34	40
TOPLAM		9	53	62

Tablo 12. SIS’te endometrial kalınlık için cut-off değeri 7,7mm alındığında tmx ve AI grubunda patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayıları

<i>AJAN</i>	<i>SIS(mm)</i>	<i>PATOLOJİ +</i>	<i>PATOLOJİ-</i>	<i>TOPLAM</i>
TAMOKSİFEN	$\geq 7,7$	1	4	5
	$< 7,7$	2	15	17
Toplam		3	19	22
AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ	$\geq 7,7$	2	0	2
	$< 7,7$	4	34	38
Toplam		6	34	40
TOPLAM		9	53	62

4. TARTIŞMA

Aromataz inhibitörleri androjenlerden östrojen üretimini sağlayan aromataz enzimini inhibe eder, esas olarak postmenapozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiştir, primer olarak postmenapozal kadınlarda kullanılmaktadır ve etki mekanizması antiöstrojenlerden farklıdır. Tamoksifen her evredeki meme kanserinin hormonal tedavisinde kullanılan antiöstrojen ajandır (32). Postmenapozal kadınlarda kemik ve kan lipidleri düzeylerine östrojenik etkisi olur, bazı kadınlarda östrojenik etki oluşurken bazılarında tamamen antiöstrojenik etkiyle endometrial atrofiye neden olur. En güçlü etkisi postmenapozal uterusu görülürken premenapozal uterusu pek etkisi yoktur. Tamoksifen hormon reseptör+ meme kanserli hastalarda çoğunlukla tercih edilen tedavidir, ancak yan etkiler nedeniyle de kullanımı sınırlanmaktadır. Çalışmamızda tamoksifen kullanan ve aromataz inhibitörü kullanan hastalar karşılaştırıldığında yaş ortalaması ($p<0,001$) ve menapozal yaş ortalaması ($p<0,001$) anlamlı olarak farklı izlendi.

Postmenapozal meme kanseri olan ve tamoksifen tedavisi alan 247 hasta ile 98 kontrol hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada TV-USG'deki ortalama endometrial kalınlığın 3 yıllık tedavi sonrası 3,5'den 9,2mm'ye çıktığı izlenmiştir ($p<0,001$) (121). 2006 yılında Almanya'da 12ay ile 48ay arasında değişen sürelerde tamoksifen tedavisi alan, vaginal kanama tarifleyen veya asemptomatik olup TV-USG'de endometrial kalınlığı 10mm üstü olan, meme kanseri postmenapozal 171 hastaya histeroskopi ve küretaj uygulanmıştır. 88 hastada tamoksifen tedavisine devam edilmiş, 83 hastada da anastrozol tedavisine geçilmiş ve hastalar 6 ay aralıklarla 42 ay boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın başlangıcında iki grup arasında anormal vaginal kanamada, endometrial kalınlıkta ve histolojik değişiklikler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Altı aylık tedavi sonrasında anastrozol alan grupta endometrial kalınlıkta azalmada anlamlı fark izlenmiş, ortalama 3-4mm incelmeye olmuştur ($p<0,0001$). Ancak bu azalmanın, tedavi öncesi kalınlığın fazla olması ve yapılan histeroskopi ve küretaj sonrası polip, hiperplazi gibi patolojik dokunun ortadan kaldırılması sonucu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (122). Berliere ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tamoksifen kullanmakta olan 31 meme kanserli hastaya arimidex uygulanarak endometrial etkiler incelenmiştir (123). Hastaları tamoksifen tedavisi süresince ya da daha öncesinde endometrial patoloji açısından hiç tedavi edilmemiş 27 hasta ve

tamoksifen tedavisi öncesi endometrial polip için tedavi edilmiş 4 hasta olarak iki gruba ayırmışlardır. Aromataz inhibitörü tedavisi öncesi ve 2 yıl tedavi sonrası endometrial kalınlık tedavi edilmemiş grupta 9,2 ve 8,5mm; tedavi edilmiş grupta 7,5 ve 7,2mm ölçülmüştür. Çalışmacılar arimidex'in endometrial kalınlığı azaltmadığı yönünde karar vermişlerdir. 285 postmenapozal meme kanseri olan hastaya tamoksifen ve anastrozol tedavisinin uygulandığı bir çalışmada hastalar 6 yıl boyunca takip edilmiş, anastrozol grubunda 2 yıl içerisinde endometrial kalınlık 5mm'den 3mm'ye düşerken tamoksifen grubunda 3,2'den 7 mm'ye çıkmıştır (124). Bizim çalışmamızda da tamoksifen kullanan hastalarda aromataz inhibitörü kullanan hastalara göre TV-USG'deki endometrium kalınlığı ve SIS'teki toplam endometrium kalınlığı anlamlı olarak fazla bulundu. Aromataz grubunun genel yaş ve menapozal yaş ortalamasının daha ileri olmasına bağlı yaş itibariyle doğal gelişen atrofinin de aromataz grubunda endometrial kalınlığın tamoksifene nazaran ince olmasında payı olabileceği düşünüldü.

Postmenapozal hastalarda endometrial morfolojik görünüm ve intrakaviter sıvı varlığı tanıda yardımcı olabilmektedir (125, 126). Kimi çalışmalarda da intrakaviter sıvı varlığının patolojik bir belirteç olmadığı ancak postmenapozal hastalarda prognostik değeri olabileceği belirtilmektedir (127, 128). Tamoksifen kullanan hastalarda isviçre peyniri şeklinde tanımlanan heterojen endometrium görünümü izlenebilmektedir (129). Tamoksifenin endometrial kalınlığı arttırdığı bilinmektedir ancak bu artışın dilate kistik glandlara, ödematöz stroma ya da proximal myometriumdaki adenomyomatöz değişikliklere bağlı olabileceği de çalışmalarda bildirilmiştir (130, 131, 132). Ballarda yaptığı çalışmada tamoksifen kullanan hastalarda TV-USG'nin endometrium kalınlığını gerçeğinden fazla kalın gösterdiğini, bunun da endometrial ya da subendometrial tabakada bulunan kistik boşluklardan kaynaklanabileceğini belirtmiştir (162). Bu kistler endometrium-myometriumu distorde ederek yalancı genişlemeye neden olmaktadır. Ultrasonografinin postmenapozal kadınlarda endometrial kalınlığı belirlemedeki güvenilirliğinin tamoksifen kullanan hastalarda uygulanabilir olmadığı da düşünülmektedir. Artık veriler tamoksifen alan hastadaki belirgin endometrial kalınlığın (40mm ye kadar) kalınlaşmış endometrium değil de proximal myometrium olduğunu düşündürmektedir. Goldstein endometriuma uygulanacak salin infüzyon sonografisinin endometriumla altta yatan myometriumu ayırmada etkili olacağını düşünmüştür (51). SIS fokal intrakaviter lezyonların tanınmasına yardımcıdır ve ofis histeroskopiyle karşılaştırılabilir derecede etkindir (133, 134). Birçok çalışmada da SIS

kullanılmıştır. Biz de çalışmamıza etkinliği arttırmak için SIS'i dahil ettik. Tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanan iki grup arasında intrakaviter sıvı varlığında (p:0,01), patoloji saptanan ve saptanmayan hastalar arasında ise yer kaplayan lezyon varlığında anlamlı fark izlendi (p:0,019).

Aromataz inhibitörleri ile tedavi sonrası endometrial patolojideki azalmanın yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Tedavi öncesi ve sonrası endometrial kalınlıktaki değişikliğin yağlı dokudaki aromataz aktivitesinin fazla olmasından ötürü yaş ile negatif ilişkili, VKİ ile pozitif ilişkili olabileceği belirtilmiştir (121, 135, 136). Yaş, VKİ ve tedavi süresinin, endometrial patoloji oluşumunda anlamlı ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (122). Yine yaş ile endometrial kalınlık ve patolojiler arasında ilişki olmadığı gösterilen çalışmalar da mevcuttur (137, 138, 139). İlaç kullanım süresiyle de endometrial kalınlık ve patolojiler açısından anlamlı ilişkinin saptandığı çalışmalar mevcut olmakla birlikte (140, 141) ilişkisinin olmadığını savunan yayınlar da vardır (137, 138, 139, 142). Çalışmamızda ise patoloji olan ve olmayan hastalar arasında yaş, ilaç kullanım süresi ve endometrial kalınlıkta anlamlı fark izlenmedi.

Postmenapozal endometrial patolojisi olanlarda uterin arter doppler PI ve RI değerleri düşük olarak izlenmiştir, tahmini ön değeri olmakla birlikte evrensel kabul görmemiştir (143, 144). Benzer çalışmalarda tamoksifenin uterin arter RI ve PI değerlerinde düşüşe neden olduğu belirtilmişse de bu konuyla ilgili çalışmalar incelendiğinde sonuç olarak uterin arter doppler akımının tamoksifen alan hastalarda endometrial patoloji için prediktif bir değeri olmadığıdır (145). Çalışmamızda da tmx/AI kullanan grup arasında ve patoloji olan/olmayan grup arasında uterin arter RI ve PI değerlerinde anlamlı fark izlenmedi.

Bir çok çalışmada endometrial patolojileri öngörmek için cut-off değeri genel olarak 5-10mm arasında kullanılmıştır (120, 145, 148, 149, 163, 168). Düşük cutoff değerleri yüksek yanlış pozitifliğe, gereksiz ileri tetkiklere, daha yüksek cut-off değerleri de önemli lezyonların gözden kaçmasına neden olmaktadır (146, 147). ROC curve ile hesaplanan cut-off değerleri spesifite ve sensitivite olarak birbirine yakın değerlerdedir ve anlamlıdır. Postmenapozal asemptomatik hastalarda ya da hormon tedavisi alan postmenapozal hastalarda ya da postmenapozal kanama tarifleyen hastalarda tarama amaçlı kullanılan TV-USG cut-off değerinin tamoksifen alan meme

kanserli postmenapozal hastalar ile aynı olmaması önerilmiştir (130). Ito'nun asemptomatik hastalarda, Franchi'nin postmenapozal hastalarda yaptığı çalışmalarda cut-off değeri olarak 9mm kullanılmış ve anlamlı spesifite, sensitivite değerleri elde edilmiştir (148, 149). Yine ROC curve ile hesaplanarak 9,5mm cut-off değerinin kullanıldığı postmenapozal-premenapozal meme kanserli tamoksifen tedavisi alan 60 asemptomatik hastayla yapılan bir çalışmada anlamlı %80 spesifite, %84 sensitivite elde edilmiş ve menapozal durumdan ve semptomlardan bağımsız olarak tamoksifen kullanan her kadın için cut-off değerinin 9-9,5mm kullanılabileceği önerilmiştir (145).

SIS ayrıca TV-USG ve körlemesine biopsi ile kaçabilen polipoid kitlelerin yakalanmasında etkilidir ve taramadaki sensitiviteyi arttırır (139, 142, 150, 151). Yüksek cut-off değerleri kullanıldığı zaman küçük intrakaviter lezyonlar atlanmaktayken düşük cut-off değerleri kullanımında SIS yanlış pozitifliği azaltır ve spesifiteyi arttırır (145). Fong cut-off olarak 5-6mm'yi kullandığı çalışmasında TV-USG'nin spesifitesinin SIS ile birlikte kullanıldığı zaman daha yüksek olduğunu göstermiştir (151). Kendi çalışmamızda ROC curve verilerine göre cut-off değerleri TV-USG için 8,5mm; SIS için 7,7mm hesaplandı. SIS'te yer kaplayan lezyon varlığının endometrial patoloji saptanmasındaki sensitivitesi %33, spesifitesi %96, PPD'si %37, NPD'si %89 olarak izlendi. TV-USG'nin patoloji saptama sensitivitesi %33, spesifitesi %90, PPD'si %37, NPD'si %88 iken, SIS uygulandığında spesifitenin %92'ye, PPD'nin %42'ye, NPD'nin %89'a çıktığı görüldü.

Tamoksifen alan hastaların kanser açısından risk altında olup olmadığı netleştirilememiştir (44, 45, 46). Tamoksifen zayıf östrojen olduğundan ilişkili kanserlerin iyi diferansiye olduğu düşünülmüştür, Magriples ve ark. yaptığı çalışmada tamoksifenle tedavi edilmiş hastaların %67'sinde yüksek evreli tm varken tedavi edilmemiş grupta bu oranın %24 olduğu görülmüş, tamoksifen ile ilgili kanserlerin kötü prognoz taşıdığı öne sürülmüştür (47). Killackey ve arkadaşları da (48) tamoksifen kullanımı ile endometrium kanseri arasında ilişki olduğunu belirtmiştir, takip eden 15 yıl içinde bu iddiayı destekleyen yaklaşık 250 çalışma daha yayınlanmıştır (49). NSABP B-14 çalışmasında da plasebo grubunda endometrium kanseri riski 0,6/1000; tamoksifen alan grupta ise 2/1000 olarak bulunmuş ve fark anlamlı olarak yorumlanmıştır (50). 9366 hastayla yapılan bir çalışmaya göre anastrozol tedavisi tamoksifene oranla vaginal kanama, akıntı, endometrial kanser gibi jinekolojik yan

etkilere daha az neden olmaktadır (152). 2006 yılında Almanya’da tamoksifen tedavisi alan, vaginal kanama tarifleyen veya asemptomatik meme kanserli olan, postmenapozal 171 hastaya histeroskopi ve küretaj uygulanmış, ardından 88 hastada tamoksifen tedavisine devam edilmiş, 83 hastada da anastrozol tedavisine geçilmiş ve hastalar 6 ay aralıklarla 42 ay boyunca takip edilmiştir. Tekrar histeroskopi ve küretaj gerektiren anastrozol grubundan 4 hastanın hepsinde atrofi; tamoksifen grubundan 29 hastanın 14’ünde polip, 8’inde hiperplazi, 7’sinde atrofi izlenmiştir (4/83; %4,8 ve 29/88; %33; sırasıyla; $p<0,0001$). Anastrozol tedavisine geçmenin tekrarlayan vaginal kanama ve endometrial kalınlık artışına istinaden biyopsi alınımını azalttığına ve endometrial patolojilerin tamoksifene bağlı artabileceğine karar verilmiştir (122). 285 postmenapozal meme kanserli hastaya tamoksifen ve anastrozol tedavisi uygulanan çalışmada 2 yıl içerisinde hastaların 26’sında (%9,1) çoğunlukla polip olan endometrial anormallikler izlenmiş, anastrozol grubunda daha az olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p:0,14$). Yan etkiler çoğunlukla 1 yıl içerisinde görülmeye başlamıştır. Bu çalışmanın 2 yıllık analizinde, anastrozol’de yan etkiler daha az olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark olmadığı savunulmuştur (124). Aynı grup tarafından farklı bir değerlendirmede de gelişen endometrial değişikliklerde ve ilk ortaya çıkış süresinde anlamlı fark izlenmediği için ikisi arasında endometrial patolojiler açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (153). Yine birçok çalışma aromataz inhibitörleri ile tedavinin endometrial kanser, vaginal kanama, vaginal akıntı gibi jinekolojik yan etkilere tamoksifene oranla daha az neden olacağı yönündedir (152, 154, 155, 156, 157). Aromataz inhibitörleri endometrial kanser açısından koruyucu olmasına karşın tamoksifen 2,68 oranında relatif risk artışına sahiptir (158). Üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörleri endometrial kanser tedavisinde kullanılabilirler (67). Güvenilir klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre aromataz inhibitör tedavisi, meme kanserli postmenapozal hastalarda endometrial kanser riskini azaltarak koruma görevi yapmaktadır (70). Ancak aromataz inhibitörlerinin teröpatik etkinliği ileri endometrial kanser olgularında net değildir. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) anastrozol ile tedaviye teşvik edici sonuçlar elde etmesine rağmen aromataz inhibitörlerinin rahatça endometrial kanser olgularında tedavi amaçlı kullanılıp kullanılamayacağını öngörmenin erken olduğunu düşünmektedir (73). Çalışmamızda tamoksifen kullanan hastaların %13,6’sında (n:3), aromataz inhibitörü kullanan hastaların %15’inde (n:6) endometrial polip saptandı ($p=0,661$), ancak fark anlamlı

bulunmadı. Birbirine yakın patoloji saptama yüzdeleri bulunmuş olsa da her iki ajanın da aynı derecede patoloji yapabilme riskine sahip olduğuna ya da AI'nin koruyucu, tmx'in daha riskli olduğuna karar verebilmek için daha geniş çaplı araştırma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda hastalara medikal tedavi tarafımızca başlanmamıştır, 6 ay veya daha uzun süredir tedavi alan hastalar seçilmiştir, bu yüzden hastaların tedavi öncesindeki endometrial değişiklikler bilinmediğinden tespit edilen endometrial bulgu ve patolojilerin tedavi öncesinde mi yoksa tedavi süresince mi oluştuğu net değildir. Medikal tedavi almayan hastalar girişimsel işlem uygulanmasını istememiştir, bu yüzden kontrol grubu kurulamamıştır ve yine birçok hasta girişimsel işlemi reddetmiştir, hasta sayısı kısıtlı kalmıştır; bunlar çalışmamızın eksiklikleri arasında sayılabilir.

Postmenapozal meme kanserli tamoksifen tedavisi alan 247 hasta ve kontrol grubu olan 98 hastanın incelendiği çalışmada (121), asemptomatik ancak şüpheli görünümde veya kalın endometrial çizgiye sahip olan 52 hastanın patolojik incelemesinde 38 atrofi, 9 polip, 4 hiperplazi ve 1 endometrium kanseri saptanmış, 4 uterin perforasyon olmuştur. Anormal vaginal kanama tarifleyen 20 hastanın örneklemeinde 5 atrofi, 5 polip, 4 hiperplazi, 2 endometrium kanseri izlenmiştir. Sonuç olarak tamoksifen tedavisi alan hastalarda TV-USG'de endometrium kalınlığının 10mm den kalın ölçülmesinin seri tarama yapılmasına rağmen yüksek oranda yanlış pozitifliğe neden olduğuna, iatrojenik yaralanmaları arttırabileceğine ve asemptomatik 1 endometrium kanserinin tespitinin TV-USG taramasının gerekliliğini desteklemeyeceğine karar verilmiştir. TV-USG yüksek oranda yanlış pozitifliğe neden olduğundan dolayı endometrial değişiklikleri değerlendirmede en iyi metot değil gibi görünmektedir (121, 122, 159). Tedavi öncesinde endometrial patolojileri değerlendirmede uygun tarama yöntemi olduğu da bildirilmiştir (160, 161). Tamoksifen kullanıyor olsun ya da olmasın tüm kadınların yıllık muayene olması, hasta semptomatik ise endometrium incelenmesi, sadece tamoksifen alıyor diye endometrial örnekleme yada ultrasonografi uygulanmaması önerilmektedir (52). Yine kimi yazarlarca asemptomatik hasta sadece tamoksifen aldığı için örnekleme önerilmemekte, tamoksifen alsın yada almasın, yıllık kontrol önerilmektedir (163). Tamoksifen kullanan hastalarda rutin TV-USG veya endometrial biopsi ile yapılan taramanın faydası

olmadığını savunan yayınlar da vardır (164). ACOG, tamoksifen kullanan hastaların en az yılda bir yakın takip edilmesini, tarama testlerinin erken tanıyı sağlamadığını, pahalı ve invazif olduğu için rutin uygulanmamasını, daha iyi veriler elde edilinceye kadar tamoksifen kullanımının 5 yıl ile sınırlanmasını; anormal kanama, lekelenme, lökore olursa hastanın hemen başvurmasını ve araştırılmasını, atipik endometrial hiperplazi saptanırsa tamoksifen tedavisinin gözden geçirilerek tedaviye devam edecekse histerektomi yapılmasını önermektedir (165). Çalışmamızda hastalar asemptomatik olmasına rağmen hem AI grubunda hem de tmx grubunda hiperplazi ya da malignite olmaksızın polipler saptandı. Endometrial poliplerin %1-5 oranında malignite riski taşıdığı biliniyor (167). Bu yüzden semptomatik olsun ya da olmasın tamoksifen ya da aromataz inhibitörü kullanan hastalara belirli aralıklarla tarama yapılmasının uygun olduğunu düşünüyoruz.

5. SONUÇ

1. Tamoksifen kullanımı aromataz inhibitörlerine kıyasla endometrial kalınlıkta artışa yol açmaktadır.
2. Aromataz inhibitörleri endometrium kalınlığını azaltarak atrofiye neden oluyor gibi görünmektedir, ancak AI kullanan hastalarda da endometrial polip saptanabildiğinden endometrial hiperplazi ya da kanser tedavisinde kullanımı açısından daha ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Tamoksifen kullanan hastalarda kullanım süresine ve yaşa bağlı olarak endometrial patoloji riski artabilmekteyken riskin menapozal yaş ya da pariteyle ilişkisi olmadığı düşünülmektedir.
4. Tamoksifen ve aromataz inhibitörü kullanan hastalarda ilaç kullanımı ile ilişkili ya da ilişkisiz endometrial patoloji gelişebilmektedir, bu yüzden hastalara asemptomatik olsa dahi en az yılda bir kez tarama önerilmelidir.
5. Dopplerin endometrial patoloji açısından prediktif değeri yoktur. TV-USG mutlaka uygulanmalı, şüpheli bulgularda ileri tetkikler planlanmalıdır.
6. Eğer endometrial küretaj gibi invazif bir işlem seçilecekse öncesinde SIS uygulanmalıdır.
7. Taramalarda kullanılacak cut-off değeri için 5-9mm arasındaki değerler uygun gibi görünse de net bir değer belirlemek güçtür, ileri tetkikler için sadece cut-off değeri değil, TV-USG ve SIS bulguları birarada değerlendirilmelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics. CA Cancer J. Clin: 50; 7-33: 2000.
2. BaringCC, SquiresTS,Tang T.Cancer Statistics.CA CancerJ Clin.43;4-26:1993.
3. Yılmaz U, Selenoğlu B, Alakavalalar M, Undan B, Alanyalı H ve ark. Diğer ülkelerdeki yıllık meme kanseri insidansının yaş grupları esas alınarak Türkiye'ye uyarlanmasıyla elde edilen insidans tahminleri. 11 Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, 1995.
4. Hoover R. Breast Cancer: Geographic, Migrant, and Time-Trend Patterns. In: Fortner JSP, ed. Accomplishments in cancer research. New York: Lippincott-Raven; 403-25: 1996.
5. Silvenberg E, Lubera J. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin: 37; 19:1987.
6. Kirby IB, Coppeland EM. Breast. Principles of surgery, vol 1.Ed. Seymour IS, Shires GT, Spencer FC, Husser WC. 6th edition. Mc Graw Hill, New York: 531-593; 1994.
7. Kirby IB, Coppeland EM. Breast. Physiologic considerations in normal, benign and neoplastic states. Physiologic basis of modern surgical care. Ed. Thomas AM, CoEd. Brian JR, cv Mosby, USA, 1019-1056; 1988.
8. Rosenbloom AL. Breast physiology: Normal and abnormal development and function. The breast. Comprehensive management of benign and malignant disease. Vol 1. Ed: Kirby IB, Coppeland EM. 2.edition, W.B.Saunders. USA: 38-50; 1988.
9. Farrar WB, Walker MJ, Minton JP. Physiology of the breast. Cancer of the breast. Ed: Donegan WL,Spratt JS. 4.edition. W.B.Saunders USA:43-51; 1995.
10. Haagensen CD. The normal physiology of the breast. Chapter 2. Disease of the breast. Ed: Haagensen CD. 3.edition. W.B.Saunders Philadelphia: 47-55; 1986.
11. Mac Mahon B, Çöle P, Brown J: Etiology of human breast cancer: A review JNat'l Cancer Inst, 50: 21-42, 1973.

12. Trichopoulos D, Mac Mahon B, Çöle P: Menopause and breast cancer risk. JNatl Cancer Inst, 48: 605 -613, 1972 .
13. Mac Mahon B, Çöle P, Lin T: Age at fist birth and berast cancer risk . Bull WHO 43: 209 221,1970.
14. Trichopoulos D, Hsieh C, Mac Mahon B: Age at first birth and breast cancer risk İnt J Cancer, 31: 701- 704, 1983.
15. Romieu L, Berlin J, Colditz G: Oral contraceptives and breast cancer: Reviewvs and meta -analysis. Cancer, 66: 2253, 1990.
16. Steinberg K, Thacker S, Smith S, et al: A meta- analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. JAMA, 265: 1985-1990, 1991.
17. Silleros-Arena M, Delgado -Rodrigues M, Rodriguez -Canteras R, et al: Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: A meta-analysis. Obstet Gynecol, 79: 286, 1992.
18. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG (Ed) Nuclear hormon receptors. London. Academic Press 1991; 15-38.
19. Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. An oestrogen responsive element derived from the 5' region. Cell, 1986; 46: 1053-1061.
20. Concongiv ML, Chambers JT, Joynick JM, Pirro M, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Am J Clin Pathol; 1989: 94(3): 247-54.
21. King WJ, De Sambre ER, Jensen EV, Greene GL. Comparison of mmunocytochemical and steroid binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. Cancer Research, 1985; 45: 293-299.
22. Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF, Underwood JCE. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. Histopathology, 1989; 574-584.

23. Tavansol F. Pathology of the breast. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999; 52-53.
24. 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. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-61.
25. Veronesi U. Conservation surgery and irradiation in stages 1 and 2 disease. European experience. In: Bland KI, Copeland EM (Eds.) *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998; 1191-6.
26. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(14): 974-84.
27. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447-53.
28. Fowble B, Goodman RL, Glick JH, Fowble M. Local-regional treatment options for early invasive breast cancer, in: *Breast cancer treatment-A comprehensive guide to management*. St Louis: Mosby Yearbook; 1991.
29. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, Levitt SH. Breast: Stage T1 and T2 Tumors, In: Perez CA, Brady LW (Eds.). *Principles and practice of radiation oncology* Philadelphia: JB Lippincott; 1992; 877-947.
30. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrida S. Conservation approaches for the management of stage I-II carcinoma of the breast. Milan Cancer Institute Trials. *World J Surg* 1994; 18: 70-5.
31. Upsala-Orebro Breast Cancer Study Group: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 277-82.
32. Jordan VC: The development of tamoxifen for breast cancer therapy: A tribute to the late Arthur Walpole. *Breast Cancer Res Treat* 1988; 11: 197-209.
33. Ward HWC: Antiestrogen therapy for breast cancer-A trial of tamoxifen at two dose levels. *Br Med J* 1973; 1: 13-14.

34. Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm C: Anti atherogenic effect of adjuvant antiestrogens: A randomised trial comparing the effects of tamoxifen and toremifene on plasma lipid levels in postmenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:429-433.
35. Love RR, Mazess RB, Barden HS et al: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Int Med* 1994; 154: 2585-2588.
36. Jordan VC, Dix CJ, Ailen KE: The effectiveness of long term treatment in laboratory model for adjuvant hormone therapy of breast cancer. In Salzman SE, Jones SE (ed): *Adjuvant therapy of cancer* 1979; pp.19-24.
37. Jordan VC: Laboratory studies to develop general principles for the adjuvant treatment of breast cancer with antiestrogens: Problem and potential for future clinical applications. *Breast Cancer Res Treat* 1983; 3(suppl): 73-86.
38. Newman LA, Vogel VG. Breast cancer risk assessment and risk reduction. *Surg Clin North Am.* 2007; 87(2): 307-16.
39. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *Jama.* 2000; 283(5): 617-24.
40. Goldhirsch, Wood, Senn, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 87:1441-1445, 1995.
41. C Holm, S Rayala, K Jirstrom, O Stal, R Kumar, G Landberg, association between Pak1 expression and subcellular localization and tamoxifen resistance in breast cancer patients, *J of National Cancer Institute* 2006, 98, no:10.
42. SK Rayala, PR Molli, R Kumar. Nuclear pak 1 in breast cancer predicts of tamoxifen sensitivity. *Cancer Res* 2006; 66(12), 5985-5988
43. Jordan VC: Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. Pp.257-264, PRR Inc New York, 1999.
44. Fisher B, Costantino J, Wickerham DL et al; Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371, 1998

45. Powels T, Eeles R, Ashley S et al: Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 352:98, 1998
46. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al: Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 352:93, 1998
47. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE et al: High grade endometrial carcinoma in tamoxifen treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 11:485, 1993
48. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK: Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep*, 69: 237- 238, 1985.
49. Assikis VJ, Jordan VC: Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Obstet*, 49: 241- 257, 1995.
50. Fisher B, Constantino JP, Redmond C: Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients; Finding from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14, *J Natl Cancer Inst*, 86: 527 -537, 1994.
51. Goldstein SR; Unusual ultrasound appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 170:447, 1994
52. Creasman D, Uterus Adenokarsinomu. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*. 2003; 6:139-140.
53. Lu Q, Nakamura J, Savinov A, et al. Expression of aromatase protein and messenger ribonucleic acid in epithelial cells and evidence of functional significance: locally produced estrogen in human breast cancers, *Endocrinology*. 137:3061-8, 1996.
54. Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, Ayoglu F, Ozcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2006; 85: 1045-8.
55. Karaer O, Oruc S, Koyuncu FM. Aromatase inhibitors: possible future applications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:699-706.
56. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006; 85:277-84.

57. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition for ovarian stimulation: future avenues for infertility management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:255-63.
58. Santen RJ. Inhibition of aromatase: insights from recent studies. *Steroids* 2003; 68:559-67.
59. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin in Reprod Med* 2004; 22:61-78.
60. Sohrabvand F, Ansari Sh, Bagheri M. Efficacy of combined metforminletrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomipheneresistant infertile women wiyh polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 2006; 21:1443-5.
61. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1:109.
62. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *MJA* 2004; 180:132-7.
63. Velazquez EM, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90:392-5.
64. Yamamoto T, Kitawaki J, Urabe M, Honjo H, Tamura T, Noguchi T, Okada H, Sasaki H, Tada A, Terashima Y, Nakamura J, Yoshihama M. Estrogen production of endometrium and endometrial cancer tissue; influence of aromatase on proliferation of endometrial cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1993;44:463–468
65. Bulun SE, Economos K, Miller D, Simpson ER. CYP19 (aromatase cytochrome P450) gene expression in human malignant endometrial tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1994; 79:1831–1834.
66. Watanabe K, Sasano H, Harada N, Ozaki M, Niikura H, Sato S, Yajima A. Aromatase in human endometrial carcinoma and hyperplasia. Immunohistochemical, in situ hybridization, and biochemical studies. *American Journal of Pathology*. 1995; 146:491–500.
67. Berstein L, Maximov S, Gershfeld E, Meshkova I, Gamajunova V, Tsyrlina E, Larionov A, Kovalevskij A, Vasilyev D. Neoadjuvant therapy of endometrial

- cancer with the aromatase inhibitor letrozole: endocrine and clinical effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 105:161–165.
68. Sasano H, Sato S, Ito K, Yajima A, Nakamura J, Yoshihama M, Ariga K, Anderson TJ, Miller WR. Effects of aromatase inhibitors on the pathobiology of the human breast, endometrial and ovarian carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 1999; 6:197–204.
 69. Yamamoto T, Fukuoka M, Fujimoto Y, Kitawaki J, Nakakoshi M, Yoshihama M, Okada H. Inhibitory effect of a new androstenedione derivative, 14 alpha-hydroxy-4-androstene-3,6,17-trione (14 alpha-OHAT) on aromatase activity of human uterine tumors. *J Steroid Biochem.* 1990; 36:517–521.
 70. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S, Clack G, Cuzick J, Coibion M, Bianco AR. The ATAC adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women: baseline endometrial subprotocol data. *Bjog.* 2003;110:1099–1106
 71. Rose BVP, VanLe L, Bell J, Walker JL, Lee RB. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2000;78:212–216
 72. Burnett BAAF, Amezcua C. Anastrozole, an aromatase inhibitor, and medroxyprogesterone acetate therapy in premenopausal obese women with endometrial cancer: a report of two cases successfully treated without hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2004; 94:832–834.
 73. Bulun S, Chen D, Lu M, Zhao H, Cheng Y, Demura M, Yilmaz B, Martin R, Utsunomiya H, Thung S, Su E, Marsh E, A, Yin P, Ishikawa H, Amin S, Imir G, Gurates B, Attar E, Reierstat S, Innes J, Zhihong Lin, Robert Z. Aromatase excess in cancers of breast, endometrium and ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Aug–Sep; 106(1-5): 81–9.
 74. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-130.
 75. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10-17.

76. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch* 2004; 444:213-223.
77. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974;2:122-129.P.1390
78. Parazzini F, LaVecchia C, Bocciolone L, et al. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41:1-16.
79. Parazzini F, LaVecchia C, Negri E, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 64:522-527.
80. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 81:265-271.
81. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and cancer risk: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:304-313.
82. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:527-537.
83. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49:241-257.
84. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81:214-218.
85. Gordon MD, Ireland K. Pathology of hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Semin Oncol* 1994; 21:64-70.
86. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403-412.
87. Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 70:770-779.

88. Hunter JE, Tritz DE, Howell MG, et al. The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1994; 55:66-71.
89. Trimble C, Kauderer J, Silverberg S, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:393.
90. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestin-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:126-131.
91. Gal D. Hormone therapy for lesions of the endometrium. *Semin Oncol* 1986; 13:33-36.
92. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90:434-440.
93. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, et al. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95:133-138.
94. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, et al. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984; 64:1-11.
95. Abayomi O, Dritschilo A, Emami B, et al. The value of "routine tests" in the staging evaluation of gynecologic malignancies: a cost effective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:241-244.
96. Mettlin C, Jones G, Averette H, et al. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin* 1993;43:42-46.
97. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:8-22.

98. Gerber B, Krause A, Heiner M, et al. Effects of adjuvant tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvag. ultrasound. *J ClinOncol* 2000; 18:3464-3470.
99. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000; 18:3459-3463.
100. Smith M, McCartney AJ. Occult, high-risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985; 22:154-161.
101. Dubeshter B, Warshal DP, Angel C, et al. Endometrial carcinoma: the relevance of cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1991; 77:458-462.
102. Choo YC, Mak KC, Hsu C, et al. Postmenopausal uterine bleeding of nonorganic cause. *Obstet Gynecol* 1985; 66:225-228.
103. Pacheco JC, Kempers RD. Etiology of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1968; 32:40-46.
104. Hawwa ZM, Nahhas WA, Copenhaver EH. Postmenopausal bleeding. *Lahey Clin Found Bull* 1970; 19:61-70.
105. Lidor A, Ismajovich B, Confino E, et al. Histopathological findings in 226 women with postmenopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:41-43.
106. Fortier KJ. Postmenopausal bleeding and the endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29:440-445.
107. Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:28-39.
108. Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:1-6.
109. Kaunitz AM, Masciello A, Ostrowski M, et al. Comparison of endometrial biopsy with the endometrial Pipelle and Vabra aspirator. *J Reprod Med* 1988; 33:427-431.

110. Dijkhuizen FPHLJ, Mol BWJ, Brolmann HAM, et al. The accuracy of endometrial sampling In the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a metaanalysis. *Cancer* 2000; 89:1765-1772.
111. Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer* 1985; 56:2256-2263.
112. Stelmachow J. The role of hysteroscopy in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 1982; 14:392-395.
113. Gimpleson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilation and curettage: a review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:489-492.
114. Clark TJ, Bakour SH, Gupta JK, et al. Evaluation of outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the diagnosis of endometrial disease. *Obstet Gynecol* 2002; 99:1001-1007. P.1391
115. Bourne TH, Campbell S, Steer CV, et al. Detection of endometrial cancer by transvaginal sonography with color flow imaging and blood flow analysis: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991; 40:253-259.
116. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, et al. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:47-52.
117. Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, et al. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991; 78:195-199.
118. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1488-1494.
119. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 1995; 172:1488-1494.
120. Creasman D. Uterus Adenokarsinomu. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*. 2003; 6:142-143.

121. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Makovitzky J, Kundt G, Friese K.; Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound; *J Clin Oncol*. 2000 Oct 15; 18(20):3464-70.
122. Gerber B, Krause A, Reimer T, Mylonas I, Makovitzky J, Kundt G, Janni W; Anastrozole versus Tamoxifen Treatment in postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Breast Cancer and Tamoxifen-Induced Endometrial Pathology; *Clin Cancer Res* 2006; February15;12(4)
123. BerliereM, Galant C, Charles A, BrichardV, Piette P, Donnez J. Endometrial evaluation is a very important tool in the management of breast cancer patients. *Eur JCancer* 2002; 38:S67-8.
124. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S, Clack G, Coibion M, Bianco AR. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment; *Hum Reprod*. 2006 feb; 21(2):545-53. Epub 2005 Oct 6.
125. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rosch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:265–70.
126. Breckenridge JW, Kurta A, RitchieW, Macht E. Postmenopausal uterine fluid collection: indicator of carcinoma. *AJR* 1982; 139:529–34.
127. Dijkhuizen FPHLJ, Broßmann HAM, Oddens BJJ, Roumen RMH, Coebergh JWW, Heintz APM. Transvaginal ultrasonography and endometrialchanges in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Maturitas* 1996; 25:45– 50.
128. Goldstein SR. Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole. *Obstet Gynecol* 1994; 83:738–40.
129. Dijkhuizen FPHLJ, Broßmann HAM, Oddens BJJ, Roumen RMH, Coebergh JWW, Heintz APM. Transvaginal ultrasonography and endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Maturitas* 1996; 25:45– 50.

130. Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:447– 51
131. Bornstein J, Auslender R, Pascal B, Gutterman E, Isakov D, Abramovici H. Diagnostic pitfalls in ultrasonographic uterine screening in women treated with tamoxifen. *J Reprod Med* 1994; 39:674– 8.
132. Mourits MJE, Van der Zee AGJ, Willemse PHB, Ten Hoor KA, Hollema H, De Vries EGE. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999; 73:21–6.
133. Schwarzler P, Concin H, Boßsch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:337–42.
134. Brown SE, Coddington CC, Schnorr J, Toner JP, Gibbons W, Oehninger S. valuation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 74:1029–34.
135. Soliman PT, OhJC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575-80
136. Serdar Serin I, Ozcelik B, Basbug M, Ozsahin O, YilmazsoyA, Erez R. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 109:72-5.
137. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343:1318–21
138. Seoud M, Shamseddine A, Khalil A, Salem Z, Saghir N, Bikhazi K, et al. Tamoxifen and endometrial pathologies: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1999;75:15– 9.
139. Schwartz LB, Snyder J, Horan C, Porges RF, Nachtigall LE, Goldstein SR. The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the

evaluation of asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:48–53.

140. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451–67.
141. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JWW, Kiemeny LALM, Gimbère CHF, Otter R. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343:448–52.
142. Timmerman D, Deprest J, Bourne T, Van den Berghe I, Collins WP, Vergote I. A randomized trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:62–70
143. Bourne TH, Campbell S, Whitehead MI, Royston P, Steer CV, Collins WP. Detection of endometrial cancer in postmenopausal women by transvaginal ultrasonography and colour flow imaging. *Br Med J* 1990;301:369
144. Sladkevicius P, Valentin L, Marsa'1 K. Endometrial thickness and Doppler velocimetry of the uterine arteries as discriminators of endometrial status in women with postmenopausal bleeding: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:722–8
145. Develioglu O, Omak M, Bilgin T, Esmer A, Tüfekçi M. The endometrium in asymptomatic breast cancer patients on tamoxifen: value of transvaginal ultrasonography with saline infusion and doppler flow. *Gynecologic Oncology* 2004; 93:328–335.
146. Pepper JM, Oyesanya OA, Dewart PJ, Howell A, Seif MW. Indices of differential endometrial: myometrial growth may be used to improve the reliability of detecting endometrial neoplasia in women on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:408–11.
147. Strauss HG, Wolters M, Methfessel G, Buchmann J, Koelbl H. Significance of endovaginal ultrasonography in assessing tamoxifen-associated changes of the endometrium. A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 697–701.

148. 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; 93:1004–8.
149. Ito T, Katagiri C, Murata Y, Hamazoe R, Morita K. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:141–5.
150. Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The role of ultrasound in the detection of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53:429–38.
151. Fong K, Kung R, Lytwyn A, Trudeau M, Chapman W, Nugent P, et al. Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *Radiology* 2001; 220:765–73.
152. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60-2.
153. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Clack G, Bianco R; ATAC Trialists' Group. The ATAC adjuvant breast-cancer trial: six-year results of the endometrial subprotocol. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30 (6): 596-604
154. Duffy S. Fewer endometrial abnormalities with anastrozole than tamoxifen: endometrial subprotocol results from the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) early breast cancer trial in postmenopausal patients *Breast* 2003;12:S39
155. Duffy S. Gynecological adverse events including hysterectomy occur less frequently with anastrozole than with tamoxifen: data from the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:58s.
156. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60-2.

157. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98:1802-10.
158. Duffy SR, Greenwood M. The endometrial cancer data from the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial indicates a protective effect of anastrozole (Arimidex) upon the endometrium. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82:S29.
159. Gerber B, Krause A, Muller H, et al. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer* 2005; 37:64-71
160. Duffy SR, Taylor L. Molecular markers in the endometrium at baseline of postmenopausal patients with early breast cancer in the ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone, or in combination) trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1921-7.
161. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy. *Hum Reprod* 2005; 20:294-301.
162. Ballard P, Tetlow R, Richmond I, Killick S, Purdie DW. Errors in the measurement of endometrial depth using transvaginal sonography in postmenopausal women on tamoxifen: random error is reduced using saline instillation sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:321-6.
163. Creasman D. Uterus Adenokarsinomu. *Klinik Jinekolojik Onkoloji* 2003; 139-143.
164. Berek S, Jonathan. Uterus Kanseri. *Berek & Novak Jinekoloj* 2002; 1145-1146.
165. Gomel V. Uterus Kanseri. Gomel'in *Jinekolojisi* 2007; 155-156.

- 166.** Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Cougnati A, Sperotto L, Recaldin E, Spagnolli P, Mafrin E, Bonetti A, Nortilli R, Tamezzoli A, Pollini GP, Modena S, Cetto GL. Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*, 1997; 45(3): 241-9.
- 167.** Göksedef P, Kılavuz K, Mandallı M, Ergin N, Görgen N, Çetin A. Endometriyal Poliplerdeki Malignite Oranı, *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2010;20(2):90-5.
- 168.** Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *N Engl J Med*. 1997; 337; 1792-1798