

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN
HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TAMOKSİFEN KULLANIMINDA HİSTERESKOPİ VE
PİPELLE SONUÇLARININ PROSPEKTİF
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR.GÖKHAN DEĞER SUCU**

**TEZ DANIŞMANI
OP. DR. DİLEK UYSAL**

**İZMİR
EKİM - 2022**

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN
HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TAMOKSİFEN KULLANIMINDA HİSTERESKOPI VE PİPELLE
SONUÇLARININ PROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR.GÖKHAN DEĞER SUCU**

**TEZ DANIŞMANI
OP. DR. DİLEK UYSAL**

**İZMİR
EKİM - 2022**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarımda bana destek olan danışman hocam Op.Dr.Dilek UYSAL'a teşekkür ederim.

Bizlere her zaman yol gösterici ve eğitici olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğumuz, bize her konuda desteğini hissettiren saygıdeğer ana bilim dalı başkanı hocamız Prof. Dr. Serpil AYDOĞMUŞ'a, eşi Doç.Dr.Hüseyin AYDOĞMUŞ'a, birlikte çalışma şansına sahip olduğum kıymetli hocalarım, uzmanlarım, çok değerli asistan arkadaşlarıma ve Anestezi Ana Bilim Dalı'ndan her türlü konuda yardımcı olan Uzm.Dr.Yakup ÇELİK'e teşekkürlerimi sunarım.Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde desteğini ve emeğini esirgemeyen,değerli bilgilerini benimle paylaşan,kendisine ne konuda danışırsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ilgiyle,faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan hersorunda yanına çekinmeden gidebildiğim,samimiyetini esirgemeyen eğitimimde emeği olan, her konuda örnek aldığım Op.Dr Seda AKGÜN KAVURMACI'ya sonsuz teşekkürler.

Kliniğimizde çalışan; desteklerini esigemeyen, bize aile gibi hissettiren ebe, hemşire ve personellerimize teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Halise SUCU, babam Uğur SUCU, abim Fatih SUCU, ablam Didem ATACAN SUCU, kardeşim Kerem SUCU'ya teşekkür ederim.

Son olarak sonsuz sevgisi, hayatımda her türlü desteği ve anlayışıyla yanımda olan hayat arkadaşım Gamze TUNALI SUCU'ya ve zor zamanlarda enerjisi ile bizi kendimize getiren köpeğimiz Piksi'ye teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VII
ŞEKİL DİZİNİ	VIII
TABLO DİZİNİ.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.MEME KANSERİ	2
2.1.1.Epidemiyoloji.....	2
2.1.2.Risk Faktörleri	3
2.1.2.1.Cinsiyet ve Yaş	4
2.1.2.2.Aile Öyküsü	4
2.1.2.3.Kalıtsal Nedenler.....	4
2.1.2.4.Endokrin nedenler	5
2.1.2.5.Çevresel Etkenler	6
2.1.3. Meme Kanserinde Patoloji ve Patogenez	7
2.1.4. Meme Kanserinin Tedavisi	9
2.1.4.1.Lokal Tedavi	10
2.1.4.2.Sistemik Tedavi.....	10
2.2. MEME KANSERİNDE TAMOKSİFEN	11
2.2.1. Tarihçe	11
2.2.2. Meme Kanserinde Hormonal İlişki.....	12
2.2.3. Meme Kanserinde Hormonal Tedavi.....	13
2.2.4. Tamoksifenin Etki Mekanizması	14
2.2.5. Tamoksifenin Etkileri	15
2.2.6. Tamoksifenin Endometrium Üzerine Etkisi	16
2.2.7. Tamoksifen Tedavisi; Nüks, Direnç ve Profilaksi.....	18
2.2.8. Tamoksifenin İlaç Etkileşimleri.....	19
2.3. ENDOMETRİUM KANSERİ	19
2.4. ENDOMETRİAL ÖRNEKLEME YÖNTEMLERİ VE HİSTERESKOPİ	24
2.5. TAMOKSİFEN VE ENDOMETRİUM KANSERİ İLİŞKİSİ.....	28
2.6. TAMOKSİFEN KULLANAN HASTANIN JİNEKOLOJİK TAKİBİ	29
3. GEREÇ YÖNTEM	32
3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI	32
3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	32
3.3. ARAŞTIRMA TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ.....	32
3.4. ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	33

3.6. VERİLERİN ANALİZİ.....	34
3.7. ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
ÖZET.....	53
ABSTRACT	54
KAYNAKLAR	55
EK-1.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.



KISALTMALAR

ACOG	: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
ASC-H	: Atipik skuamöz hücreler-yüksek dereceli
CA-125	: Kanser antijeni-125
CK 5/6	: Sitokeratin 5/6
D&C	: Dilatasyon küretaj
DCIS	: İn situ duktal karsinom
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Östradiol
EGFR 1	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü 1
EIN	: Endometrial intraepitelyal neoplazi
ER	: Östrojen reseptörü
ERE	: Östrojen yanıt elemanı
FSH	: Folikül stimülan hormon
GnRH	: Gonadotropin-releasing hormon
HER2	: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2
HRT	: Hormon replasman tedavisi
H/S	: Histereskopi
IARC	: International Agency on Cancer for Research
LCIS	: İn situ lobüler karsinom
LH	: Luteinizan hormon
mtNOS	: Mitokondriyal nitrik oksit sentaz
NO	: Nirtik oksit
ONOO-	: Peroksinitrit
PR	: Progesteron reseptörü
SEER	: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar Programı
SERD	: Selektif östrojen reseptörü indirgeyici
SERM	: Selektif östrojen reseptör modülatörü
TMX	: Tamoksifen
Tv-USG	: Transvajinal ultrasonografi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Tamoksifen etki mekanizması

Şekil 2. Türkiye ve Amerika'da endometrium kanser evrelerinin dağılım yüzdeleri

Şekil 3. Tamoksifen kullanımı ile uterus hacimi arasındaki dağılım diagramı



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Meme kanserinin histolojik sınıflandırılması (DSÖ sınıflaması)

Tablo 2. Endometrial karsinom tiplerinin genel özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 3. Endometrium kanseri için risk faktörleri ve tahmini rölatif riskleri

Tablo 4. Pipelle ve D&C-H/S histopatolojik sonuçlarının

Tablo 5. Pipelle ve D&C-H/S histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2 parametrik değişkenlerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Gruplarda endometrial kalınlık sınıflaması ve dağılımları

Tablo 8. Grup 1 ve Grup 2 nonparametrik değişkenlerinin karşılaştırılması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda meme kanseri en sık görülen kanser tipidir (1,2). Yaşamı boyunca her sekiz kadından biri meme kanseri tanısı almaktadır. Önceki yıllarda meme kanseri mortalitede ilk sıralarda yer alırken gelişen tedavi, tarama ve erken tanıyla mortalitede yıllar içinde azalma izlenmiştir (3,4). Özellikle cerrahi sonrası uygulanan adjuvan tedavi protokollerinde tıbbın ilerlemesiyle paralel önemli gelişmeler olmuştur. Bunlardan en önemlisi 1973 yılında meme kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanan tamoksifendir.

Meme kanserinde kullanılan Tamoksifen sentetik nonsteroid yapıda bir antiöstrojenik ajandır (5). Meme üzerinde antiöstrojenik etki gösterirken; serum lipitleri, kemik ve endometrium üzerinde östrojenik etki göstermekte ve buna bağlı olarak tamoksifen kullanan hastalarda endometrial patoloji gelişme riski artmaktadır (6-10). Pek çok çalışmada endometriumda tamoksifene bağlı farklı patolojilerin geliştiği bildirilmekle beraber en önemli nokta tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri gelişme riskinin artmasıdır (11). Bu risk artışı yapılan bir çalışmada tamoksifeni 2 yıldan uzun süre kullanan hastalarda 2-3 kat, 5 yıldan fazla kullananlarda 5 kat olarak gösterilmiştir (12,13). Endometrium kanseri riski temelde ilacın endometriuma olan östrojenik, dolayısıyla proliferatif etkisine bağlıdır.

Kadın doğum pratiğinde tanısal ya da tedavi amaçlı kullanılan farklı küretaj ve görüntüleme yöntemler mevcuttur. Biz çalışmamızda özellikli bir hasta grubu olan meme kanseri tanısıyla tamoksifen kullanan kadınlarda endometrial patolojilerin ayrımı için endometrial örnekleme yöntemlerinden histereskopi (H/S) eşliğinde dilatasyon küretaj (D&C) ve pipelle biyopsiyi kullanarak bu yöntemlerin tanısal etkinliklerini prospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.MEME KANSERİ

Meme kanserine ilişkin ilk kayıtlar M.Ö. 3000-2500 yılları arasındaki piramitler çağı Mısır'ına ait Edwin Smith'in orijinal papirüsünde meme tümörlü birkaç kadın hasta tarif edilmiştir (14,15). İlerleyen zamanda Hippokrates (M. Ö. 460–370) habis hastalıkları 'Karkinos' ve 'Karkinoma' olarak adlandırmış ve meme kanserini yayılan ölüme neden olan hastalık diye tanımlamıştır (14).

2.1.1.Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve ölüm nedeni olan kanserdir (16,17). IARC'in (International Agency on Cancer for Research) 2018 yılındaki verilerine göre tüm dünyada yeni tanı konulan meme kanserli hasta sayısı 2 milyon seksen sekiz olup, en sık görülen kanser olan akciğer kanseri ile arasındaki fark sadece 5.000'e kadar gerilemiştir (17). Benzer şekilde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre de 2018 yılında dünyada yeni tanı konulan hasta sayısının 2 milyonu aştığı ve mortalitenin ise 627 bin olduğu belirtilmektedir (18). Gelişmiş ülkelerde her 8 kadından birinde hayatı boyunca meme kanseri gelişeceği öngörülmekte olup, görülme sıklığındaki artışa rağmen mortalitede azalma dikkat çekmektedir. Bunun aksine düşük ve orta gelirli ülkelerde meme kanseri sıklığındaki artış ise mortalitedeki artış ile birliktedir.

Türkiye'de ki meme kanseri insidansı 50/100.000'in üzerinde olup, 2018 yılında yeni tanı alan hasta sayısı 22.500 olarak hesaplanmıştır (17,19). Türkiye'de yapılan bir çalışmada meme kanseri sıklığı 1994 yılında 24/100.000 olarak bildirilmiştir ve 25 yıllık sürede meme kanseri sıklığında yaklaşık 2 kat artış izlenmektedir (19, 20). Bu artışın nedenleri;

- 1.Yaşam tarzının değişmesi (obezite, hareketsizlik, doğum yapmama, 35 yaş üzeri doğum, kısa süren laktasyon, erken menarş, geç menopoz uzun süren hormonoterapi vb.)
- 2.Nüfusun yaşlanması

- 3.Meme kanseri farkındalığının artması (meme ve menopoz polikliniklerinde meme kanseri için bilgilendirme ve tarama mamografisi için sevkler, kadınların bilgi ve eğitim düzeyinin artması vb.)
- 4.Genel nüfus artışı olarak sıralanabilir.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde Batı ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nde meme kanseri insidansı sırasıyla 50/100.000 ve 20/100.000'dir (21). Bölgeler arasındaki bu fark, yaşam tarzı değişikliği ile açıklanmaktadır. Ayrıca meme kanseri sıklığını etkileyen faktörler mortaliteyi etkileyen faktörlerden farklı olabilir. Genç yaşta çocuk doğurmanın ve uzun süreli emzirmenin az gelişmiş ve doğu ülkelerinde daha fazla görülmesi sıklığı azaltmaktadır. Meme kanseri sıklığının düşük olduğu bölgelerde kadınların meme kanseri farkındalığının ve bilgi düzeyinin düşük olması, erken teşhis ve tarama programlarına erişimin yetersiz olması mortalitenin yüksek olmasını açıklamaktadır (22,23).

Meme kanseri sıklığının özellikle 45-54 yaş aralığında daha fazla olduğu dikkat çekmektedir (3,4). Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonunun ülkemizde 20 bin kadın üzerinde yürüttüğü çok merkezli araştırmada meme kanseri görülme yaşı 51 olarak bildirilirken; 40 yaşından küçük hasta oranı %16.6, premenopozal hasta oranı % 37.2, nullipar hasta oranı % 13.6 olarak bildirilmiştir (24).

2.1.2.Risk Faktörleri

Meme kanseri için en önemli risk faktörü kadın olmaktır. Bunun dışında ileri yaş (>50 yaş), erken menarş (<12 yaş), geç menopoz (>55 yaş), hiç doğum yapmamış olmak, emzirmemiş olmak, ileri yaşta doğum yapmış olmak (>35 yaş), çocukluk çağında toraks bölgesine uygulanan radyoterapi, menopoz sonrası uzun süreli hormon replasman tedavileri, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, kronik alkol kullanımı, postmenopozal obezite, benign proliferatif meme hastalıkları, daha önce geçirilmiş biyopsi sonucunda atipik hiperplazi varlığı, lobüler karsinoma insitu varlığı, mamografide dens meme yapısı, ailesel ve genetik faktörler meme kanseri riskini artırmaktadır. Genetik risk faktörleri arasında en sık rastlanı BRCA 1 ve

BRCA 2 mutasyonlarıdır. Bu mutasyona sahip bireylerde meme kanseri dışında over kanseri riskide belirgin olarak artmaktadır (25-33).

2.1.2.1.Cinsiyet ve Yaş

Erkeklerde meme kanseri çok nadirdir. Puberte öncesi dönemde hemen hiç görülmemekle birlikte 20 yaş altı görülme çok nadirdir. Kadınlarda 20 yaş sonrası insidans giderek artar ve 45-55 yaşlarda yılda 100.000 kadından 125'ine yeni tanı konulur. Daha ileri yaşlarda risk daha fazla artar ve 60-65 yaşlarında yılda 153 yeni vaka sayısı, 80-85 yaş arası 312'ye çıkar (34-36).

2.1.2.2.Aile Öyküsü

Ailede bir veya birden fazla birinci veya ikinci derece akrabalarında meme kanseri saptanmış olması ailevi meme kanseri serisi, kalıtsal meme/over kanseri sendromu olarak adlandırılmıştır. Anne veya kız kardeşinde menopoza öncesi döneminde meme kanseri gelişen ve birinde iki taraflı olan her iki kadından birinde meme kanseri yapılan çalışmalarla gelişeceği bildirilmiştir. Ancak genel olarak bakıldığında, kız kardeş, anne veya kızında meme kanseri bulunan kadınların meme kanserine yakalanma riski 2,5-3 kat artmaktadır (37).

2.1.2.3.Kalıtsal Nedenler

Özellikle BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarının meme ve over kanseri gelişimi açısından risk altında oldukları çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Bu genin ailevi meme ve over kanserinde etyolojik rol oynadığı kabul edilmektedir (38).

Hereditör Meme-Over Kanseri Sendromu: Bu sendromlu tüm kişilerin mutant BRCA 1 genini taşıdığı kabul edilmekte ve 70 yıllık yaşam boyunca meme kanseri oluşma riski de %56-85 olarak hesaplanmaktadır (39).

Bölgeye Özgü Kalıtsal Meme Kanseri: BRCA 2 geniyle yakın ilişkili olan bu sendromda meme kanseri erken yaşta (premenopozal dönemde) ortaya çıkmakta ve bilateral başlangıç göstermektedir (40).

Li-Fraumeni Sendromu: Bu nadir sendrom, premenopozal meme kanseri, sarkom, beyin tümörleri, lösemi/lenfoma ve adrenokortikal birlikteliğiyle karakterizedir(41).

Cowden Sendromu: Otozomal dominant nadir bir sendrom olup, multipl mukokütanöz hematom, tiroid tümörü ve memede fibrokistik değişiklikler bir arada görülür. Bu sendroma sahip kadınların yaklaşık yarısında meme kanseri gelişmesi nedeniyle sıkı takip, hatta profilaktik bilateral mastektomi önerilmektedir (42).

Meme kanseri ayrıca Muir sendromu ve ataksi-telenjektazi gibi ailesel sendromların bir parçası olarak da görülebilir.

2.1.2.4.Endokrin nedenler

Menarş ve Menopoz Yaşı: Meme kanseri riskini artıran nedenlerin çoğu kadınların yaşamındaki jinekolojik ve endokrinolojik olaylarla bağlantılıdır. Erken menarş ve geç menopoz meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu ilişki lobüler tümörlerde duktal tümörlere göre ve aynı şekilde östrojen reseptörü pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha güçlüdür (43).

Hamilelik – Laktasyon – Düşükler: İlk gebelik yaşı ile meme kanseri gelişme riski arasındaki ilişkiye ilk olarak MacMahon dikkat çekmiştir ek olarak riskin hiç doğum yapmamış kadınlarda doğum yapmış kadınlara göre daha fazla olduğunu bildirmiştir (44). Hamileliğin ilk üç aylık döneminde kan östradiol düzeyindeki hızlı artış, ilk hamilelikte daha sonraki hamileliklere göre daha belirgindir. Artmış östradiol düzeyi kısa zamanda çok sayıda ovulatar dönem geçirmeye eşdeğerdir. Bu durumun kanser yönünden yapacağı olumsuz etkiye rağmen erken yaşta hamileliğin hangi mekanizmayla kanser riskini azaltıcı etki gösterdiği henüz açıklığa kavuşmamıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar ile 40 yaşından sonra teşhis edilen meme kanseri riskini, nulliparitenin arttırdığı ayrıca birden fazla terme ulaşan gebelik yaşayan kadınlarda ise ilk doğum yaşından bağımsız olarak azalttığı ortaya konmuştur (45). Doğum sayısındaki artışın meme kanseri riskinde hafif bir azalmaya neden olduğu bildirilmiş, her iki doğumda bir riskin %15 azaldığı öne sürülmüştür (43). İlk gebelik yaşı gibi son gebelik yaşı da meme kanseri riski açısından çalışmaların konusu olmuştur. Yapılan bir meta-analizde son gebelik yaşının meme kanseri riskiyle

pozitif olarak ilişkili olduğu yaş ile riskin kademeli olarak arttığı bildirilmiştir (46).

Emzirmenin meme kanseri riskini azalttığı bilinmektedir (45, 46). 4-12 ay arası emziren kadınlarda riskin %11, iki sene veya daha fazla emzirenlerde ise %25 oranında azaldığı gösterilmiştir (44).

Oral Kontraseptifler: Oral kontraseptif kullanımının kadınlarda meme kanseri riskini artırdığına dair kesin bir kanıt yoktur. Ayrıca, meme kanseri tanısı konulduğunda oral kontraseptif kullanan veya kullanmış olanlarda hiç kullanmamış olanlara göre hastalık klinik olarak daha erken evrede bulunmuştur (47).

Hormon Replasman Tedavisi: Yapılan kapsamlı bir meta analizde vajinal östrojenler hariç tüm hormon replasman tedavilerinin (HRT) kullanım süresi ile doğru orantılı olarak artan meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (48). Ayrıca östrojen ve progestaten birlikte kullanımının sadece östrojen kullanımına göre meme kanseri riskini daha fazla artırdığı ortaya konmuştur. Östrojen-progestagen kombinasyonunun 1-4 yıl kullanımında rölatif risk 1,6 iken kullanım süresi 5-14 yıla çıktığında risk 2,08'e yükselmektedir. Sadece östrojen için 1-4 yıllık kullanımda risk 1,17 iken 5-14 yıllık kullanımda 1,33 olarak hesaplanmaktadır (48).

Ayrıca meme kanserinden kurtulan kadınlarda HRT'nin nüks riskini artırdığı ve bu riskin hormon reseptör pozitif kanser öyküsü olan kadınlarda daha belirgin yüksek olduğu ortaya konmuştur (49). Bu nedenle meme kanseri öyküsü olan hastalarda menapoz semptomlarını hafifletmek amacıyla alternatif yöntemler kullanılmalıdır.

2.1.2.5.Çevresel Etkenler

Beslenme: Dünya üzerinde meme kanseri görülme sıklığının ülkeden ülkeye değişmesi ve göç eden insanlarda artan meme kanseri sıklığının sadece genetik nedenlerle açıklanamaması, dikkatlerin çevresel etkenler ve özellikle beslenme üzerine toplanmasına neden olmuştur (36). Kırmızı et, yumurta ve glisemik indeksi yüksek gıdaların meme kanseri riskini artırdığı; sebze, mantar ve narenciye'nin ise tam tersi bir ilişkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (50).

Vitaminler: A vitamininin de içinde bulunduğu karotenoidler antioksidan özelliklere sahip olduklarından DNA hasarına yol açan reaktif oksijen radikallerine karşı hücrel savunmayı artırabilirler (51). A vitamininin meme kanseri oluşumu konusundaki koruyucu etkisine ek olarak yan etkileri olmaksızın anti-tümör ve anti-metastatik özelliklerinden yararlanarak yeni terapötik ajanlar olarak A vitamini ve karotenoidlerin potansiyel kullanımı umut vericidir (52). Yine antioksidan etkiye sahip olan E ve C vitamini ile yapılan çalışmalarda ise meme kanseri konusunda koruyucu etkiye ilişkin veriler ise çelişkilidir (51). Ancak C vitamini kullanımının meme kanserli hastalarda farmakolojik tedavilerin etkinliğini artırma ve/veya yan etkilerini azaltmada kullanılabileceğini destekleyen yeni çalışmalar mevcuttur (53, 54)

Alkol Alımı: Alkollü içeceklerin başlıca kanserojen bileşeni etanolün kendisidir, kadınlarda meme kanseri gelişme riskini alkollü içeceklerin türü değil miktarı belirlemektedir (55). Alkolün meme kanseri üzerine etkisi birkaç mekanizmayla açıklanmaktadır bunlardan biri alkolüm endojen östrojen miktarını arttırmasıdır. Bir diğeri ise alkol metabolizmasının toksik ürünlerinin kansere yol açan deoksiribonükleik asit (DNA) modifikasyonlara neden olduğudur. Artan kanıtlar, antioksidan alımının (örneğin folat) alkolle ilişkili meme kanseri riskini azaltabileceğini, çünkü alkol metabolizmasının ikinci aşaması olan reaktif oksijen türlerini nötralize ettiğini gösteriyor (56).

Radyasyona Maruz Kalma: İyonize radyasyon maruziyeti meme kanseri için bilinen bir risk faktörüdür. Atom bombasına maruz kalanlarda ve çeşitli nedenlerle radyoterapi alanlarda düşük veya orta derece radyasyon dozlarından sonra meme kanseri gelişme riskinde artış gözlenmiştir (57).

2.1.3. Meme Kanserinde Patoloji ve Patogenez

Meme malign tümörlerinin önemli bölümü adenokarsinomlardır ve günümüzde bunların memenin terminal duktal lobüler ünitesinden köken aldığı kabul edilmektedir. Skuamöz hücreli karsinom, filloid tümör, sarkom ve lenfoma gibi adenokarsinom dışı diğer malign tümörler ise meme kaynaklı malign tümörlerin %5'inden azını oluşturmaktadır.

Histolojik olarak meme kansinimleri in situ ve invaziv kansinimler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. In situ kansinomda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı iken, invaziv (infiltratif) kansinomda neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon göstermektedir. Bu nedenle invaziv kansinimler, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir. Histopatolojik sınıflamada, tümör hücrelerinin sitolojik özellikleri yanı sıra oluşturdıkları yapısal paternler de göz önüne alınmaktadır. Meme kanserinin histolojik sınıflandırması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Meme kanserinin histolojik sınıflandırılması (DSÖ sınıflaması)

İn Situ Karsinom	İnvaziv Karsinom	
İn situ duktal kansinom (DCIS)	İnvaziv duktal kansinom	İnvaziv lobüler kansinom
	Tübüler kansinom	İnvaziv kribriform kansinom
İn situ lobüler kansinom (LCIS)	Medüller kansinom	Müsinöz kansinom
	İnvaziv papiller kansinom	İnvaziv mikropapiller kansinom
	Apokrin kansinom	Sekretuar kansinom
	Adenoid kistik kansinom	Metaplastik kansinom
	Nöroendokrin kansinom	İnflamatuar kansinom

İnvaziv duktal kansinom; herhangi bir özel tip morfoloji göstermeyen diğer tanıların ekarte edildiği tüm invaziv kansinom grubunu kapsar. Memenin duktus epiteliinden gelişen tümörlerdir. Tüm invaziv meme kansinimlerinin %47-80’ini oluştururlar. En yüksek oranda Amerika’da tespit edilirken, en az Japonya’ da bildirilmektedir (58). Türkiye’de 13.240 meme kanseri olgusunun analizinde histolojik sınıflamada en yüksek oranda %79 ile invaziv duktal kansinom, ikinci sırada ise %7,4 oranı ile invaziv lobüler kansinom saptanmıştır. Miks tip %9,8 iken diğer tipler ise %3,8 oranında saptanmıştır (59).

İnvaziv lobüler karsinomların sıklığı %2-15 arasında değişmektedir ve HRT alan kadınlarda daha sık görülmektedir (60). Diğer tip invaziv meme karsinomlarına göre daha yüksek oranda bilateral ve multifokal olurlar. Tipik olarak, tümörler moleküler alt tipte luminaldır, östrojen ve progesteron reseptörü pozitif ve İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) negatiftir (61). Tek sıra halinde düzenlenmiş ve stroma boyunca dağılmış hücrelerle, karakteristik uyumsuz büyüme modellerini destekleyen E-kadherin fonksiyonunun eksikliği dikkat çekmektedir (60). Diğer meme karsinomları ile karşılaştırıldığında, invaziv lobüler karsinomun farklı bir metastaz paterni vardır. Periton, retroperiton, kemik, leptomeninks, gastrointestinal sistem, overler ve uterusu metastaz sıktır. Buna karşılık akciğer ve plevra metastazı daha az görülmektedir (62).

Meme kanseri moleküler ve immunohistokimyasal olarak da sınıflandırılmıştır. Özellikle prognoz açısından önemli olan bu sınıflandırmaya göre de 5 alt gruba ayrılır;

- ✓ **Luminal A:** hormon reseptör pozitif ve HER-2 negatif
- ✓ **Luminal B:** hormon reseptör pozitif ve HER-2 pozitif, proliferasyon yüksek
- ✓ **HER-2 pozitif:** hormon reseptörü negatif
- ✓ **Bazal like/bazal/bazaloid:** hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif, sitokeratin 5/6 (CK 5/6) ve/veya epidermal büyüme faktörü reseptörü 1 (EGFR-1) pozitifliği
- ✓ **Null tip** veya sınıflandırılmayanlar

2.1.4. Meme Kanserinin Tedavisi

Tümörün boyutu, yerleşimi, evresi, metastaz varlığı ve fiziksel durumu göz önünde bulundurularak meme kanseri tedavisi planlanmalıdır. Meme kanseri sıklıkla lenfojen, bazen de hematojen yayılan sistemik bir hastalıktır. Bu özelliklerinden dolayı tedavide lokal tedavi yöntemleri olan cerrahinin ve radyoterapinin yanı sıra kemoterapi, immunoterapi ve hormonal tedavi gibi sistemik tedavi yöntemleri de kullanılabilir (63).

2.1.4.1.Lokal Tedavi

Lokal tedavi; tümörün ortadan kaldırılmasını ve metastaz varsa kontrol altına alınmasını amaçlayan tedavi şeklidir.

Cerrahi Tedavi

Meme koruyucu cerrahi: Sadece tümör etrafındaki en az bir santimetrelik sağlıklı meme dokusuyla birlikte çıkarılır, memenin tamamı alınmaz. Lumpektomi ve parsiyel mastektomi meme koruyucu cerrahi yöntemleridir. Bu tedaviden sonra memede kanserli hücre kalmış olabileceği düşüncesiyle, kalan malign hücrelerin yok edilmesi amacıyla radyoterapi uygulanması gerekir (64).

Mastektomi: Mastektominin üç yöntemi vardır;

- 1.**Basit mastektomide** meme dokusunun tamamı alınır, alttaki kas tabakası ve aksiller lenf nodları bırakılır.
- 2.**Modifiye radikal mastektomide** meme dokusunun tamamı, meme derisi ve aksiller lenf nodlarının bir kısmı veya tamamı alınır.
- 3.**Radikal mastektomide** meme dokusunun tümü, pectoralis majör ve minör kasları ve aksiller lenf nodlarının tümü çıkarılır.

Radyoterapi

Radyoterapi ameliyat öncesi tümör boyutunu küçültmek için, ameliyat sonrası kalmış olabilecek veya yeniden çoğalabilecek kanser hücrelerini yok etmek için uygulanır (65). Cerrahi sonrası radyoterapinin lenf nodunda metastaz olan vakalarda veya beş santimden büyük tümörü olan vakalarda sağ kalımı iyileştirdiği, lokal nüksü azalttığı bildirilmektedir (64,66) .

2.1.4.2.Sistemik Tedavi

Kemoterapi: İntravenöz ya da oral yolla uygulanan ilaç tedavisidir. Mikrometastazları yok etmek bu sayede hastalığın nüksünün önlenmesi amaçlanır. Kemoterapi verilen meme kanseri vakalarında nüks ve mortalitenin %20-38 azaldığı bildirilmektedir (67).

Hormonal Tedavi: Meme kanseri tedavisinde hormon preparatlarının kullanıldığı yöntemdir. Bu yöntemde en sık kullanılan ilaç antiöstrojen etkili tamoksifendir. Tamoksifen bir östrojen reseptör blokeridir, östrojenin tümör hücresi üzerindeki geliştirici etkisini önler aynı zamanda sitostatik etkilidir. Bazı kaynaklarca tamoksifen tedavisiyle meme kanserinin yıllık yenilenme riskinin %26, yıllık ölüm riskinin ise %14 azaldığı ileri sürülmektedir. Over fonksiyonlarının cerrahi olarak ooferektomiyle ya da ilaçlarla durdurulması hormonal tedaviler sınıflamasına dahil edilebilmektedir (65).

İmmunoterapi: Bağışıklık sistemi meme kanseri gelişiminde, ilerlemesinde ve kontrolünde aktif rol oynamaktadır (68). Kişinin kanser hücrelerine karşı immün sisteminin güçlendirildiği bu yöntemde kullanılan ajanlar; trastuzumab, pertuzumab ve lapatinib gibi ajanlardır (67).

2.2. MEME KANSERİNDE TAMOKSİFEN

2.2.1. Tarihçe

1896 yılında George T. Beatson, ileri evre meme kanseri tedavisinde ooferektominin etkili olduğunu gösterdi fakat bu tedavinin etki mekanizmasını tam olarak açıklayamamaktaydı (69). 1923 yılında Edgar Allen ve Edward A. Doisy tarafından ilk kez overin endokrin fonksiyonu tespit edildi ve over kaynaklı kimyasal madde östrojen olarak adlandırıldı (70). Overlerin cerrahi olarak çıkartılması veya radyoterpi ile ablasyonu 1950'li yıllarda hem metastatik hastalığın tedavisinde hem de adjuvan uygulamalarda standart tedavi olarak kabul görüldü. 1966 yılında Chicago Üniversitesi'nde östrojen reseptör (ER) proteini ilk kez bir rat uterusundan izole edildi. 1971 yılında meme kanseri hücrelerinin bir kısmında ER bulunduğu ve östrojen reseptörü bulunan tümörlerin endokrin tedaviye daha iyi yanıt verebileceği fikri ortaya atıldı (71).

ER taşıyan tümörlerin endokrin tedaviye %60 oranında yanıt verdiğinin gösterilmesi ile östrojenin meme dokusundaki etkilerini bloke edecek antiöstrojen ajanlar araştırılmaya başladı. İlk antiöstrojen bileşik olan Etamoksitrifetol 1958 yılında sentez edilmişti, ancak şiddetli yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıydı

(72). 1962'de Dora Richardson tarafından fertilite programının bir parçası olarak bir antiöstrojen olan tamoksifen geliştirildi. Ancak fertilite tedavisinde kullanılan birçok ilacın yanında dikkat çekmedi. 1971 yılında yapılan ilk çalışmada 46 postmenopozal ileri evre meme kanserli hastada denenen 10 hastanın olumlu yanıt vermesi ile ilaç yeni ve daha az yan etkiye sahip kullanım kazandı (73).

Bir nonsteroid antiöstrojen olan tamoksifenin diğer antiöstrojenlere oranla anti tümör etkisinin daha güçlü olması ve daha az sistemik etkilerinin olması tamoksifenin yola tek başına devam etmesine neden oldu.

2.2.2. Meme Kanserinde Hormonal İlişki

Meme gelişimi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin kontrolündedir. Östrojenin memede duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği ve prolaktinin süt salgısı oluşturduğu in vivo olarak da gösterilmiş etkilerdir (74,75).

Reseptör; bir hormonun kendisine özel bölgelerden bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturduğu ve hormonun fizyolojik etkilerinden sorumlu, intrasellüler ya da membran proteini şeklindeki molekül ya da moleküllerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinlerdir. Hormon konsantrasyon değişimine göre dolaşımdan hücre içine alınan moleküle seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan kompleks, nükleus içindeki kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirir (76,77).

Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotör etki yapmaktadır. Östrojen aracılı karsinogenezde en yaygın olarak kabul edilen teori, östradiolün (E2) östrojen reseptörü alfa (ER α) yoluyla hücre proliferasyonunu uyardığını ve DNA sentezinde meydana gelen replikatif hatalarla mutasyonları başlattığıdır. Östradiol daha sonra mutasyonları barındıran hücrelerin büyümesini destekler. Bir süre sonra neoplastik dönüşüm için yeterli sayıda mutasyon birikir. Bir diğer teori ise östrojen metabolitlerinin genotoksik etkilerinden

kaynaklanan reseptör aracılı olmayan mekanizmadır. Anti-östrojenler sadece reseptör aracılı yolları bloke ederken, aromataz inhibitörleri her ikisini de bloke etmektedir (78).

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin dokularda varlığını belirlemek için immünohistokimyasal, histokimyasal, biokimyasal, otoradyografi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta bu reseptörlerinin prognozda önemli olduğu belirlenmiştir. Meme kanserinde östrojen ve progesteron reseptörleri (PR) bağımsız prognostik faktördür. ER ve PR pozitifliği hormonal tedaviye daha iyi yanıt ve daha iyi prognoz göstergesidir (79). ER ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır. Meme kanserlerinin yaklaşık %55-65'i ER ve yaklaşık %45-60'ı PR pozitifdir. (80). ER pozitif tümörlerde, hormonal tedaviye yanıt %55-60 iken ER negatiflerde %8'dir, her iki reseptör pozitif tümörlerde ise yanıt %75-80'e ulaşmaktadır (81).

2.2.3. Meme Kanserinde Hormonal Tedavi

Hormonal tedavide amaç östrojen ve östrojene bağımlı neoplastik hücreleri uyaran yollar arasındaki etkileşimin önlemesidir. Bu amaçla kullanılan yöntemler ise şunlardır;

1.Östrojen üretiminin bloke edilmesi: Overlerin inhibisyonu hedeflenir.

- Cerrahi (ooferektomi)
- Radyolojik
- Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) analogları
- Aromataz inhibitörleri (Anastrozol, Letrozol, Eksamestan)

2. Östrojenlerin tümör hücreleri üzerindeki etkisinin bloke edilmesi:

- SERM (Selektif östrojen reseptör modülatörü) doku hedefine bağlı olarak östrojen agonistleri, antagonistleri veya her ikisi olarak hareket ederler (Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen)

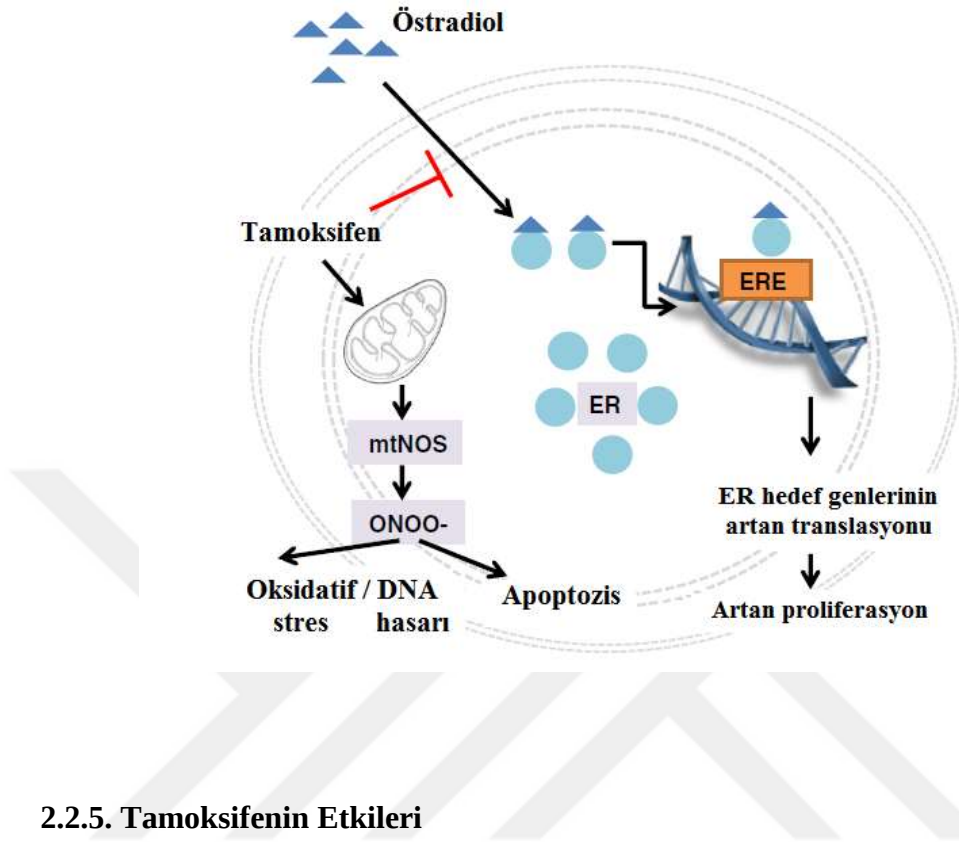
- SERD (Selektif östrojen reseptörü indirgeyici) ER aktivitesinin inhibisyonunu sağlar. Fulvestrant, östrojen agonist etkileri olmayan ER antagonistidir.

Tamoksifen, gonadotropin-releasing hormon analogları, aromataz inhibitörleri en sık kullanılan ajanlardır. Menopoz öncesi dönemde hormon reseptör pozitif hastalarda tamoksifen ve gonadotropin-releasing hormon analoglarının hem adjuvan hem de metastatik hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Menopoz öncesi ve sonrası en çok kullanılan SERM olan Tamoksifen, 20 mg/gün peroral dozda kullanılmaktadır. Şu anki tedavi protokolünde TMX ER (+) ve ER (-) olan postmenopozal meme kanserli hastalara nodal duruma bakılmaksızın verilebilir. Aynı şekilde nod-negatif veya nod-pozitif premenopozal hastalar eğer ER (+) ise TMX tedavisi adaydırlar. Günümüz tedavi şemasında sadece premenopozal ER (-) hastalara TMX verilmemektedir (82). Menopoz sonrası dönemde aromataz inhibitörleri de kullanılabilmektedir (83). Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri hem metastatik hastalıkta ve hem de adjuvan tedavide tamoksifenden daha etkin gözükmemektedir (84).

2.2.4. Tamoksifenin Etki Mekanizması

Selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen (TMX) her evredeki meme kanserinin hormonal tedavisinde kullanılan sentetik nonsteroid yapıda bir antiöstrojen ajandır (85). Tamoksifenin farmakolojik aktivitesi, CYP2D6 tarafından aktif metaboliti endoksifene dönüştürülmesine bağlıdır (86). TMX mitokondri ve nitrik oksit (NO) bağımlı yollar aracılığıyla oksidatif stres ve apoptozu destekler. TMX varlığında mitokondri kalsiyum duyarlı mitokondriyal nitrik oksit sentaz (mtNOS) yoluyla nitrik oksiti peroksinitrite (ONOO-) çevirir, bu da oksidatif stres ve apoptozu başlatır. Ayrıca TMX, estradiolün östrojen reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek ER hedef genlerinin östrojen yanıt elemanları (ERE) yoluyla translasyonunu önler (Şekil 1). Sonuç olarak kanser hücreleri ölür, tümör küçülür, mikrometastazları azaltır ve mikrometastazların damarlanma potansiyelini düşürür.

Şekil 1. Tamoksifen etki mekanizması.



2.2.5. Tamoksifenin Etkileri

Tamoksifen meme dokusu üzerinde antiöstrojenik etki göstermektedir (85,87). Tek taraflı meme kanseri tanısı olan kadınlarda 25 yıllık takipte kontralateral memede kanser riski yıllık yaklaşık %0,4; kümülatif riski ise %9,9'dur (88). Tamoksifen kullanımıyla kontralateral memede kanser gelişme riski %40-75 oranında azalmaktadır (89,90).

TMX özellikle total kolesterolü ve düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL) ve azaltarak kadınlarda lipid profilini değiştirir (91). Kullanımı bir yılı aşanlarda özellikle total kolesterol (%13) ve LDL (%19) düzeyleri daha da azalmaktadır. Yüksek yoğunluklu lipoproteini (HDL) üzerine etkisinin olmadığı ve trigliserit seviyelerinde ise artışa neden olduğu gösterilmiştir (92,93). Tamoksifenin randomize kontrollü çalışmalarda inme riskini arttırdığı gösterilmiştir (94). Tamoksifenin koroner arter hastalığı üzerine etkisine dair kesin bir kanıt yoktur. Ancak tamoksifen kullanan kadınlarda anjina ve myokard infarktüsü riskinin TMX kullanmayan meme kanseri tanılı kadınlara oranla anlamlı olmamakla birlikte daha az olduğunu ve uzun

dönemde koroner arter hastalığı mortalitesinde azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (95-97).

Tamoksifen, meme kanseri üzerindeki terapötik etkisinin yanı sıra kemik üzerine de potansiyel faydalar göstermektedir. Çalışmaların çoğu, tamoksifenin spinal ve kalça kemik mineral yoğunluğu kaybına karşı koruyucu olduğunu bildirmiştir. Ayrıca kemoterapi ile kombine edildiğinde, kemoterapiden kaynaklanan kemik kaybını kısmen önlediği veya tersine çevirdiği bulunmuştur (98). Tamoksifenin kemik kırıkları ile ilgili mevcut az sayıdaki çalışma, TMX'in kırık için koruyucu bir etki oluşturmadığını aksine kırık insidansında bir artışa neden olduğunu göstermektedir (99).

İnfertilite tedavisinde over indüksiyonu için geliştirilen TMX, premenapozal kadınlarda folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) düzeylerinde önemli bir artış yapmaksızın overlerde östrojen üretimini artırır (100). Kemoterapi almaksızın TMX tedavisi alan ve 40 yaş altı kadınlarda hiperöstrojenizm riski daha yüksektir (101). Yüksek östrojen seviyeleri over kisti gelişimi ile ilişkilidir ve premenapozal kadınlarda daha fazla olmakla birlikte postmenapozal kadınlarda da görülebilmektedir (102). TMX kullanan kadınların yaklaşık %15'inde over kisti saptanmaktadır çoğunlukla konservatif takip yeterli gelirken, progresyon gösteren ya da 5 cm ve üzeri boyutta olan kist varlığında TMX tedavisine ara verilmesi ve kistin histopatolojik incelemesi gereklidir (103).

2.2.6. Tamoksifenin Endometrium Üzerine Etkisi

Tamoksifen endometrium üzerinde kullanım dozu ve süresine bağlı olarak benign ya da maling endometrial değişikliğe neden olabilmektedir. Endometrial polip, endometrial hiperplazi, endometrial kistik atrofi ve endometrial karsinom görülebilmektedir (104). Bunlar arasında TMX ilişkili olarak bildirilen en sık patoloji endometrial poliplerdir (104, 105). TMX tedavisi alan kadınlarda endometrial polip insidansı %8-36 arasındadır (106, 107). Endometrial polipler TMX kullanan kadınlarda genel popülasyona göre daha büyük olma eğilimindedir (108). Ayrıca TMX kullanan kadınlardaki endometrial poliplerin %0,3-10,7 malign değişim gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (106, 109).

Endometrial hiperplazi, endometrium stromal ve glandüler yapılarında proliferasyon ile karakterizedir. Endometrial hiperplazi için TMX kullanımı dışında, progesteron ile karşılanmamış östrojen, obzite, polikistik over sendromu, premenapozal anovulasyon ve östrojen salgılayan tümörler risk faktörü olarak sayılabilir (110). 2000 yılında Uluslararası Endometrial İşbirliği Grubu tanı tekrarlanabilirliğini arttırmak ve kliniğin yönetimini kolaylaştırmak amacıyla premaling lezyonların teşhisine yönelik değiştirilmiş patolojik kriterler ile endometrial intraeptelyal neoplazi (EIN) sınıflaması olarak bilinen sadeleştirilmiş bir sınıflama önerdi; Endometrial hiperplazi ve EIN (111). Dünya Sağlık Örgünü ise 94'teki endometrial hiperplazi sınıflamasını 2014'te atipisiz endometrial hiperplazi ve atipili endometrial hiperplazi olarak revize etti (112). Doherty ve ark metaanalizlerinde endometrial hiperplazili kadınların yaklaşık %32'sinin eşzamanlı endometrial karsinom tanısı aldığını göstermiştir (110). Tüm endometrial hiperplaziler için gelecekte endometrial kansere ilerleme riski yılda %3 olarak bildirilirken, atipili endometrial hiperplazi için %8 ve atipisiz hiperplazi için <%5 olarak bildirilmiştir (110, 113). Endometrial karsinom ile TMX kullanımı arasındaki ilişki ayrı bir bölüm olarak ele alınmıştır

Endometrial kistik atrofi, fibröz stroma ve atrofik endometrium ile döşeli çok sayıda kistik boşlukla karakterizedir (114). Tamoksifen mukozası olarak da bilinen endometrial kistik atrofi TMX'in endometrium üzerinde hem agonist hem de antagonist etkileriyle açıklanabilir. Kistlerin yerleşimi konusu tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar endometrial olduklarını bildirirlerken, bazıları subendometrial yerleşimli olduklarını savunmaktadır (114, 115). Endometrial bezlerin myometriuma uzanması adenomyozis olarak adlandırıldığı için, TMX kullanan kadınlarda yaklaşık 3-4 kat artan adenomyozis insidansı gerçek bir artış mı yoksa TMX ilişkili kistlerin bir varyantı (adenomyoz benzeri değişiklik, stromal ödem) mı açık değildir (114, 116, 117).

2.2.7. Tamoksifen Tedavisi; Nüks, Direnç ve Profilaksi

TMX daha çok tümörostatik bir ilaç olduğundan ve kısa süreli tedavi sonrası rekürrens olasılığı sebebiyle uzun süreli tedavinin (en az 5 yıl) en iyi klinik strateji olduğu bilinmektedir (118, 119). Oxford Review (2005-5) randomize klinik araştırmada TMX ile 5 yıl adjuvan tedavinin, TMX almayanlara kıyasla nüks riskini %41 ve meme kanserine bağlı ölüm riskini %34 azalttığını göstermiştir. 15 yıllık takipte ise TMX ile 5 yıllık tedavi gören hastaların mortalitesi, 2 yıl TMX tedavisi gören hastalara göre %30 daha düşük bildirilmiştir. Tamoksifen ile 5 yıllık adjuvan tedavi, kollateral meme kanseri riskini %47 oranında azalttığı belirlenmiştir. Hem lenf nodu invazyonu olan (10 yıllık sağkalım, TMX olmayanlara göre %10 daha iyi) hem de lenf nodu invazyonu olmayan (10 yıllık sağkalım %6 daha iyi) kadınlar mortalite üzerine olumlu etkisi kanıtlanmıştır (120).

Tamoksifen'e karşı gelişen direnç nispeten az görülür ancak tedavide problem yaratmaktadır ve sebebi henüz netleştirilememiştir. Östrojen reseptör pozitifliğine rağmen tamoksifen direnci gelişen hastalarda, tamoksifen direnci için uygun biyobelirteç analizi ve yeni tedavilerin geliştirilmesi ile tamoksifen direncinin tahmini, devam eden araştırmaların önemli bir hedefidir (121).

Meme kanseri gelişme riski yüksek olan kadınlar için profilaktik TMX kullanımı hakkında çalışmalar mevcuttur. Bu konuda en geniş kapsamlı çalışma 1992-1997 yılları arasında yaklaşık 98 bin kadının risk faktörleri ve diğer kriterler açısından değerlendirilmesi sonrası şartları karşılayan 13.338 kadın üzerinde yürütülen Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi (NSABP) Meme Kanseri Önleme Çalışması (P-1)'dir (122). Çalışma grubuna çift kör randomize 5 yıl boyunca günde 20 mg TMX (6681 kadın) ya da plasebo (6707 kadın) verilmiş ve TMX etkileri ilaç ve plasebo grubu arasında karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda TMX kullanımının invaziv ve noninvaziv meme kanseri gelişme riskini yaklaşık %50 azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca ER+ tümör gelişimini %69 oranında azalttığı ancak ER- tümör oluşumunda plasebo ile bir fark olmadığı gösterilmiştir. Tamoksifen uygulaması, yıllık ortalama iskemik kalp hastalığı oranını değiştirmezken; kalça, radius ve omurga kırıklarını azaltmıştır. Tamoksifen grubunda karaciğer kanseri veya kolon, rektum, yumurtalık veya diğer tümörlerde artış gözlenmezken endometrial

kanser oranı artmıştır. Endometrium kanseri için artan bu risk özellikle 50 yaş ve üzeri kadınlarda meydana gelmiştir. Tüm endometriyal kanserler evre I (lokalize hastalık) olarak bildirilmiştir. Ayrıca TMX grubunda inme, pulmoner emboli ve derin ven trombozu oranları, özellikle 50 yaş ve üzeri kadınlarda belirgin, daha yüksek bulunmuştur.

TMX profilaktik kullanımı özellikle yan etkilerden dolayı tartışmalıdır. Ancak meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda profilaksi amacıyla (tedavi dozunda 20 mg/gün ve süresinde en az 5 yıl) kullanılabilir (122,123).

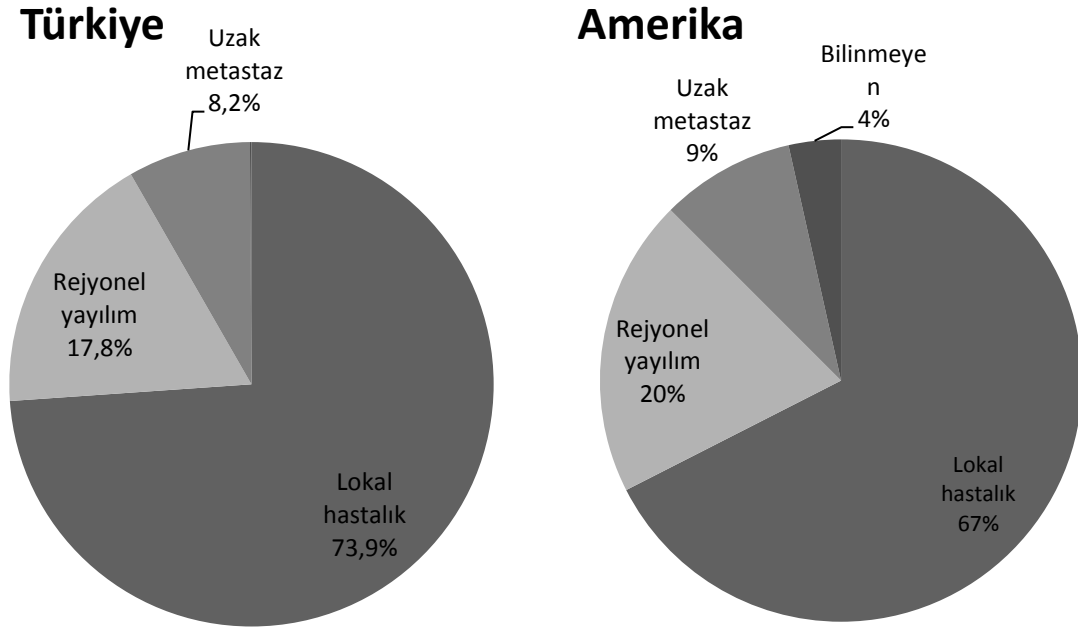
2.7.8. Tamoksifenin İlaç Etkileşimleri

Tamoksifen antikoagülanlarla birlikte kullanıldığında antikoagülan etki belirgin olarak artmaktadır bu durumda dikkatli olunmalıdır. Tamoksifenin farmakolojik aktivitesi, CYP2D6 tarafından aktif metaboliti endoksifene dönüştürülmesine bağlıdır (86). Bu nedenle güçlü CYP2D6 inhibitörleri (paroksetin, fluoksetin, kinin gibi) endoksifen düzeyinde azalmaya ve TMX etkisinde azalmaya neden olurken orta ve zayıf inhibitörler için yeterli kanıt yoktur (124).

2.3. ENDOMETRİUM KANSERİ

Endometrium kanseri dünyada görülen en sık görülen 6. kanser türüdür. Gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde ise en sık görülen jinekolojik malignitedir (125,34). Amerika'da Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar Programı (SEER) verilerine göre 2020 yılında her 100.000 kadın için endometrium kanseri oranı 27,8 olup 5 yıllık sağkalım ise %81,3'tür (126). Sağlık Bakanlığı 2017 verilerine göre ise ülkemizde 100.000 kadın için 10,7'dir (34). Amerikada 2022 yılında beklenen yeni vaka sayısı 65.950 (tüm kanser vakalarının %3,4'ü), beklenen ölüm sayısı ise 12.550 (tüm kanser nedenli ölümlerin %2,1'i) 'dir (126).

Şekil 2: Türkiye ve Amerika'da endometrium kanser evrelerinin dağılım yüzdeleri.*



*TC Sağlık Bakanlığı 2017 ve SEER 2020 verileri kullanılarak hazırlanmıştır (34,126)

Endometrium kanseri en sık 55-64 yaşları arasında görülürken median tanı alma yaşı 63'dür (126). Tanı anında hastaların %73,9'unda hastalık lokalize, %17,8'inde rejyonel yayılım mevcut olup uzak metastaz ise sadece %8,2 hastada vardır (34). SEER verilerine göre ise lokal hastalık %67,5, rejyonel yayılım %20 ve uzak metastaz ise %9 oranında izlenmektedir (126) (Şekil 2).

Bokhman tarafından 1983'te endometrial karsinomlar, klinik, endokrin ve epidemiyolojik gözlemler temelinde patogenetik olarak Tip I ve Tip II olarak sınıflandırılmıştır. Tip I temelde hiperöstrojenizm ve endometrial hiperplazi ile ilişkiliyken, Tip II ise östrojen bağımsız ve endometrial atrofi ile ilişkiliydi (127) (Tablo 2).

Tablo 2. Endometrial karsinom tiplerinin genel özelliklerinin karşılaştırılması*

	TİP I	TİP II
Dağılım	%60-70	%30-40
Üreme fonksiyonu	Azalmış	Değişiklik yok
Menapoz başlangıcı	>50 yaş	<50 yaş
Endometrium	Hiperplazi	Atrofi
Östrojen ilişkisi	Var	Yok
Obezite ve diyabet ilişkisi	Var	Yok
Tümör derecesi	Düşük (grade 1-2)	Yüksek (grade 3)
Myometrial invazyon	Yüzeyel	Derin
Lenfojenik metastaz potansiyeli	Düşük	Yüksek
Progestagenlere duyarlılık	Yüksek	Düşük
5 yıllık sağkalım	%86	%59
Histolojik prototipi	Endometrioid	Seröz
ER/PR varlığı	Yüksek	Düşük
Mutasyonlar	PTEN, K-ras, β -katenin	p53, Ki-67, p16
Prognoz	Stabil	Agresif

*Bokhman sınıflaması temel alınarak Murali ve ark modifikasyonu ile oluşturulmuştur (127,128).

Endometrium kanserinin için en önemli risk faktörü östrojen maruziyetidir. Artan östrojen maruziyetinin başlıca nedenleri; menopozal semptomları azaltmak amacıyla tek başına verilen östrojen tedavisi, TMX tedavisi ve artmış endojen östrojen seviyeleridir (128-131). Obezite, kronik anovulasyon ve östrojen salgılayan tümörlerin endojen östrojen düzeylerini arttırdığı bilinmektedir (131-133). Tip 2 diyabet endometrium kanseri için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiş olsa da eş zamanlı obezite artan risk ile ilişkilidir (134). Erken menarş ve geç menopoz da karşılanmamış östrojen maruziyetini arttırmaktadır ve bu kadınlarda endometrium kanseri riski artmıştır (135). Gebelik yüksek progestin seviyeleri ile karakterizedir ve gebelik sürecinde östrojen maruziyeti azalmaktadır. Bu nedenle her gebelik endometrium kanseri riskinde azalmaya neden olurken (136); nulliparite endometrium kanseri için risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (137) (Tablo 3).

Endometrium kanseri patogeneziine bakıldığında çoğu vaka sporadiktir. Öte yandan herediter endometrium kanseri iki sendromla ilişkilendirilmiştir. Lynch sendromunda başta kolorektal kanser olmak üzere endometrium, over, mide, böbrek, pankreas, beyin ve deri kanserleri olmak üzere birçok kanser türü daha fazla gözükmeaktadır. Lynch sendromu endometrium kanseri vakalarının ise %6'sından sorumludur (138). Cowden sendromu ise PTEN mutasyonları ile karakterize, artmış meme kanseri, tiroid kanseri ve endometriyal kanser riski ile ilişkilidir (139). Herediter meme ve over kanseri sendromunun büyük bir kısmından sorumlu olan BRCA mutasyonuna sahip kadınlarda endometrium kanseri riskinin arttığı izlenmiştir (140). Ancak bu risk artışının temel nedeninin meme kanserine bağlı TMX kullanımı olduğunu bildiren çalışmalarda vardır (141) (Tablo 3).

Tablo 3. Tip I endometrium kanseri için risk faktörleri ve tahmini rölatif riskleri (129).

Risk Faktörleri	Tahmini Rölatif Risk
Karşılanmamış östrojen kullanımı	10-20
Tamoksifen	3
Östrojen salgılayan tümörler	>5
Obezite	2-5
Erken menarş	1,5-2
Geç menapoz	2-3
Nulliparite	3
Tip 2 diyabet	1,3-3
Lynch sendromu	6-20

Sigara antiöstrojenik etkiden dolayı diğer sistem kanser riskini arttırmasına rağmen endometrial kanser riskini azaltmaktadır (142). Kombine oral kontraseptifler tromboembolik olayları arttırmakla birlikte, meme ve serviks kanseri riskini de arttırmaktadır. Ancak kolorektal, endometrium ve over kanseri riskini ise azaltmaktadır (143). Uzun süreli kullanımın endometrium kanseri riskini %34 oranında azalttığını gösterilmiştir (144). Endometrium kanserindeki bu etkinin kullanımdan yaklaşık 20 yıla kadar devam ettiği bildirilmiştir (143).

Anormal uterin kanama endometrium kanserinin en sık semptomudur (145). Postmenopozal kadınlarda vajinal kanama genellikle atrofik endometrium zemininden gelişmektedir. Postmenopozal kanamaların yaklaşık %14'ü endometrium kanseri nedenlidir. Aynı zamanda postmenopozal kanama endometrium karsinomu olan postmenopozal kadınların %90'nda görülmektedir (146). Premenopozal kadınlarda uzamış menstrüasyon yada ara kanama öyküsü mevcutsa endometrium kanseri açısından yüksek şüpheyile devam ederek bu şekilde semptom veren diğer benign hastalıklarda değerlendirilmelidir.

Endometrium kanserinde tanı iyi alınmış bir öykü, pelvik muayene, transvajinal ultrasonografi (Tv-USG) ve endometrial biyopsi ile konmaktadır. Endometrium kanseri histolojik bir tanı olduğundan mutlaka endometrial biyopsi yapılmalıdır (145). Muayeneye dış genital organlardan başlanmalı, spekulum muayenesi sonrası bimanuel muayene ile sonlandırılmalıdır. Erken evre de spekulum muayenesiyle bir patoloji görülemeyebilir fakat bazı hastalar şikayetleri uzun süreler devam etmesine rağmen sağlık kuruluşuna başvurmamaktadır. Bu hastalarda ilerlemiş hastalıkta uterus büyüyüp pelvik bası ve ağrıya neden olabileceğinden tanı koymaya yardımcı olacaktır. Evre 1 endometrial kanserde bimanuel muayene de %4 palpasyon mevcutken evre 2'de şüpheli palpasyon oranı %42 olduğu bildirilmiştir (147). Endometrium kanserinin değerlendirilmesi için spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır (148). Kanser antijeni-125 (CA-125) düzeyinin ölçümü endometrium kanserinin adneksiyel tutulumu için öngörüş olması açısından istenebilir. Yapılan çalışma CA-125 düzeyinde yüksekliğin adneksiyel tutulumu öngörme de %85 duyarlılık %84'de özgüllüğü olduğunu ortaya koymuştur (149).

Transvajinal ultrasonografi kolay ulaşılabilirliği, maliyetinin düşük olması ve yüksek duyarlılığı nedeniyle endometrium kanserinde tercih edilen ilk görüntüleme yöntemidir. Tv-USG ile endometrial kalınlık ölçülmektedir. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG)'ne göre postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlığın 4 mm ve daha az olması gerekmektedir. Premenopozal kadınlarda ise endometrial kalınlık için fikir birliği olmamakla birlikte 10 mm ve daha az olması gerektiği öne sürülmüştür. Normal endometrial kalınlığa rağmen devam eden kanama varlığında

da tüm hastalardan endometrial örnekleme yapılması önerilmektedir (146). Endometrial örnekleme yöntemleri ayrı bir bölümde detaylandırılmıştır.

Endometrium kanserinde prognozu en çok etkileyen faktörler tümörün evresi, histolojik derecesi ve myometrial invazyon derinliğidir. Diğer faktörler ise yaş, menapozal durum, tümörün histolojik tipi, assit varlığı, lendovasküler invazyon, progesteron reseptör pozitifliği ve uterus boyutudur (150). Erken dönemde semptomatik olması ve tanı anında düşük dereceli olmaları nedeniyle Tip 1 endometrial karsinomlar daha iyi prognoza sahiptir (145). Tip 2 endometrial karsinomlar ise yüksek dereceli, erken evrede bile agresif seyirli ve nüks oranı yüksek tümörlerdir (145, 151).

2.4. ENDOMETRİAL ÖRNEKLEME YÖNTEMLERİ VE HİSTERESKOPI

Dilatasyon Küretaj :

Dilatasyon küretaj, 1800 yılların ortasında tanımlanan ancak 1900 yıllardan sonra kabul görmeye başlayan günümüzde ise yaygın kullanımıyla endometrial örneklemenin geleneksel yöntemidir. Tanısal kullanımı dışında gebelik tahliyesi, molar gebelik ve hormona tedavisine yanıt alınamayan uzamış ve yoğun kanaması olan kadınlarda tedavi amacıyla da kullanılmaktadır.

Hasta işlem endikasyonuna bağlı olarak paraservikal, spinal veya genel anestezi altında litotomi pozisyonunda hazırlanır. Vulva ve vajen temizliğinin ardından vajene spekulum ya da valf yerleştirilir. Serviks tenekulum ile tutulur ve uterin kavitenin yönü ile uzunluğunu tayin etmek için histerometri kavitede direnç ile karşılacana kadar ilerletilir (152). Serviks kullanılacak küretin kaviteye girişini ve kavite içerisinde hareketini sağlayacak kadar dilate edilmelidir. Servikal dilatasyon için mekanik yöntemler (bujiler, laminarlar, kateterler) ve farmakolojik ajanlar (prostaglandinler en sık misoprostol) kullanılabilir. Dilatasyonu takiben küret yardımıyla tüm uterin kaviteden endometrial örnekleme yapılır.

Uterin perforasyon en sık karşılaşılan komplikasyon olmakla birlikte enfeksiyon, anestezi komplikasyonları, uterin sineşi ve servikal yaralanmalar görülebilir. Perforasyon riski gebe uterusunda artmakla birlikte postmenapozal hastalarda daha az görülürken, premenapozal hastalarda çok daha az orandadır ancak

diagnostik D&C sırasında perforasyon insidansı tam olarak bilinmemektedir (153). Enfeksiyonu önlemek amacıyla diagnostik D&C esnasında profilaktik antibiyotik kullanımını destekleyen bir veri bulunmamaktadır (154). Kanama diatezi D&C için rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır. Septik abort dışında aktif vajinal, servikal ya da pelvik enfeksiyon varlığında uygulanmamalıdır (155). En önemli kontrendikasyon ise istenen canlı intrauterin gebelik varlığıdır. Servikal stenoz varlığında işlem başarısızlığı olabilmektedir.

Aspirasyon Küretajı:

Negatif basınçla endometrial kavitenin aspire edildiği yaklaşık 3-4 mm çapındaki sert plastik kanüller yoluyla endometriyumun örneklenmesidir. Vabra aspiratörü, Tis-U-Trap, Pipelle, Karmen kanül gibi temelinde aynı amaç için üretilmiş farklı enstrümanlar mevcuttur. Servikal dilatasyon ihtiyacı olmaması nedeniyle hastalar tarafından iyi tolere edilen pipelle küretajın en büyük avantajı poliklinik şartlarında uygulanabilmesidir (145, 156).

Vajen vulva temizliğini takiben vajene spekulum yerleştirilir ardından ihtiyaca göre serviks tenekulum ile tutulur. Kanül direnç ile karşılaşana kadar ilerletilir histerometri gibi üzerindeki işaretlemelerde uterin kavitenin uzunluğu tayin edilir. Negatif basınç sağlandıktan sonra kaviteden endometrial örnekleme yapılır.

Sitolojik Yöntemler:

Jinekoloji pratiğinde en sık kullanılan sitolojik yöntem olan Pap smear değerlendirmesinde endometrial hücrelerin bulunmaması gerekir ancak varlığı klinisyeni olası endometrial patolojiler için uyarmalı ve endometrial örneklemeye yönlendirmelidir.

Endometrial lavaj tekniği sonuçları tartışmalı olması nedeniyle kullanılan bir yöntem değildir. Endometrial örnekleme için kullanılan bir diğer yöntemde endometrial fırçalama tekniğidir. Endo-pap, Tao brush gibi yöntemlerle yaklaşık 1,5-2 mm endometrial derinlikten örnek alınabilmektedir (157). Pipelle örnekleme göre daha az ağırlı olduğu bildirilmiştir. Fırça yöntemlerinin kavitenin daha geniş yüzeyinde örnekleme yapabildiği, malignite tanısı için spesifitenin çok yüksek

olduğu ancak diğer endometrial patolojiler için yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştır (157,158). Bu nedenle fırçalama yöntemi geniş bir kullanım alanı bulamamıştır.

Histereskopi:

Histereskopi, uterin (hystera) kavitenin görüntülenmesine (skopeo) olanak sağlayan, intrauterin prognostik ve terapötik işlemlerin uygulanabildiği endoskopi yöntemidir. İlk başarılı histeroskopi 1869'da Panteloni tarafından sistoskop aracılığı ile postmenapozal kanamalı bir hastaya uygulanmış ve endometriyal polip saptanmıştır (159). Tekniğin (irrigasyon, distansiyon medyumları, uyumlu enstrümanlar...) ve teknolojinin (optik lensler, soğuk ışık kaynağı, fiberoptik sistem...) gelişimiyle birlikte kullanım alanı giderek artmıştır. Kullanım amacına yönelik rijit, fleksible ve çeşitli çaplarda histeroskoplara geliştirilmiştir. Temelde teleskop, ışık sistemi ve operatif kılıftan oluşan histereskoklara, grasping forceps, makas, bunch forceps ve koter gibi yardımcı enstrümanlar eklenerek farklı işlemler uygulanabilir. Karbondioksit distansiyon medyumunu kullanılabilsede sıvı medyumlar (salin, ringer laktat, %3'lük mannitol/sorbitol, dextran 70) daha yaygın kullanılmaktadır.

Intrauterin patolojilerin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmekte olan histereskopinin endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (160, 161);

- ✓ Anormal uterin kanamalar
- ✓ Endometrial polip ya da submüköz myom tanı ve tedavisi
- ✓ İntrauterin yabancı cisimlerin çıkarılması (rahim içi araç ya da parçası...)
- ✓ Anormal histerosalpingografi bulguları olan hastaların değerlendirilmesi
- ✓ İntrauterin sineşilerin tanı ve tedavisi
- ✓ Uterin septum rezeksiyonu
- ✓ İsthmosel tedavisi
- ✓ Tedaviye yanıtızsız anormal uterin kanamalarda endometrial ablasyon
- ✓ Tubal sterilizasyon yöntemlerinin uygulanması
- ✓ İnfertilite ya da tekrarayan gebelik kaybı olgularında uterin kavitenin değerlendirilmesi

İstenilen gebelik, enfeksiyon, servikal kanser varlığında histereskopi kullanılmamalıdır. Yoğun vajinal kanama, servikal stenoz ve bilinen endometrial karsinom ise histereskopi için rölatif kontrendikasyondur.

Histereskopi için foliküler faz en uygun zamanlama olmakla birlikte düzensiz menstrüel siklusu olan kadınlarda tercihen aktif kanamanın olmadığı herhangi bir zamanda uygulanabilir (161). Histereskopi için profilaktik antibiyoterapiyi destekleyen bir bulgu olmamakla birlikte geniş rezeksiyon uygulanan hastalarda (septum, myomektomi, adezyolizis gibi) ve pelvik inflamatuvar hastalık geçmişi olan hastalarda işlem sonrası gelişebilecek endometrit riski nedeniyle antibiyoterapi uygulanabilir (154,162). Antibiyoterapi için en iyi seçenekler sefalosporin ve doksisisiklin grubu antibiyotiklerdir (162). Histeroskopinin yapıma endikasyonuna, kullanılacak olan histereskopiye ve işlemin tahmini süresine göre uygun analjezi ve veya anestezi sağlanmalıdır. Diagnostik histereskopi için genellikle servikal dilatasyon gerekmez iken operatif histeroskop çapı 7-10 mm olduğundan sıklıkla servikal dilatasyon ihtiyacı olur. Servikal dilatasyon için mekanik yöntemler (bujiler, laminarlar) ve farmakolojik ajanlar (prostaglandinler en sık misoprostol) kullanılabilir. İşlem esnasında uterin kavite distansiyonu için uygun medyum seçimi önemlidir. Normal salin gibi izotonik elektrolit içeren mediumlar mekanik enstrümantasyon ve bipolar elektrocerrahi ile birlikte kullanılmalı, glisin ve mannitol gibi hipotonik, elektrolit içermeyen distansiyon ortamları yalnızca monopolar elektrocerrahi aletleriyle kullanılmalıdır. Ayrıca operatif histeroskopi için karbondioksit gazlı ortam kullanılmamalıdır (163).

Servikal yaralanma, stenoz, kanama, uterin perforasyon ve enfeksiyon histereskopiye bağlı gelişebilen komplikasyonlardır. Bunların dışında kullanılan distansiyon mediumuna bağlı komplikasyonlarda görülebilir. Hava embolisi distansiyon mediumu olarak karbondioksit kullanımı sırasında oluşabileceği gibi sıvı medium kullanımında sistem içinde kalan hava kabarcıkları nedeniyle de oluşabilmektedir. Nadir görülmekle birlikte işlem sırasında ani gelişen desatürasyon ve kardiovasküler kollaps halinde mutlaka akla gelmelidir (163, 164). Bir diğer önemli komplikasyon da sıvı absorpsiyonudur. Özellikle hipotonik medium kullanıldığında sıvı açığı mutlaka takip edilmelidir. Sıvı açığı 1000 mililitre

ulaştığında işlem hemen durdurulmalıdır. Aksi takdirde hipotansiyon, hiponatremi, hipovolemi, pulmoner ödem, serebral ödem ve kardiovasküler kollaps gelişebilir (163).

2.5. TAMOKSİFEN VE ENDOMETRİUM KANSERİ İLİŞKİSİ

İlk kez tamoksifen kullanımıyla endometrium kanseri arasında bağlantı olabileceği savı Killackey ve arkadaşları tarafından 1985 yılında ortaya konmuştur (165). Takip eden yıllarda bu savı destekleyen birçok çalışma yayınlanmıştır. En kapsamlılarında birisi Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesidir (11). Çalışmaya 2843 meme kanseri tanılı hasta (1424'ü plasebo, 1419'u TMX tedavisi almakta) dahil edilmiş ve takiplerinde ikincil kanser gelişimi değerlendirilmiştir. Endometrium kanseri için ortalama yıllık risk oranı, plasebo grubu için %0,02 iken tamoksifen ile tedavi edilen grup için anlamlı bir artışla %0,16 olarak bildirilmiştir.

Tamoksifen kullanımının endometrial kanser riskini arttırdığı ortaya konulduktan sonra çalışmalar buna neden olan mekanizmayı açıklamaya yönelmiştir. Bazı DNA çalışmaları TMX'in endometrium üzerinde direkt bir karsinojenik etkisi olmadığını savunurken (166, 167), bazı çalışmalar TMX kullanan kadınların lökositlerinde TMX-DNA eklentilerinin oluşumunun endometrium kanseriyle ilişkili olabileceğini savunmaktadır (168, 169). Ancak TMX-DNA eklentisi oluşumu mümkün olsa da, bunun endometrial kanseri tetiklediğine dair ikna edici kanıtlar bulunmamaktadır. TMX kaynaklı endometrial kanserde ana yol olarak genotoksitenin önemi belirsizliğini korumaktadır.

Endometrium kanseri ile TMX kullanımı arasındaki ilişki moleküler mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır. TMX maruziyetinin endometrial proliferasyonu arttırdığı ve apoptoz/proliferasyon indeksinin TMX kullananlarda kullanmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (170, 171). Proliferasyona ek olarak, TMX'in endometrial kanser hücrelerinde remodeling ve migrasyonu desteklediği gösterilmiştir (172). Ancak TMX ile ilişkili endometrial kanserde moleküler mekanizmaları netleştirmek için büyük ölçekli klinik gen profili verileri, in vitro ve in vivo hayvan çalışmaları ile uzun vadeli tamoksifen deneylerine ihtiyaç vardır (173).

TMX kullanırken endometrium kanseri tanısı konan hastaların önemli bir kısmında henüz tamoksifene başlamadan önce endometriumda premalign veya malign bir patoloji olup olmadığı da bir diğer tartışma konusudur. Ancak tamoksifenin endometrium dokusunda var olan bir patolojiyi hızlandırıcı etkisi olduğu inkâr edilemez.

TMX'in bulunuşu meme kanseri tedavisinde önemli bir mihenk taşıdır. Hormana duyarlı meme kanserinin her evresinde adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. TMX meme kanserli hastaların genel sağ kalımını uzatırken, aynı zamanda nüks ve diğer memede kanser gelişme riskini de azaltmaktadır (120, 121). TMX'in meme kanserindeki faydası herhangi başka bir riskin çok üzerindedir. TMX kullanan kadınlarda endometrial karsinom riski yıllık yaklaşık 2/1000'dir (11). TMX kullanırken endometrial karsinom tanısı alanların mortalitesi ise %15 kadardır. Bu oran meme kanseri nüksünün mortalitesinden çok daha azdır (174). Bu nedenle herhangi bir sekonder malignite endişesi ile TMX tedavisinin erken kesilmesi akla yatkın gözükmemektedir. Ancak bu demek değildir ki TMX kullanılan kadınlarda endometrial patolojiler göz ardı edilebilir. Hastaların jinekolojik takipleri mutlaka yapılmalıdır.

2.6. TAMOKSİFEN KULLANAN HASTANIN JİNEKOLOJİK TAKİBİ

Eldeki veriler tamoksifen kullanımıyla endometriumun benign ve malign neoplazileri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Kontroller sırasında yalnız endometrial kanser değil endometrial polip gibi benign ya da atipili hiperplazi gibi premalign patolojiler saptanabilmektedir. Bu nedenle hastaların rutin jinekolojik takipler önem arz etmektedir. Tamoksifen alan kadınlar, endometrial proliferasyon, endometrial hiperplazi, endometrial kanser ve uterin sarkomlarının riskleri hakkında bilgilendirilmelidir ve semptom varlığında hastaneye başvurmaları konusunda teşvik edilmelidir (175). Bu hastaların takibinde belki de en önemli nokta hastaların yeterince bilgilendirilmeleridir. Her hastaya yıllık endometrium kanserine yakalanma riskinin 2/1000 olduğu ve görülen tümörlerin çoğunun histerektomi ile tedavi edilen düşük evreli tümörler olduğu anlatılmalıdır.

Meme kanseri tanısı alan ve tamoksifen tedavisi başlanması planlanan hastaların jinekolojik değerlendirmelerinin yapılması gerektiği konusunda fikir birliği vardır (174-179). Bu değerlendirmenin ayrıntılı öykü, pelvik muayene, pap smear ve transvajinal ultrasonografiyle yapılmalıdır. Postmenapozal hastalarda premenapozal hastalara oranla TMX tedavisi endometrium karsinomu riskini daha fazla arttırmaktadır (122). Bu nedenle postmenapozal hastada tedavi öncesi Tv-USG'de patoloji saptanması halinde histereskopi ve endometrial örnekleme yapılması önerilmektedir (175). TMX tedavisi benign ya da malign endometrial patolojileri arttırdığı bilinmektedir (104). Bu nedenle tedavi öncesi hastanın menapozal durumuna bakılmaksızın değerlendirmede endometrial patoloji düşündürecek bulgu varsa histereskopi ve endometrial örnekleme yapılmalıdır (174, 176). Bu yaklaşımla ilerde TMX kullanımına atfedilecek endometrial patolojilerin azalacağı düşünülmektedir.

Genel olarak TMX kullanan kadınların sonraki takiplerinin yıllık olarak rutin jinekolojik kontrol olarak devam etmesi gerektiği önerilmiştir (175, 177,178). Bu kontrollerde semptomlar sorgulanmalı, pelvik muayene, smear ve Tv-USG yapılmalıdır. Genel yaklaşım bu yönde olsa da endometrial karsinom riskinin 3 yıllık TMX kullanımı sonrası arttığını ve bu nedenle tedavi öncesi değerlendirmesi normal olan kadınlarda ikinci değerlendirmenin 3. yılda sonraki değerlendirmelerin yıllık yapılması gerektiğini savunan yaklaşımlar da mevcuttur (179).

Takip prokolü ile ilgili net bir fikir birliği olmasada semptomatik hastanın hemen değerlendirilmesi gerektiği konusunda fikir birliği sağlanmıştır. Anormal uterin kanama, postmenapozal vajinal kanama (lekelenme dahil), lökore ve kanlı vajinal akıntı varlığında hastalar mutlaka değerlendirilmeli endometrial örnekleme yapılmalıdır (175-176). Endometrial biyopsi sonucu atipili hiperplazi ya da endometrium kanseri gelirse hastaya histerektomi yapılmalı ve sonrasında tamoksifene tekrar başlanmalıdır (175). Hormon replasman tedavisinde östrojenin endometrium üzerine olan olumsuz etkilerini antagonize etmek için progesteron eklenmesi rutindir. Ancak progesteronun meme kanseri üzerine olan etkileri henüz net olarak bilinmediğinden tamoksifene progesteron eklenmesi önerilmez. Bu hastalarda levonorgestrel salgılayan intrauterin sistemlerin endometriumu TMX'in

etkilerinden korumak için kullanılması teorik olarak caziptir (180). Bu amaçla Gardner ve arkadaşları en az 1 yıldır TMX kullanmakta olan 122 kadını çalışmaya dahil etmiştir (181). Levonorgestrelli sistem uygulanan 47 olgu ile kontrol grubundaki 52 olgunu bir yıl sonraki sonuçlarıyla levonorgestrelli intrauterin sistemin tamoksifenin uterus etkilerine karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak yapılan diğer çalışmalarda da tamoksifenin neden olduğu endometrium adenokarsinomunun önlenmesindeki etkinliğine ilişkin kesin bir sonuç yoktur. Bu yöntemin etkinliğinin kanıtlanması için yeni çalışmalara gerek vardır (180, 182).

Takip sırasında uzlaşmaya varılamayan bir konu da ultrasonografi bulgularıdır. Asemptomatik kadınlarda endometrial örnekleme yapılması için çift kat endometrial kalınlık cut-off değerinin kaç olması gerektiği konusunda çok farklı görüşler vardır. Suh-Burgmann ve arkadaşları transvajinal ultrasonografide 8 mm üzerinde endometrial kalınlık saptanması halinde menapozal duruma bakılmaksızın örnekleme yapılmasını önermektedir (177). Sarıoğlu ve arkadaşları ise yaptıkları retrospektif incelemede postmenapozal hastalarda endometrial kalınlığın 10 ve üzerinde olması halinde örneklemenin tanı potansiyelinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (183). Dokuz çalışma ve 4751 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde ise asemptomatik postmenapozal kadınlarda endometrial kalınlığı 11 ve üzerinde ölçülenlerde 5-10 mm arasında ölçülenlere göre endometrial karsinom yada atipili endometrial hiperplazinin 2,6 kat fazla olduğu bildirilmiştir (184). Buna karşın 10 mm ve üzeri endometrial kalınlık için yapılan örneklemenin endometrial karsinom için düşük özgüllük, düşük pozitif prediktif değere sahip olduğu bu nedenle asemptomatik hastaların önemli bir bölümünde gereksiz cerrahiye neden olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (185, 186). Konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Konuyla ilgili gelecekte yapılacak çalışmalarda menapozal durum netleştirilmeli, fokal ya da jeneralize endometrial kalınlık artışı farklı değerlendirilmeli ve hastaların tamamının asemptomatik olması göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca bu hasta grubunda ultrasonografide saptanan diğer bulguların endometrial örnekleme gerektirip gerektirmediği konusu da açıklığa kavuşmamış bir diğer konudur.

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Araştırmada Mart 2021- Eylül 2022 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran meme kanseri nedeniyle takipli ve Tamoksifen tedavisi almakta olan hastalar içerisinde yapılan jinekolojik değerlendirme sonucunda endometrial örnekleme uygulanmasına karar verilen hastalar prospektif olarak yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra dahil edilmiştir.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Mart 2021 – Eylül 2022 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran meme kanseri nedeniyle takipli ve Tamoksifen tedavisi almakta olan hastalar içerisinde yapılan jinekolojik değerlendirme sonucunda endometrial örnekleme uygulanmasına karar verilen hastalar prospektif olarak yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilecek hasta sayısı power analiz ile belirlenmiştir. G*Power 3.1 analiz programı kullanılarak Kazandı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın (187) verileri eşliğinde, α hatası 0,05 ve testin gücü 0,93 alındı. Effect size 0,344 olarak hesaplandı. Toplam örnek sayısı analiz programı tarafından 154 olarak hesaplandı. Çalışmamız aynı hastadan iki patoloji gönderilmesi şeklinde plandığı için çalışmaya dahil edilecek gönüllü sayısı 77 olarak belirlenmiştir.

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Prospektif metodolojik geçerlilik çalışması olan bu araştırma için;

Bağımlı değişkenler; yaş, menapoz durumu, yakınma varlığı, TMX kullanım süresi, E2, FSH, LH düzeyleri, endometrial kalınlık, endometrial patern, uterin hacim, CEA, CA-15-3 ve CA-125 düzeyleri

Bağımsız değişkenler; pipelle ile D&C patoloji benzerliği

3.4. Çalışmaya Alınma ve Dışlama Kriterleri

Alınma Kriterleri:

- ✓ 18 yaş üzeri kadınlar
- ✓ Meme kanseri nedeniyle tamoksifensitrat kullanmakta hastalar
- ✓ Tıbbi endikasyon nedeniyle endometriyal örnekleme yapılmasına karar verilen hastalar
- ✓ Endometriyal örnekleme yapılmasını kabul eden hastalar
- ✓ Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

Dışlama Kriterleri:

- ✓ Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- ✓ Endometriyal örnekleme kabul etmeyen hastalar
- ✓ Herhangi bir nedenle histeroskopi ve/veya dilatasyon küretaj yapılması mümkün olmayan hastalar (servikal stenoz, aktif enfeksiyon, serviks kanseri...)

3.5. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran meme kanseri nedeniyle takipli ve tamoksifen tedavisi almakta olan hastaların rutin jinekolojik muayenelerinin ardından çalışma kriterlerini karşılayanlardan bilgilendirilmiş gönüllü onamı alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yaşı, son adet tarihi, semptom varlığı, gebelik öyküsü, varsa geçirilmiş jinekolojik/obstetrik cerrahi öyküsü sorgulandı ayrıca meme kanserine ait özellikler; histopatolojisi, tamoksifen dozu, tamoksifen kullanım süresi ve varsa önceki medikasyonlar sorgulandı ve olgu formuna kaydedildi. Hastane sisteminden hastaya ait Papsmear örnekleme, hormon profili (FSH, LH, E2 değerleri) ve tümör markerleri (CEA, CA-15-3, CA-125) incelendi ve güncel sonuçları kaydedildi. Hastane yatışları sırasında yapılan transvajinal ultrasonografi bulguları (endometriyal kalınlık, patern, uterus ve adnekslerin değerlendirilmesi, Douglasta serbest sıvı varlığı) kaydedildi. İşlem onamları alındıktan sonra hastalara ameliyathane şartlarında bir cerrah tarafından öncelikli olarak Pipelle biyopsi uygulandı. Ardından diagnostik histeroskopide diğer bir cerrah tarafından

gözlemlenen uterin kavite özellikleri (tubal ostiumların durumu, anormal damarlanma artışı, sineşi, polip, myom....) olgu formuna kaydedildi ve keskin küretaj uygulandı. İki farklı yöntemle 2 farklı cerrah tarafından alınan endometriyal örnekler farklı kaplarda patolojik incelemeye gönderildi. Patoloji raporlarının sonuçları olgu formuna kaydedildi.

Oluşturulan olgu formu verileri önce Excell sonra SPSS veri tabanına girildi ve analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirildi. Çalışmada veri aracı olarak tez sahibi araştırmacı ve ilgili öğretim üyesi danışmanlığında literatür doğrultusunda hazırlanan olgu formu kullanıldı.

3.6. Verilerin Analizi

Çalışmada verilerin analizinde SPSS 28.0 for Windows ve Microsoft Excel 2010 programları kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton Exact test kullanılmıştır. Sürekli sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ve histogram ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım koşulunun sağlandığı parametrelerde ikili karşılaştırma için independent samples test, normal dağılıma uymayan sayısal verilerin ikili gruplarda karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki sayısal verinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.7. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışma için İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve araştırma için etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Ayrıca çalışmaya katılan hastalardan yazılı ve sözlü onamları alınmıştır.

Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Mart 2021 – Eylül 2022 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran meme kanseri nedeniyle takipli ve tamoksifen tedavisi almakta olan hastalar içerisinde yapılan jinekolojik değerlendirme sonucunda endometrial örnekleme uygulanmasına karar verilen hastalar yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra dahil edilmiştir. Çalışma öncesi yapılan power analiz sonucunda hesaplanan 77 hastaya ulaşıldığında çalışma sonlandırılmıştır. Hastalardan pipelle ve D&C-H/S ile alınmış olan patoloji sonuçları kategorize edilerek (endometrial polip, atipisiz hiperplazi, atipili hiperplazi gibi) yöntemle göre dağılımları hesaplanmış ve tablo haline getirilmiştir. Ayrıca pipelle ve D&C-H/S patolojileri korale olan 38 hasta ile patolojileri farklı raporlanan 39 hastanın yaş, menapoz durumu, ultrasonografi bulguları, TMX kullanım süresi, laboratuvar değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 47 ($\pm 8,1$) idi Hastaların gravida sayısı 2,8 ($\pm 1,6$) ve parite sayısı 2,3 ($\pm 1,6$) olarak hesaplandı. Hastaların jinekolojik ve obstetrik girişim öyküleri incelendiğinde 43 (%55,8) hastanın daha önce pipelle ile endometrial örnekleme ve 8 (%10,4) hastanın ise D&C-H/S ile endometrial örnekleme öyküsü olduğu görüldü. Secito sezaryen öyküsü olan 35 (%45,5) hasta varken, 3 hastanın myomektomi, 2 hastanın salpenjektomi, bir hastanın tubal ligasyon ve bir hastanın kistektomi öyküsü vardı. Hastalardan 14'ünün (%18,2) ise jinekolojik ya da obstetrik girişim öyküsü yoktu.

Hastaların meme kanseri histolojisi incelendiğinde 3 hastanın in-situ karsinom (DCIS), 74 hastanın ise invaziv karsinom tanısı aldığı görüldü. İnvaziv duktal karsinom 62 (%80,52) hasta ile en sık saptanan invaziv karsinomdu. Hastaların tamamı 20 mg/gün tamoksifen tedavisi almakta olup daha önce aromataz inhibitörü (anastrozol) kullanmış olan 3 hasta vardı. Hastaların toplam TMX kullanım süresi 40 (± 28) aydı.

Anormal uterin kanama, lekelenme gibi bir yakınması nedeniyle başvuran hasta sayısı 30 (%39) iken 47 (%61) hastanın herhangi bir yakınması olmayıp rutin jinekolojik muayeneleri sırasında endometrial örnekleme endikasyonu konulmuştur.

Hastaların menapozal durumları, klinik ve hormon profilleri değerlendirilerek belirlendi. Tamoksifen tedavisi öncesi 1 yıl ya da daha uzun süredir amenoreesi olan hastalar postmenapoz olarak değerlendirildi. Tamoksifen tedavisi öncesi premenapozal değerlendirilen ancak tamoksifen tedavisi sırasında bir yıl ya da daha uzun süredir klinik amenoreye ek olarak FSH >20 mIU/mL ve östradiol değeri <20 ng/mL olan hastalar da postmenapoz olarak değerlendirildi. Çalışma sırasında postmenapozal dönemde olan 39 (%50,6) hasta, premenapozal dönemde olan ise 38 (%49,4) hasta vardı. Premenapozal dönemdeki hastaların FSH değerleri 10,34 ($\pm 7,79$) mIU/L, LH değerleri 6,53 ($\pm 7,05$) IU/L ve E2 değerleri ise 109,86 ($\pm 163,39$) ng/L idi. Postmenapozal dönemdeki hastaların ise FSH değerleri 40,2 ($\pm 21,03$) mIU/L, LH değerleri 21,98 ($\pm 13,47$) IU/L ve E2 değerleri ise 34,98 ($\pm 61,74$) ng/L idi.

Papsemir sonuçlarına bakıldığında yalnızca bir hastada atipik skuamöz hücreler-yüksek dereceli (ASC-H) saptandı diğer tüm hastalarda intraepitelyal lezyon ya da malignite bulgusu izlenmedi.

Hastaların güncel tümör belirteçleri değerlendirildiğinde tamamının CA15-3 değerinin normal sınırlarda olduğu 12,28 ($\pm 5,53$) U/mL görüldü. CEA değerleri 1,74 ($\pm 1,52$) μ g/L iken hastalarından ikisinin değerleri (6,1 ve 10,8 μ g/L) yüksek tespit edildi. CA-125 değerleri 15,13 ($\pm 13,73$) U/mL iken dört hastanın değeri yüksek (49,49,57 ve 96 U/mL) bulundu.

Hastaların yapılan transvajinal ultrasonografilerinde endometrial kalınlık, endometrial patern, uterin ekojenite, uterus boyutları ve bilateral overleri değerlendirildi. Hastaların endometrial kalınlıkları 13,48 ($\pm 5,68$) mm idi. Endometriumu heterojen ekojenitede olan 54 (%70,1) hasta, polip ya da fokal artış izlenen 18 hasta (%23,4) ve düzenli endometriumu olan 5 (%6,5) hasta vardı. Hastaları %80,5'inde (n=62) myometrial ekojenite homojen izlenirken, %11,7'sinde (n=9) adenomyotik görünüm, %6,5'inde (n=5) myoma uteri %2,6'sında (n=2) ise

kalsifiye alanlar izlenmişti. Uterus boyutları transvers (D₁), antero-posterior (D₂) ve longitudinal (D₃) olmak üzere 3 planda en geniş yerden ölçüldü ve uterus şekli elipsoid kabul edilerek "Hacim=D₁ X D₂ X D₃ X 0,52" formülü kullanılarak uterus hacmi hesaplandı. Hastaların ortalama uterus hacmi 80,9 (±44,64) cm³ olarak bulundu. Hastalarda 2'si hemorajik 12'ü anekoik natürde over kisti saptandı. Üç hastada bilateral olmak üzere toplam 11 (%14,29) hastada over kisti tespit edildi.

Hastalarının pipelle ve D&C-H/S ile alınan endometrial örneklerin histopatolojik tanıları değerlendirildi. Pipelle ve D&C-H/S biyopsileri ile elde edilen histopatoloji sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Pipelle ve D&C-H/S histopatolojik sonuçları (n=77)

	Pipelle		D&C-H/S	
	n	%	n	%
Yetersiz materyal	25	32,47	9	11,69
Özellik göstermeyen endometrium	22	28,27	20	25,97
Polip	-	-	20	25,97
Proliferatif endometrium	20	25,97	16	20,78
Atrofik endometrium	4	5,19	4	5,19
Sekretuar endometrium	3	3,90	2	2,60
Atipisiz hiperplazi	2	2,60	3	3,90
Atipili hiperplazi / EİN	1	1,30	1	1,30
Endometrial karsinom	-	-	1	1,30
Leiomyom	-	-	1	1,30

Pipelle ile alınan endometrial örneklerin %32,47'si (n=25) histopatolojik inceleme için yetersiz iken D&C-H/S ile alınan örnekler için bu oran %11,69'du (n=9). D&C-H/S sonucu yetersiz olan 9 hastadan 3'ünde pipelle sonucu özellik göstermeyen endometrium şeklinde raporlandı. Diğer 6 hastada ise her iki yöntemle de alınan materyal değerlendirme için yetersizdi.

Tablo 5. Pipelle ve D&C-H/S histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması

		Pipelle									
		ÖGE	Polip	Proliferatif	Atrofik	Sekretuar	Atipisiz	Atipili	Karsinom	Myom	Yetersiz
		n=22	n=0	n=20	n=4	n=3	n=2	n=1	n=0	n=0	n=25
D&C-H/S	ÖGE	n=20	11	-	6	-	-	-	-	-	3
	Polip	n=20	7	-	-	-	1	-	-	-	12
	Proliferatif	n=16	1	-	13	-	-	-	-	-	2
	Atrofik	n=4	-	-	-	4	-	-	-	-	-
	Sekretuar	n=2	-	-	-	-	2	-	-	-	-
	Atipisiz	n=3	-	-	1	-	-	2	-	-	-
	Atipili	n=1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	Karsinom	n=1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	Myom	n=1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	Yetersiz	n=9	3	-	-	-	-	-	-	-	6

*ÖGE: Özellik göstermeyen endometrium

Pipelle için sensivite ve spesivite oranları;

Sensivite = doğru pozitif / (doğru pozitif + yanlış negatif) X 100

Spesivite = doğru negatif / (doğru negatif + yanlış pozitif) X 100

formülleri kullanılarak her bir histopatolojik tanı için değerlendirildi. D&C-H/S ile 20 (%25,97) hastada endometrial polip saptandı ancak bunların hiçbirisi pipelle ile alınan örnekte tespit edilmedi. Aynı şekilde D&C-H/S’de endometrial karsinom (n=1) ve myom (n=1) tespit edilen hastalara pipelle ile tanı konulamadı. Pipellenin özellik göstermeye endometrium için sensivitesi %55, spesivitesi %80,7 olarak bulundu. Atipisiz hiperplazi için sensivitesi %66,67 iken spesivitesi %98,67 hesaplandı. Proliferatif endometrium için daha yüksek duyarlılıkta (%81,25) olmasına rağmen özgüllüğü daha azdı (%78,68). Atrofik ve Sekretuar endometrium için %100 duyarlılıkta olan pipellenin özgüllüğü sırasıyla %100 ve %98,7 olarak hesaplandı.

Pipelle ve D&C-H/S ile alınan endometrial örneklerin histopatoloji sonuçları benzer olan 38 (%49,4) hasta vardı (Tablo 5 koyu gri ile işaretlendi), bu hastalar Grup 1 olarak tanımlandı. Histopatoloji sonuçları farklı olan ise 39 (%50,6) hasta vardı (Tablo 5 açık gri ile işaretlendi), bu hastalar Grup 2 olarak tanımlandı. Bu iki grup arasında yaş, garvida ve parite sayısı, semptom olup olmaması, hormon profili değerleri (FSH, LH, E2), menapozal durum, tıx kullanım süresi, tümör belirteç değerleri ve transvajinal ultrasonografi bulguları karşılaştırıldı.

Grup 1’de sınıflandırılan 38 hastanın yaş ortalaması 45,5 ($\pm 7,6$) iken Grup 2’de sınıflandırılan 39 hastanın yaş ortalaması ise 47,8 ($\pm 8,4$) idi. İki grupta yaş ortalamaları benzer bulundu ($p=0,272$) (Tablo 6). Grup 1’deki premenapozal dönemdeki hasta sayısı 21 (%55,3) iken postmenapozal dönemdeki hasta sayısı 17 (%44,7) idi. Grup 2’deki premenapozal dönemdeki hasta sayısı 17 (%43,6) postmenapozal dönemdeki hasta sayısı ise 22 (%56,4) olarak bulundu. Grup 1 ve 2 menapozal durum açısından karşılaştırıldığında premenapozal ve postmenapozal dönemdeki hasta açısından benzer bulundu ($p=0,306$) (Tablo 8).

Gruplar hormon profili açısından da karşılaştırıldı. Grup 1'deki hastaların FSH düzeyi ortalaması 22,81 (1,2-78,7) mIU/L, LH düzeyi ortalaması 11,76 (0,1-46,9) IU/L ve E2 düzeyi ortalaması 79,47 (0-680,2) ng/L idi. Grup 2'deki hastaların FSH düzeyi ortalaması 28,05 (1,5-101,7) mIU/L, LH düzeyi ortalaması 16,88 (0,1-67,7) ng/L ve E2 düzeyi ortalaması 57,18 (0-405,4) ng/L idi. Gruplar arasında FSH ($p=0,891$), LH ($p=0,138$) ve E2 ($p=0,775$) düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6).

Grup 1'de hastaların %36,8'i (n=14) vajinal kanama ya da lekelenme gibi bir semptomla başvurdu Grup 2'de ise bu oran %41'di (n=16). Gruplar arasında semptom varlığı değerlendirildiğinde anlamlı bir fark yoktu ($p=0,707$) (Tablo 8).

Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2 parametrik değişkenlerinin karşılaştırılması.

	GRUP 1 (n=38)	GRUP 2 (n=39)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	p
Yaş (yıl)	45,5 ± 7,6	47,8 ± 8,4	,272
FSH (mIU/L)	22,81 ± 21,26	28,05 ± 2,33	,891*
LH (IU/L)	11,76 ± 10,93	16,88 ± 14,87	,138
E2 (ng/L)	79,47 ± 143,06	57,18 ± 104,81	,775
CEA (µg/L)	1,61 ± 0,97	1,86 ± 1,92	,826
CA-15-3 (U/mL)	12,57 ± 4,8	12 ± 6,21	,370*
CA-125 (U/mL)	16,47 ± 16,61	13,82 ± 10,24	,756
TMX süresi (ay)	39,5 ± 24,67	40,21 ± 30,36	,217*
Endometrial kalınlık (mm)	12,99 ± 4,16	13,96 ± 6,88	,748
Uterus hacmi (cm ³)	80 ± 51,5	78,8 ± 37,34	,348*

Mann-Whitney U testi

*Independent samples testi

Tamoksifen kullanım süresi ortalaması Grup 1'de 39,50 ($\pm 24,67$) ay iken Grup 2'de 40,21 ($\pm 30,36$) aydı. Gruplar TMX kullanım süresi açısından benzerdi ($p=0,217$) (Tablo 6).

Grup 1'de CEA serum düzeyi ortalama 1,61 ($\pm 0,97$) $\mu\text{g/L}$, CA-15-3 serum düzeyi ortalama 12,57 ($\pm 4,8$) U/mL ve CA-12 serum düzeyleri ise ortalama 16,47 ($\pm 16,61$) U/mL idi. Grup 2'de ise CEA düzeyi ortalaması 1,86 ($\pm 1,92$) $\mu\text{g/L}$, CA-15-3 düzeyi ortalama 12 ($\pm 6,21$) U/mL ve CA-125 düzeyi ortalaması 13,82 ($\pm 10,24$) U/mL idi. Grupların CEA ($p=0,826$), CA-15-3 ($p=0,370$) ve CA-125 ($p=0,756$) serum seviyeleri benzerdi (Tablo 6).

Transvajinal ultrasonografi bulgularından ilk bakılan parametre endometrial çift kat duvar kalınlığıydı. Grup 1'de ortalama 12,99 ($\pm 4,16$) mm endometrial kalınlık ölçülürken Grup 2'de 13,96 ($\pm 6,88$) mm olarak ölçüldü. Grupların endometrial kalınlık ölçümü benzerdi ($p=0,748$) (Tablo 6). Literatürde birçok kaynakta endometrial örnekleme için tercih edilen cut-off değeri olan 10 mm sınır alınarak hastalar endometrial kalınlık ≤ 10 mm ($n=20$) ve >10 mm ($n=57$) olarak sınıflandırıldı. Endometrial kalınlığı ≤ 10 mm olanlarda P/C ile D&C-H/S histopatoloji sonucu %55 ($n=11$) oranında benzer iken bu oran 10 mm'in üstünde ölçülen endometrial kalınlıkta %47,37 ($n=27$) olarak bulundu (Tablo 7). Proliferatif endometrium için pipelle sensivitesinin endometrial kalınlığı ≤ 10 mm olanlarda %50'ye düştüğü hesaplandı, atrofik endometrium için değişmezken bu grupta her iki yöntemle de sekretuar endometrium raporlanmadığı izlendi.

Tablo 7. Gruplarda endometrial kalınlık sınıflaması ve dağılımları

	GRUP 1		GRUP 2		
Endometrial kalınlık	N	%	n	%	Top
≤ 10 mm	11	55	9	45	20
>10 mm	27	47,37	30	52,63	57

Tablo 8. Grup 1 ve Grup 2 nonparametrik değişkenlerinin karşılaştırılması.

	GRUP 1		GRUP 2		<i>p</i>
	N	%	n	%	
Menapozal durum					,306*
Premenapoz	21	55,3	17	19,2	
Postmenapoz	17	44,7	22	19,8	
Semptom					,707*
Semptomatik	14	63,2	16	41	
Asemtomatik	24	36,8	23	59	
Endometrial patern					,228**
Düzenli homojen	2	5,3	3	7,7	
Heterojen	30	78,9	24	61,5	
Fokal kalınlık artışı	6	15,8	12	30,8	
Myometrium					,281**
Homojen	32	84,2	29	74,4	
Adenomyotik	5	13,2	4	10,3	
Myom	1	2,6	4	10,3	
Kalsifikasyon	0	0	2	5,1	

*Pearson Ki-kare testi

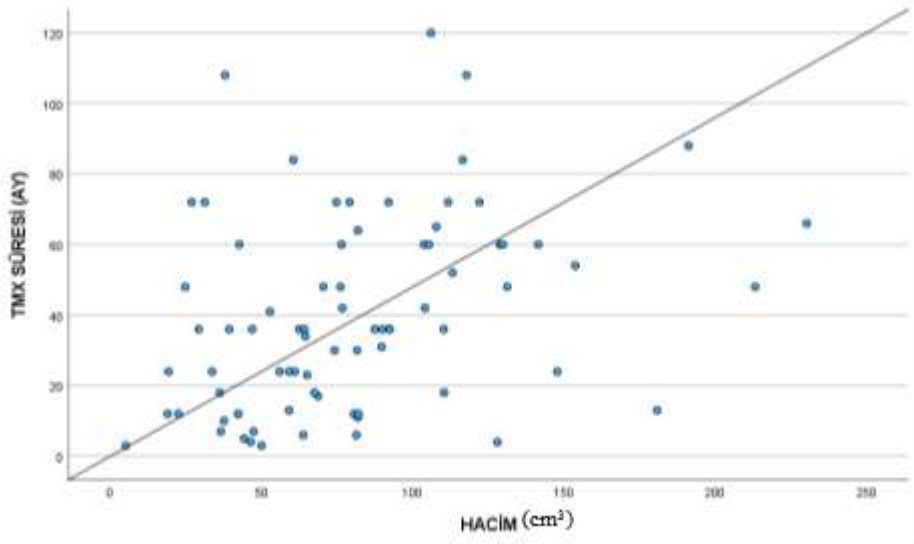
** Fisher-Freeman-Halton Exact testi

Bir diğer ultrasonografi parametresi endometrial patern 3 kategoride değerlendirildi. Grup 1'de heterojen endometrium izlenen 30 (%78,9), polipoid oluşum ya da fokal kalınlık artışı izlenen 6 (%15,8) ve düzenli homojen endometrium izlenen 2 (%5,3) hasta vardı. Grup 2'de ise dağılım řu şekildeydi; heterojen 24 (%61,5), polipoid/fokal kalınlık 12 (%30,8) ve düzenli 3 (%7,7). Grupların endometrial paterni benzerdi ($p=0,228$) (Tablo 8). Myometrium dokusu değerlendirmesinde ise görümler normal homojen, adenomyotik, myom ve kalsifiye alanlar şeklinde sınıflanırıldı. Her iki grupta da normal homojen görünüm en sık tespt edilen özellikti ve Grup 1'deki hastaların %84,2'sinde ($n=32$), Grup 2'deki hastaların ise %74,4'ünde ($n=29$) saptandı. Grupların myometrial değerlendirmesinde anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,281$) (Tablo 8). Transvajinal ultrasonografide son olarak değerlendirilen parametre ise uterus hacimidir. Grup

1'deki hastaları ortalama uterus hacmi $80 (\pm 51,5) \text{ cm}^3$ iken Grup 2'de $78,8 (\pm 37,34) \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. Gruplar benzer uterin hacime sahipti ($p=0,348$) (Tablo 6).

Meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanımına uzun yıllar devam edildiği için tamoksifenin endometrial kalınlık, endometrial patern, myometrium, uterus hacimi ve hormon profili üzerindeki etkisi de değerlendirildi. Korelasyon kat sayısı (r) -1 ile 1 arası ve $p < 0,025$ anlamlı kabul edildi. Tamoksifen kullanım süresiyle endometrial kalınlık arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r = -0,049$ ve $p=0,672$). Endometrial patern grupları ile TMX kullanım süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,742$). Aynı şekilde myometrium özellikleri ile TMX kullanımı arasında da anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,053$). TMX kullanım süresi ile FSH düzeyi ($r = 0,189$, $p=0,100$) , LH düzeyi ($r = 0,224$, $p=0,050$) ve E2 düzeyi ($r = 0,077$, $p=0,504$) arasında doğrusal bir ilişki saptanmadı. Uterus hacminin ise TMX kullanım süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği izlendi ($r = 0,350$, $p=0,002$) (Şekil 3).

Şekil 3. Tamoksifen kullanımı ile uterus hacimi arasındaki dağılım diagramı.



5. TARTIŞMA

Kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanserinde tamoksifen, kullanılmaya başlandığı günden itibaren hastalar için nüks riskini azaltma, diğer memede koruyucu etki, hastalıksız sağkalımı uzatma ve mortaliteyi azaltma gibi çok önemli kazanımlar sağlamıştır (1, 120, 121). Bu etkinliğin yanında tamoksifen kullanımından hasta ve klinisyenleri uzaklaştırmaması gereken ancak göz ardı da edilemeyecek diğer sistem etkileri de vardır. Bunlar arasında ön plana çıkan genital sisteme etkileri ve özellikle endometrium üzerine olan etkileridir. Selektif östrojen modülatörü olan TMX meme üzerinde antiöstrojenik etkiye, endometrium üzerinde ise östrojenik etkiye sahiptir. Karşılanmayan bu östrojen endometrial benign ve malign patoloji insidansında artışa neden olmaktadır. Bu nedenle TMX başlanması planlanan ve kullanmakta olan hastalık jinekolojik açıdan değerlendirilmelerini gerektirir. Her ne kadar bu değerlendirmenin nasıl yapılması gerektiği konusunda fikir birliği olmasa da endometrial karsinom riski yıllık %0,2 olan bu hasta grubunun jinekolojik takibi mutlaka gereklidir (11). Histopatolojik bir tanı olan endometrial karsinom tanısı için hastalara endometrial örnekleme yapılması gerekmektedir (145). Ancak endometrial örnekleme için hasta seçimi ve yöntemi konusunda da fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda pratikte en sık kullanılan endometrial örnekleme yöntemleri olan pipelle ile dilatasyon küretaj-histereskopi yöntemlerinin histopatolojik verileri değerlendirildi. Yöntemlerin saptaya bildiği bulgular ve bir birleriyle olan benzerlik ve farklılıkları değerlendirildi.

Özellikli bu hasta grubunun takibinde genel görüş hastaların TMX tedavisine başlanmadan önce jinekolojik muayenelerinin yapılması yönündedir (177). Ancak daha sonraki takiplerinde değerlendirmenin neleri kapsaması gerektiği konusunda fikir ayrılıkları vardır (178). Çalışmamızda hastaların değerlendirilmesinde anamnez, pelvik muayene, spekulum ile değerlendirme, pap smear testi ve transvajinal ultrasonografi kullandık. Bu hasta grubunda anormal uterin kanama ya da lekelenme gibi bir semptom varlığında endometrial örnekleme yapılması önerilmektedir (176-179). Ancak asemptomatik hasta grubunda endometrial örnekleme gerektiren bulgular net değildir. Transvajinal ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlığın cut-off değeri çalışmalara göre farklılık

göstermektedir. Ancak genel yönelim endometrial kalınlığın 10 mm ve üzerinde olanlara endometrial örnekleme yapılması yönündedir (183, 185). Bu nedenlerle asemptomatik ve yapılan jinekolojik değerlendirmesi olağan olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Anormal uterin kanama / lekelenme ile başvuran ya da Tv-USG'de endometrial kalınlığı 10 mm ve üzerinde olan ya da heterojen endometrial görünümüne sahip olan hastalara endometrial örnekleme endikasyonu konuldu ve çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda hastaların jinekolojik ve obstetrik girişim öyküleri incelendiğinde 43 (%55,8) hastanın daha önce pipelle ile endometrial örnekleme ve 8 (%10,4) hastanın ise D&C-H/S ile endometrial örnekleme öyküsü olduğu görüldü. Bu kadar fazla sayıda hastada endometrial örnekleme öyküsü olmasının örnekleme endikasyonu için farklı kriterlerin kullanılması, seçilen yöntemin örnekleme başarısızlığı ve klinisyen deneyimi gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda TMX kullanımında artan östrojen seviyelerinin over kistlerinde artışa neden olduğu ve TMX kullanan kadınların %15 kadarında over kisti olduğu bildirilmiştir (102, 103). Çalışmamızda 11 hastada over kisti tespit edilmiş olup %14,29'luk oranla literatür ile uyumludur.

Endometrial örneklemelerde teşhisi sınırlandıran bazı teknik sorunlar vardır. Bunlardan bazıları klinik veri yetersizliği, doğru menstrüel fazda yapılmaması, yetersiz materyal, uygun olmayan fiksasyon ve boyama kalitesinin düşük olması gibi teknik nedenler ile işlemi yapan jinekolog ve değerlendirmeyi yapan patoloğun deneyimidir. Konuyla ilgili yapılan çalışma yanlış tanının en önde gelen nedeninin yetersiz materyal olduğunu bildirmiştir (191). Çalışmamızda pipelle ile yetersiz materyal bildirilen 25 (%32,47) hasta olmasına karşın D&C-H/S için bu sadece 9 (%11,69) hastaydı. D&C-H/S ile yetersiz materyal gelen 3 hastanın pipelle sonucu özellik göstermeyen endometrium olarak raporlanmıştır bu durumun çalışma tekniğinden kaynaklandığı kanaatindeyiz (her hastaya önce pipelle daha sonra D&C-H/S uygulanmıştır). Her iki yöntemle de yetersiz olarak raporlanan 6 (%7,8) hastada ise menstrüel fazın belirlenememesi, uterin sineşi, uygun olmayan fiksasyon ve patolog deneyimi gibi faktörlerin etkili olabileceği akla yatkındır.

Tamoksifen kullanan kadınların endometrial örneklerinde en çok normal endometrium izlenmektedir ancak tamoksifen ilişkili en sık saptanan patoloji ise endometrial poliplerdir (104, 105, 179,183). TMX kullanan kadınlarda endometrial polip insidansı %8-36 olarak bildirilmiştir (106, 107, 183). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların %25,97'sine (n=20) endometrial polip tanısı konuldu. Endometrial poliplerin %0,3-11,7 gibi geniş bir aralıkta malign değişim gösterebileceği raporlanmıştır (106, 109, 188). Bu nedenle TMX kullanan kadınlarda endometrial poliplerin tanınması ve eksize edilmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda bir hastada endometrial karsinom, bir hastada da atipili hiperplazi tanısı polip zemininde konulmuştur. Pipelle ile örnekleme endometrial polip için % 60 sensitiviteye %53,7 pozitif prediktif değere sahip olduğunu bildirilen çalışmalara (188, 189) karşın fokal lezyonlarda pipellenin tanıda yetersiz olduğu bu nedenle ultrasonografide fokal lezyon saptanması halinde histeroskopinin tercih edilmesi gerektiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (187, 190). Kazandı ve arkadaşları pipellenin polipler için sensitivitesinin %12,5 olduğunu bildirirken (184), benzer şekilde Piriyeve ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada polip için duyarlılığı %12,5 oranında bildirmiş olup pipellenin myomu tespit edemediğini, sensitivitesinin %0 olduğunu saptamışlardır(192). Benzer şekilde çalışmamızda 20 endometrial polip ve bir leiomyom tanısının pipelle ile konulamadığını; polip ve myom için sensitivitesini %0 olarak saptadık. Pipellenin fokal endometrial lezyonların tanısında yetersiz kaldığı kanatındeyiz.

Pipelle ile D&C-H/S etkinlik analizleri hakkında yapılan çalışmalarda endometrial polipler hemen hepsinde ayrı bir grup olarak sınıflandırılırken; sekretuar, atrofik ve proliferatif endometriumun ayrı ayrı ya da birlikte sınıflandırıldığı çalışmalar vardır. Çalışmamızda bu histopatolojik tanıları ayrı ayrı sınıflandırmayı tercih ettik. Sekretuar endometrium için pipelle sensitivitesini %100 spesifitesini ise %98,7 olarak hesapladık. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda sekretuar endometriumda pipelle için sensitivite %70-100 arasında bildirilirken, proliferatif endometrium için de pipelle sensitivitesi %80-100 arasında raporlanmıştır (192-195). Proliferatif endometrium için endometrial kalınlığın ve hastanın menopozal durumunun sensitiviteyi etkilediği eklenmiştir (192). Çalışmamızda proliferatif endometrium için pipelle duyarlılığı %81,25, spesifitesi %78,68 olarak

bulundu. Çalışmamızda sekretuar ve proliferatif endometrium için hesaplanan pipelle duyarlılık oranları literatür ile benzerdi. Atrofik endometriumda pipelle sensitivitesi yapılan çalışmalarda %0-50 arasında bulunmuştur (192,195). Ancak çalışmamızda pipelle tüm atrofik endometriumları tespit etti; spesifite ve sensitivitesi %100 olarak bulundu. Bu kadar farklı sonucun elde edilmiş olması seçilen hasta grubunun özelliğinden ya da örneklem sayısından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Atipisiz hiperplazi konusunda pipelle ile endometrial örneklemenin sensitivite değerleri literatürde %23,5 ila %100 gibi çok farklı oranlarda bildirilmiştir (184, 192, 195, 196). Biz çalışmamızda atipisiz endometrial hiperplazide pipelle duyarlılığını %66,67, özgüllüğünü %98,67 olarak bulduk. Atipisiz hiperplazi için bu kadar geniş aralıkta sensitivite hesaplanmış olması hiperplazinin fokal gelişmesinden kaynaklanıyor olabileceği kanaatindeyiz.

Literatürde pipelle ile atipili hiperplazi ve endometrial karsinom sensitivitesi %84,2-100 arasında bildirilmiştir (192, 194, 195, 197). Guido ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada endometrial karsinom nedeniyle evreleme cerrahisi yapılacak 65 kadına histerektomi öncesi pipelle ile endometrial örneklem yapılmıştır. 54 hastada malignite %83 duyarlılıkla saptanmıştır. Pipelle ile tanı konulamayan 2 hastada materyalin yetersiz olduğu, 5 hastada karsinomun polip zemininde geliştiği 3 hastada ise endometrium yüzey alanının %5'inden daha azında lokalize hastalık olduğu bildirilmiştir (198). Çalışmamızda D&C-H/S ile atipili hiperplazi ve endometrial karsinom tanısı alan hastalarda pipelle ile bu sonuçlar elde edilememiştir. Daha önce de belirttiğimiz gibi çalışmamızda bir hastada endometrial karsinom, bir hastada da atipili hiperplazi tanısı polip zemininde konulmuştur. Bu nedenle pipelle ile tanı konulamadığı kanaatindeyiz.

Endometrial örnekleme için etkinliği kanıtlanan birçok yöntem tanımlanmıştır ve bu yöntemlerin birbirlerine olan üstünlükler birçok çalışmanın konusu olmuştur. Uygulama kolaylığı, hasta konforu, maliyet, patoloji saptama etkinlik oranı, komplikasyonları ve oranları değerlendirilen faktörlerdir. Çalışmamızda TMX kullanan hastalarda pipelle ile D&C-H/S histopatoloji sonuçlarının korelasyonu ve sonuçların farklı olmasına neden olabilecek hastaya ait faktörler değerlendirilmiştir. Bununla yöntem seçiminde klinisyenlere ek yarar

sağlanabileceği ön görülmüştür. Her iki yöntemle benzer patoloji sonucu elde edilen hastalar Grup 1 (n=38), farklı sonuç alınan hastalar ise Grup 2 (n=39) olarak sınıflandırıldı. Grup 1 lehine olan faktörlerin varlığında pipelle ile örnekleme, Grup 2 lehine olan faktörlerde ise D&C-H/S ile örneklemenin bir tercih sebebi olabileceği öngörülmüştür.

Gruplar arasında yaş, hormon profili (FSH, LH, E2), menapozal durum, semptom varlığı, tümör belirteçleri (CEA, CA-15-3, CA-125), tamoksifen kullanım süresi, endometrial kalınlık, endometrial patern, myometrial görünüm ve uterus hacmi karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bu parametreler açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak daha önce de tartışıldığı gibi TMX kullanan kadınlarda endometrial örnekleme için cut-off değeri konusunda fikir birliği olmaması ve yöntem sensitivitesi / spesifitesini etkileyebildiği görüşlerinin olması sebebi ile endometrial kalınlık çalışmamızda 2 kategoriye ayrılarak tekrar değerlendirilmiştir. Endometrial kalınlığı 10 mm ve altında olanlar (n=20) ile 10 mm üzerinde olanlar (n=57) için pipelle sensitivitesi ve spesivitesi tekrar değerlendirildi. Proliferatif endometrium sensitivitesinin %50 (%81,25'ten) düştüğü görülürken, atrofik endometriumda değişmedi (%100). Her iki yöntemle de sekretuar endometrium raporlanmadı. Proliferatif endometrium için endometrial kalınlığın ve hastanın menapozal durumunun sensitiviteyi etkilediğini bildiren çalışmalara (192) ek olarak sekretuar endometrium için de bu durumun geçerli olduğu kanaatindeyiz.

Tamoksifen kullanan hastalardan ziyade postmenapozal vajinal kanaması olan ya da premenapozal dönemdeki anormal uterin kanaması olan hastalarda endometrial örnekleme yöntemlerinin sensitivite ve spesifitesi çalışmalar konu olmuştur. Bu özel hasta grubunda genellikle D&C, D&C-H/S, H/S ile biyopsi ve pipelle gibi tek yöntemle alınan histopatolojik tanıların insidansları tanımlanmıştır (183, 185, 186, 199). Ayrıca endometrial kalınlık ve TMX kullanım süresi, menapozal durum gibi faktörlerle karşılaştırılarak endometrial örnekleme endikasyonu için kriterler oluşturulmak istenmiştir. Ancak biz çalışmamızda bu farklı grupta daha az değerlendirilen bir konu olan endometrial örnekleme için yöntem seçimi konusunda değinmek istedik.

Pipelle için yapılan çalışmalarda maliyetinin daha az olduğu ve maliyet-etkinlik oranının daha yüksek olduğu (200, 201), diğer yöntemlere göre daha az ağrıya neden olduğu (202, 203) ve daha az komplikasyona neden olduğunu (204) bildiren çalışmalar vardır. Bu avantajlarının yanı sıra kullanım kolaylığı, kolay erişilebilirliği gibi avantajları da dikkate alındığında meme kanseri nedeniyle TMX kullanan kadınlarda endometrial örnekleme için kullanılmak istenmesi akla yatkındır. Ancak çalışmamızda ve benzer çalışmalarda da pipellenin polip, polip zemininde gelişen atipili hiperplazi / endometrial karsinom, fokal hastalık ve myom tanısında yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle değerlendirme sırasında transvajinal ultrasonografide fokal kalınlık artışı, polipoid oluşum, myom izlenimi veren bulgular tespit edildiğinde ilk seçilmesi gereken yöntemin histereskopi ile kombine dilastasyon küretaj olması gerektiği kanaatindeyiz. Semptomatik olan hastalarda asemptomatik olanlara göre hiperplazi ve malignite riski daha fazla olduğundan, anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda da D&C-H/S kullanımı akla yatkındır. Ancak bu özellikleri taşımayan hasta grubunda yöntem seçimi için daha fazla çalışma ve meta analize ihtiyaç vardır.

Çalışma diyaznında planlanmayan ancak çalışma sırasında dikkatimizi çeken bir durum ile karşılaştık. TMX kullanma süresi uzun olan hastalarda uterus hacmi daha büyük hesaplandı. Literatürde de endometrial kalınlığın tamoksifen kullanım süresi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Gerber ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 247 meme kanseri tanılı ve TMX tedavi başlanması planlanan hasta değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi hastaların transvajinal ultrasonografi ile çift kat endometrial kalınları ortalama $3,5 \pm 1,1$ mm olarak bulunmuş, hastaların 3 yıllık tamoksifen kullanımı sonrası ise çift kat endometrial kalınlıkları $9,2 \pm 5,1$ mm olarak bildirilmiştir (185). Tamoksifenin endometrium üzerindeki östrojenik yani proliferatif etkisi olduğu bilinmekte bu nedenle TMX kullanımı sonrası endometrial kalınlık artışı akla yatkındır. Biz de bu veriler eşliğinde tamoksifenin genital sistem üzerinde anlamlı bir kümülatif etkisinin olup olmadığını değerlendirmek için TMX kullanım süresi ile endometrial kalınlık, uterus hacmi, endometrial patern ve myometrium özelliklerini istatistiksel olarak değerlendirdik.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların tamoksifen dozları 20 mg/gün olduğundan sadece tamoksifen kullanım süresi (ay) ile değerlendirme yapıldı. Ancak endometrial kalınlık, endometrial patern, myometrial görünüm ile TMX kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamayadık. TMX kullanımı önce ile belirli bir süre kullanım sonrası hasta özelinde endometrial kalınlık değerlendirmedeğimiz kesitsel bir çalışma tasarlamış olmamızdan dolayı endometrial kalınlık ile TMX kullanım süresi arasındaki ilişkiyi saptamada çalışmamız yetersiz kalmış olabilir. TMX kullanım süresi ile 2 boyutlu transvajinal ultrasonografide üç düzlemde alınan uterus uzunlukları uterus elipsoid kabul edilerek hesaplanan uterus hacmi ile karşılaştırıldı. (Pearson korelasyon testi ile anlamlılık değeri 0,025 kabul edilerek). TMX kullanım süresi ile uterus hacmi arasında pozitif doğrusal bir korelasyon olduğu tespit edildi. TMX kullanım süresi arttıkça uterus hacmi de artmaktadır. Endometrial kalınlığa benzer şekilde östrojenik etkili tamoksifenin, kullanım süresi uzadıkça kümülatif olarak uterus boyutlarında artışa neden olabileceği kanaatine vardık. Ancak çalışmanın 2D boyutlu ultrasonografi ile yapılmış olması ve hastaların TMX tedavisine başlanmadan önceki uterus hacmi verilerinin olmaması eleştiriye açıktır.

Çalışmamız ve literatür verileri eşliğinde değerlendirme yapıldığında TMX kullanan meme kanseri tanılı hastaların menapozal durumunu belirlenmesi, jinekolojik takiplerinin ne sıklıkla ve hangi yöntemlerle yapılması gerektiği, endometrial örnekleme endikasyonları ve endometrial örnekleme için seçilecek ideal yöntem konularının ön plana çıktığı görülmektedir. Ayrıca postmenapozal vajinal kanama ya da anormal uterin kanama ile başvuran hastalarla yapılan çalışmalar TMX kullanan meme kanseri tanılı hastaların yönetiminde klinisyenlere yardımcı olsa uzun süreler hormonal tedavi almakta olan bu hasta grubu için daha spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır. Konuyla ilgili gelecekte daha fazla sayıda çalışma yapılması meta-analizlerle değerlendirmelerin elde edilmesi hastaların takip, tanı ve tedavi süreçlerinde hem hastalara hem de klinisyenlere fayda sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tamoksifen kullanmakta olan meme kanseri tanılı 77 hastanın yapılan pipelle ve dilatasyon küretaj-histereskopi histopatolojilerinin ve bu sonuçlara etki edebileceği düşünülen faktörlerin değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçları şu şekildedir;

- Pipelle ile alınan örneklerde yetersiz materyal oranı D&C-H/S'ye göre daha fazladır (%32,47 / %11,69). Her iki yöntemle de yetersiz materyal oranı %7,8'dir.
- Yetersiz materyal elde edilmesi yüksek oranda (%55,8) mükerrer örneklemeye neden olmaktadır.
- TMX kullanan kadınların yaklaşık %15'inde over kisti saptanmıştır.
- TMX kullanan kadınların endometrial örneklemede en sık saptanan histopatoloji endometrial poliplerdir (%25,97).
- Pipelle ile örnekleme endometrial polip ve myom gibi fokal lezyonların tanısında yetersizdir (sensivite %0). Bu nedenle transvajinal ultrasonografide fokal lezyon saptananlarda endometrial örnekleme için D&C-H/S kullanılması daha uygundur.
- Atrofik, sekretuar ve proliferatif endometrium tespitinde pipelle duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir ancak endometrial kalınlıktan etkilenmektedir.
- Atipisiz hiperplazi için pipelle sensitivitesi %66,67 iken atipili hiperplazi ve endometrial karsinom pipelle ile tanı alamamıştır.
- Atipili hiperplazi ve endometrial karsinom polip zemininde gelişebilir ve bu durumda pipelle ile tanı konulamamaktadır.
- Pipelle ve D&C/H-S yöntemleriyle benzer patoloji sonucu elde edilen hastalar (n=38) ile farklı sonuç alınan hastalar (n=39) yaş, hormon profili (FSH, LH, E2), menapozal durum, semptom varlığı, tümör belirteçleri (CEA, CA-15-3, CA-125), tamoksifen kullanım süresi, endometrial kalınlık, endometrial patern, myometrial görünüm ve uterus hacmi açısından benzer bulunmuştur.
- TMX kullanım süresi ile endometrial kalınlık, endometrial patern ve myometrial görünüm arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

- TMX kullanım süresi ile uterus hacimi arasında pozitif doğrusal bir korelasyon olduğu tespit edildi. TMX kullanım süresi arttıkça uterus hacimi de artmaktadır.

Çalışmamızın sonucunda tamoksifen kullanan meme kanseri tanılı hastalarda iki endometrial örnekleme yöntemi değerlendirilmiş tanısal farklılıkları ortaya konmuştur. Hasta yönetiminde klinisyenlere karar vermede yardımcı olacak, uzun süreler hormonal tedavi almakta olan bu hasta grubu için daha spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır. Konuyla ilgili gelecekte daha fazla sayıda çalışma yapılması meta-analizlerle değerlendirmelerin elde edilmesi hastaların takip, tanı ve tedavi süreçlerinde hem hastalara hem de klinisyenlere fayda sağlayacaktır.

ÖZET

Amaç: Tamoksifen (TMX) kullanan meme kanserli kadınlarda pipelle ile dilatasyon küretaj histereskopi (D&C-H/S) histopatolojilerinin karşılaştırılması ve pipelle etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Mart 2021 – Eylül 2022 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran meme kanseri nedeniyle takipli ve tamoksifen tedavisi almakta olan hastalar içerisinde yapılan jinekolojik değerlendirme sonucunda endometrial örnekleme uygulanmasına karar verilen 77 hasta çalışmaya dahil edildi. Prospektif metadolojik geçerlilik çalışması olan bu araştırma da aynı hastadan önce pipelle ile hemen ardından D&C-H/S ile endometrial örnek alındı. Benzer sonuç elde edilenler ile farklı olanlar arasında hasta özellikler karşılaştırıldı. Pipelle için sensitivite ve spesifite oranları hesaplandı. Çalışma sırasında dikkat çeken bulgular nedeniyle TMX kullanım süresi ile ultrasonografik parametrelerin korelasyonu incelendi.

Bulgular: D&C-H/S'de endometrial polip (n=20), endometrial karsinom (n=1) ve myom (n=1) tespit edilen hastalara pipelle ile tanı konulamadı. Pipellenin atipisiz hiperplazi için sensitivitesi %66,67 iken spesifitesi %98,67 hesaplandı. Proliferatif endometrium için daha yüksek duyarlılıkta (%81,25) olmasına rağmen özgüllüğü daha azdı (%78,68). Atrofik ve sekretuar endometrium için %100 duyarlılıkta olan pipellenin özgüllüğü sırasıyla %100 ve %98,7 olarak hesaplandı. Pipelle ve D&C/H-S yöntemleriyle benzer patoloji sonucu elde edilenler (n=38) ile farklı sonuç alınanlar (n=39) yaş, hormon profili (FSH, LH, E2), menapozal durum, semptom varlığı, tümör belirteçleri (CEA, CA-15-3, CA-125), tamoksifen kullanım süresi, endometrial kalınlık, endometrial patern, myometrial görünüm ve uterus hacmi açısından benzer bulunmuştur. Uterus hacminin ise TMX kullanım süresiyle pozitif korelasyon gösterdiği izlendi ($r = 0,350$, $p=0,002$).

Sonuç: Pipelle ile örneklemede yetersiz materyal oranı daha yüksektir. Pipelle endometrial polip ve polip zemininde gelişen hiperplazi ve karsinom tanılarında yetersizdir. Atrofik, sekretuar ve proliferatif endometrium tespitinde pipelle duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir ancak endometrial kalınlıktan etkilenmektedir. TMX kullanım süresi ile uterus hacmi pozitif doğrusal korelasyon gösterememektedir. Klinisyene hasta yönetiminde yardımcı olacak, uzun süreler hormonal tedavi almakta olan bu hasta grubu için daha spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Tamoksifen, Pipelle, Dilatasyon küretaj, Histereskopi, Meme kanseri

ABSTRACT

Aim: We aimed to compare the histopathologies of pipelle and dilatation curettage hysteroscopy (D&C-H/S) in women with breast cancer using tamoxifen (TMX) and to determine the efficiency of the pipelle.

Methods: Between March 2021 and September 2022, gynecological examinations were performed on patients with breast cancer and taking tamoxifen treatment in İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic. As a result of the examination, 77 patients who decided to apply endometrial sampling were included in the study. In this study, which is a prospective methodological validity study, endometrial sampling was performed first with a pipelle and then with D&C-H/S on the same patient. Patient characteristics were compared between those with similar results and those with different results. Sensitivity and specificity ratios were calculated for Pipelle. Due to the remarkable findings during the study, the correlation of TMX usage time and ultrasonographic parameters was examined.

Results: Pipelle was inadequate in those diagnosed with endometrial polyp (n=20), endometrial carcinoma (n=1) and myoma (n=1) in D&C-H/S. Pipelle had a sensitivity of 66.67% and a specificity of 98.67% for hyperplasia without atypia. Although it has a higher sensitivity (81.25%) for proliferative endometrium, specificity is less (78.68%). Pipelle's sensitivity and specificity of 100% for atrophic and secretory endometrium were respectively 100% and 98%. Those with similar pathology results (n=38) and different results (n=39) with Pipelle and D&C/H-S methods; age, hormone profile (FSH, LH, E2), menopausal status, presence of symptoms, tumor markers (CEA, CA-15-3, CA-125), duration of tamoxifen use, endometrial thickness, endometrial pattern, myometrial appearance and uterine volume were similar. Uterine volume and duration of TMX use were positively correlated ($r = 0.350$, $p=0.002$).

Conclusion: The rate of insufficient material is higher in pipelle sampling. Pipelle is insufficient in the diagnosis of endometrial polyps and hyperplasia and carcinoma developing on the polyp. Pipelle sensitivity and specificity are high in the diagnosis of atrophic, secretory and proliferative endometrium, but it is affected by endometrial thickness. Uterine volume and duration of TMX use were positive linear correlated. In order to contribute the clinician's patient management, more specific studies are needed for this patient group who receive long-time hormonal therapy.

Key words: Tamoxifen, Pipelle, Dilatation curettage, Hysteroscopy, Breast cancer

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(1): 7-34.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394-424.
3. Dogan N, Toğrak D. Female Breast Cancer Mortality Rates in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2014; 15: 7569-73.
4. Özmen V. Breast Cancer in the world and in Turkey. *Meme Sağlığı Dergisi.* 2008; 4: 7-12.
5. Jordan VC. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: A tribute to the late Arthur Walpole. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 11: 197-209.
6. Ward HWC. Antiestrogen therapy for breast cancer- A trial of tamoxifen at two dose levels. *Br Med J.* 1973; 1: 13-4.
7. 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: 429-33.
8. Love RR, Mazess RB, Barden HS. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Int Med.* 1994; 154: 2585-8.
9. Decensi A, Fontana V, Bruno S. Effect of tamoxifen on endometrial proliferation. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 434-40.
10. Barakat RR, Gilewski TA, Saigo PE, Almadrones L, Tyson P, Norton L, Hoskins WJ. The effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: an interim analysis of a prospective study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1995; 14: 227.
11. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86(7): 527-37.
12. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JWW: Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet.* 1994; 343: 448-52.
13. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet.* 2000 Sep 9;356(9233):881-7.
14. Donegan WL. Introduction to history of breast cancer. In Donegan WL and Spratt JS (ed): *Cancer of the breast.* In Sabiston DC (ed): *Textbook of Surgery* Philadelphia, Saunders. 1995; 1-5.

15. American Cancer Society. Cancer Facts&Figures 2012. Atlanta, GA: American Cancer Society,Inc; 2012.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2019. CA Cancer J Clin. 2019; 69(1): 7-34.
17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries CA Cancer J Clin. 2018; 68(6): 394-424.
18. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. 21 March 2021.
19. Özmen V. Breast cancer in Turkey: Analysis of 20.000 patients with breast cancer. EurJBreast Health. 2019; 15: 141-6.
20. Fidaner C, Ese, SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer. 2001; 37(1): 83-92.
21. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, Bayol U, Dede I, et al. Türkiye’de meme kanseri erken tanı ve tarama programlarının hazırlanması “Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu”. J Breast Health 2009; 5: 125-34.
22. Setiawan VW. Epidemiology and risk factors: an update, in: Bonadonna G editor Textbook of Breast Cancer, Londra, Taylor&Francis. 2006: 12-24.
23. Zeleniuch-Jacquotte, A Epidemiology of Breast Cancer Roses DF içinde, Breast Cancer Roses, Philadelphia, Elsevier. 2005: 9-11.
24. Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. Eur J Breast Health. 2019; 15(3): 141-6.
25. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2014; 23(3): 409-22.
26. Tryggvadóttir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinnson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. Am J Epidemiol. 2001; 154(1): 37-42.
27. Kelsey JL, Berkowitz GS. Breast cancer epidemiology. Cancer Res. 1998; 48(20): 5615-23.
28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2012; 13(11): 1141-51.
29. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 156(9): 635-48.
30. Yaghjyan L, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Rosner B, et al. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(15): 1179-89.

31. Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, Calle EE. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(2): 220-4.
32. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010; 152(7): 444-55.
33. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA.* 2006; 296(2):193-201.
34. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri. 2017. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>.
35. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(1): 8-31.
36. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb;64(1):52-62.
37. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer.* 1997; 71(5): 800-9.
38. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1401-8.
39. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science.* 1994; 266: 120-2.
40. Thorlacius S, Struwing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet.* 1998; 352: 1337-9.
41. Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet.* 2016; 5(2): 84-8.
42. Farooq A, Walker LJ, Bowling J, Audisio RA. Cowden syndrome. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(8): 577-83.
43. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012; 13(11): 1141-51.
44. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970;43:209-21.
45. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993; 15(1): 36-47.
46. Wu Y, Wang M, Sun W, Li S, Wang W, et al. Age at last birth and risk of developing breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2020; 29(5): 424-32.

47. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996 Jun 22; 347(9017): 1713-27.
48. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019; 394: 1159-68.
49. Poggio F, Del Mastro L, Bruzzzone M, Ceppi M, Razeti MG, et al. Safety of systemic hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2022; 191(2): 269-75.
50. Buja A, Pierbon M, Lago L, Grotto G, Baldo V. Breast Cancer Primary Prevention and Diet: An Umbrella Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 1;17(13):4731.
51. Garland M, Willett WC, Manson JE, Hunter DJ. Antioxidant micronutrients and breast cancer. *J Am Coll Nutr*. 1993;12(4): 400-11.
52. Kim JA, Jang JH, Lee SY. An Updated Comprehensive Review on Vitamin A and Carotenoids in Breast Cancer: Mechanisms, Genetics, Assessment, Current Evidence, and Future Clinical Implications. *Nutrients*. 2021; 13(9): 3162.
53. Codini M. Why Vitamin C Could Be an Excellent Complementary Remedy to Conventional Therapies for Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21): 8397.
54. Harris HR, Orsini N, Wolk A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014; 50(7): 1223-31.
55. Freudenheim JL. Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. *Alcohol Res*. 2020; 40(2): 11.
56. Coronado GD, Beasley J, Livaudais J. Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud Publica Mex*. 2011; 53(5): 440-7.
57. Ng AK, Travis LB. Radiation therapy and breast cancer risk. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7(10): 1121-8.
58. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):31-42.
59. Özmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients). *J Breast Health*. 2014; 10(2): 98-105.
60. J Li CI, et al. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003;289:1421-4.
61. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res*. 2021 Jan 7;23(1):6.

62. Parrilla C, Barco I, Pedrerol A, Pessarrodona A, Giménez N, et al. Atypical uterine cervix metastases from invasive lobular carcinoma of the breast. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 139(1): 103-5.
63. Moo Ta, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *Pet Clin* 2018; 13: 339-54.
64. Boyages J. Radiation Therapy and Early Breast Cancer: Current Controversies. *Med J.* 2017; 207(5): 216-22.
65. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.
66. Everett AS, De Los Santos JF, Boggs DH. The Evolving Role of Postmastectomy Radiation Therapy. *Surg Clin North Am.* 2018; 98(4): 801-17.
67. Burton R, Bell R. The Global Challenge of Reducing Breast Cancer Mortality. *The Oncologist.* 2013; 18(11): 1200-2.
68. Emens LA. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012; 12: 1597-1611.
69. Beatson GT. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Trans Med Chir Soc Edinb.* 1896; 15: 153-79.
70. Alien E, Doisy EA: An ovarian hormone: Preliminary report on its localization, extraction and partial purification and action in test animals. *JAMA*, 81:819-821, 1923.
71. Jensen EV, Block GE, Smith S, Kyser K, DeSombre ER. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1971; 34: 55-70.
72. Lemer LI, Holthaus F J, Thompson CR. A nonsteroidal estrogen antagonist 1- p- 2 diethylaminoethoxyphenyl -1-phenyl 2-p- methoxyphenyethanol. *Endocrinol.* 1958; 63: 215-318.
73. Cole MP, Jones CT, Todd ID. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer.* 1971; 25(2): 270-5.
74. Kirby IB, Coppeland EM. Physiologic considerations in normal, benign and neoplastic states. *Physiologic basis of modern surgical care. Breast.* Ed. Thomas AM, CoEd. Brian JR, CV Mosby, USA, 1988; 1019-56.
75. 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: 1988; 38-50.
76. Green S, Chambon P. The estrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG (Ed) *Nuclear hormon receptors.* London. Academic Press 1991; 15-38.

77. Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. An estrogen responsive element derived from the 5' region. *Cell*, 1986; 46: 1053-61.
78. Yue W, Yager JD, Wang JP, Jupe ER, Santen RJ. Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids*. 2013; 78(2): 161-70.
79. Sharma JD, Kataki AC, Kalita M. Influence of hormone receptors in breast cancer survival with correlation to place of residence. *J Cancer Res Ther*. 2020; 16(6): 1371-5.
80. Giri DD, Dundas SA, Nottingham JF, Underwood JC. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraduct carcinomas of the breast: an immunohistological study. *Histopathology*. 1989; 15(6): 575-84.
81. Tavansol F. Pathology of the breast. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999; 52-53.
82. 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.
83. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM 50-based intrinsic subtype- ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol*. 2011; 29(17): 2342-9.
84. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 105(1): 33-43.
85. 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.
86. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacol Ther*. 2013; 139(3): 392-404.
87. Ward HWC: Antiestrogen therapy for breast cancer- A trial of tamoxifen at two dose levels. *BrMedJ*. 1973; 1: 13-4.
88. Giannakeas V, Lim DW, Narod SA. The risk of contralateral breast cancer: a SEER-based analysis. *Br J Cancer*. 2021 Aug;125(4):601-610.
89. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol*. 2019; 37(19): 1629-37.
90. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA*. 2000; 283(5): 617-24.
91. Alomar SA, Găman MA, Prabahar K, Arafah OA, Almarshood F, et al. The effect of tamoxifen on the lipid profile in women: A systematic review and

- meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Gerontol.* 2022; 159: 111-680.
92. Atalay G, Dirix L, Biganzoli L, et al. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC Trial 10951, “Randomised phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients”. *Ann Oncol* 2004; 15:211–217.
 93. Banerjee S, Smith IE, Folkard L, et al. Comparative effects of anastrozole, tamoxifen alone and in combination on plasma lipids and bone-derived resorption during neoadjuvant therapy in the impact trial. *Ann Oncol* 2005; 16:1632-1638.
 94. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1652-1662.
 95. Bradbury BD, Lash TL, Kaye JA, et al. Tamoxifen-treated breast carcinoma patients and the risk of acute myocardial infarction and newly-diagnosed angina. *Cancer* 2005; 103:1114-1121.
 96. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
 97. Chlebowski RT, Anderson GL, Geller M, Col N. Coronary heart disease and stroke with aromatase inhibitor, tamoxifen, and menopausal hormone therapy use. *Clin Breast Cancer.* 2006 Feb;6 Suppl 2:S58-64.
 98. Ding H, Field TS. Bone health in postmenopausal women with early breast cancer: how protective is tamoxifen? *Cancer Treat Rev.* 2007; 33(6): 506-13.
 99. Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AH, Ashley S, et al. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer.* 1999; 79(7-8): 1179-81.
 100. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, et al. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 855-66.
 101. Kim MK, Shin HC. Risk Factors for Tamoxifen-Induced Ovarian Hyperstimulation in Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer.* 2020; 20(5): 408-12.
 102. Metindir J, Aslan S, Bilir G. Ovarian cyst formation in patients using tamoxifen for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2005; 35(10): 607-11.
 103. Inal MM, Incebiyik A, Sancı M, Yildirim Y, Polat M, et al. Ovarian cysts in tamoxifen-treated women with breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 120(1): 104-6.

104. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, et al. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol.* 2000; 78(2): 181-6.
105. Machado F, Rodriguez JR, Leon JP, Parrilla JJ, Abad L. Tamoxifen and endometrial cancer. Is screening necessary? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005; 26: 257–65.
106. Schlesinger C, Kamoi S, Ascher SM, Kendell M, Lage JM, et al. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. *Int J Gynecol Pathol.* 1998; 17: 302–11.
107. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004;94: 256–66.
108. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging.* 2008; 8(1): 135-45.
109. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony R, et al. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol.* 1999; 75: 136-41.
110. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2020; 15(4): e0232231.
111. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, et al. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol.* 2000; 190(4): 462-9.
112. Zaino R, Carinelli S G, Ellenson LH. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors. WHO Press, Lyon. 2014: 125-6.
113. Hashim HA, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2015; 213(4): 469-78.
114. McGonigle KF, Shaw SL, Vasilev SA, Odom-Maryon T, Roy S, et al. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178: 1145-50.
115. Gompel C SS. Pathology in gynecology and obstetrics. In: Gompel C SS, editor. *The corpus uteri.* 4th. Philadelphia: Lippincott; 1994; 163-283.
116. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Beyth Y. Postmenopausal tamoxifen treatment and endometrial pathology. *Obstet Gynecol Surv.* 1994; 49: 823-9.
117. Ascher SM, Imaoka I, Lage JM. Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. *Radiology.* 2000; 214: 29-38.
118. Jordan VC, Dix CJ, Ailen KE. The effectiveness of long term treatment in laboratory model for adjuvant hormone therapy of breast cancer. In Salman SE, Jones SE(ed): *Adjuvant therapy of cancer* 1979; pp.19-24.

119. 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.
120. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365(9472): 1687-717.
121. Mills JN, Rutkovsky AC, Giordano A. Mechanisms of resistance in estrogen receptor positive breast cancer: overcoming resistance to tamoxifen/aromatase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018; 41: 59-65.
122. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, 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*. 1998; 90(18): 1371-88.
123. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Nov 16;97(22):1652-62.
124. Zembutsu H, Sasa M, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakamura Y. Should CYP2D6 inhibitors be administered in conjunction with tamoxifen? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011; 11(2): 185-93.
125. Khazaei Z, Goodarzi E, Sohrabivafa M, Naemi H, Mansori K. Association between the incidence and mortality rates for corpus uteri cancer and human development index (HDI): a global ecological study. *Obstetrics & gynecology science*. 2020; 63(2): 141-9.
126. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. Erişim tarihi: 24/08/2022. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
127. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983; 15(1): 10-7.
128. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. 2014; 15(7):e268-78.
129. Lacey JV, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, et al. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005; 14(7): 1724-31.
130. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2014; 123(6): 1394-7.
131. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2015; 125(4): 1006-26.

132. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol.* 2016; 34(35): 4225-30.
133. Papaioannou S, Tzafettas J. Anovulation with or without PCO, hyperandrogenaemia and hyperinsulinaemia as promoters of endometrial and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010; 24(1): 19-27.
134. Vrachnis N, Iavazzo C, Iliodromiti Z, Sifakis S, Alexandrou A, et al. Diabetes mellitus and gynecologic cancer: molecular mechanisms, epidemiological, clinical and prognostic perspectives. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293(2): 239-46.
135. Xu W-H, Xiang Y-B, Ruan Z-X, Zheng W, Cheng J-R, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based casecontrol study in urban Shanghai. *International Journal of Cancer.* 2004; 108(4): 613-9.
136. Jordan SJ, Na R, Weiderpass E, Adami H-O, Anderson KE, van den Brandt PA, et al. Pregnancy outcomes and risk of endometrial cancer: A pooled analysis of individual participant data in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *International Journal of Cancer.* 2021; 148(9): 2068-78.
137. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *BMJ.* 2019; 366: l4693.
138. Song T, Kim MK, Lee Y-Y, Choi CH, Kim T-J, et al. Women with double primary cancers of the colorectum and endometrium: do they have Lynch syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 199: 208-12.
139. Mahdi H, Mester JL, Nizialek EA, Ngeow J, Michener C, et al. Germline PTEN, SDHBD, and KLLN alterations in endometrial cancer patients with Cowden and Cowden-like syndromes: An international, multicenter, prospective study. *Cancer.* 2015; 121(5): 688-96.
140. Matanes E, Volodarsky-Perel A, Eisenberg N, Rottenstreich M, Yasmeeen A, et al. Endometrial Cancer in Germline BRCA Mutation Carriers: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021; 28(5): 947-56.
141. Beiner ME, Finch A, Rosen B, Lubinski J, Moller P, et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007; 104(1): 7-10.
142. Al-Zoughool M, Dossus L, Kaaks R, Clavel-Chapelon F, Tjønneland A, et al. Risk of endometrial cancer in relationship to cigarette smoking: results from the EPIC study. *Int J Cancer.* 2007; 121(12): 2741-7.
143. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(11): 1931-43.

144. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA oncology*. 2018;4(4):516-21.
145. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, et al. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2005; 366(9484): 491-505.
146. ACOG committee opinion no. 734: the role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018; 131(5): e124-e9.
147. Pristauz G, Winter R, Fischerauer E, Haas J, Bjelic-Radisic V, et al. Can routine gynecologic examination contribute to the diagnosis of cervical involvement by primary endometrial cancer? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009; 30(5): 497-9.
148. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016; 93(6): 468-74.
149. Jiang T, Huang L, Zhang S. Preoperative serum CA125: a useful marker for surgical management of endometrial cancer. *BMC cancer*. 2015; 15(1): 1-8.
150. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, et al. PORTEC Study Group. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2003; 89(2): 201-9.
151. Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 119(2): 110-7.
152. Christianson MS, Barker MA, Lindheim SR. Overcoming the challenging cervix: techniques to access the uterine cavity. *J Low Genit Tract Dis*. 2008; 12(1): 24-31.
153. Amarín ZO, Badria LF. A survey of uterine perforation following dilatation and curettage or evacuation of retained products of conception. *Arch Gynecol Obstet*. 2005; 271(3): 203-6.
154. ACOG practice bulletin No. 104: antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol*. 2009; 113(5): 1180-9.
155. Gregg R. The praxiology of the office dilatation and curettage. *Am J Obstet Gynecol*. 1981; 140: 179-85.
156. Piatek S, Warzecha D, Kisielewski F, Szymusik I, Panek G, et al. Pipelle biopsy and dilatation and curettage in clinical practice: are factors affecting their effectiveness the same? *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45: 645-51.
157. Yang G, Wan LS. Endometrial biopsy using the Tao Brush method. A study of 50 women in a general gynecologic practice. *J Reprod Med*. 2000;45(2):109-14.
158. van Hoesen KH, Zaman SS, Deger RB, Artymyshyn RL. Efficacy of the Endo-pap sampler in detecting endometrial lesions. *Acta Cytol*. 1996; 40(5): 900-6.
159. Lindemann, H.-J. Historical aspects of hysteroscopy. *Fertility and sterility*. 1973; 24(3): 230-42.
160. van Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimpos JB, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2007; 114(6): 664–75.

161. The Use of Hysteroscopy for the Diagnosis and Treatment of Intrauterine Pathology: ACOG Committee Opinion, Number 800. *Obstet Gynecol.* 2020; 135(3): e138-48.
162. Wright JD, Hassan K, Ananth CV, Herzog TJ, Lewin SN, et al. Use of guideline-based antibiotic prophylaxis in women undergoing gynecologic surgery. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(6): 1145-53.
163. Umranikar S, Clark TJ, Saridogan E, Miligkos D, Arambage K, et al. British Society for Gynaecological Endoscopy /European Society for Gynaecological Endoscopy Guideline Development Group for Management of Fluid Distension Media in Operative Hysteroscopy. BSGE/ESGE guideline on management of fluid distension media in operative hysteroscopy. *Gynecol Surg.* 2016; 13(4): 289-303.
164. Brooks P. Venous air embolism during operative hysteroscopy. *J Am Assc of Gynecol Lap.* 1997; 4(3): 399-402.
165. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep.* 1985; 69: 237-8.
166. Carmichael PL, Ugwumadu AH, Neven P, Hewer AJ, Poon GK, et al. Lack of genotoxicity of tamoxifen in human endometrium. *Cancer Res.* 1996; 56(7): 1475-9.
167. Phillips DH, Hewer A, Grover PL, Poon GK, Carmichael PL. Tamoxifen does not form detectable DNA adducts in white blood cells of breast cancer patients. *Carcinogenesis.* 1996; 17(5): 1149-52.
168. Umemoto A, Monden Y, Lin CX, Abdul-Momen M, Ueyama Y, et al. Determination of tamoxifen--DNA adducts in leukocytes from breast cancer patients treated with tamoxifen. *Chem Res Toxicol.* 2004; 17(12): 1577-83.
169. Tang D, Phillips DH, Stampfer M, Mooney LA, Hsu Y, et al. Association between carcinogen-DNA adducts in white blood cells and lung cancer risk in the physicians health study. *Cancer Res.* 2001; 61(18): 6708-12.
170. Mourits MJ, Ten Hoor KA, van der Zee AG, Willemse PH, de Vries EG et al. The effects of tamoxifen on proliferation and steroid receptor expression in postmenopausal endometrium. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 514-9.
171. Mourits MJ, Hollema H, de Vries EG, Ten Hoor KA, Willemse PH, et al. Apoptosis and apoptosis-associated parameters in relation to tamoxifen exposure in postmenopausal endometrium. *Hum Pathol.* 2002; 33: 341-6.
172. Acconcia F, Barnes CJ, Kumar R. Estrogen and tamoxifen induce cytoskeletal remodeling and migration in endometrial cancer cells. *Endocrinology.* 2006; 147: 1203-12.
173. Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review). *Oncol Lett.* 2015; 9(4): 1495-1501.
174. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen:

- patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011; 378(9793): 771-84.
175. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 601. Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2014; 123: 1394–7.
 176. Taponeco F, Curcio C, Fasciani A, Giuntini A, Artini PG, et al. Indication of hysteroscopy in tamoxifen treated breast cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002; 21(1): 37-43.
 177. Suh-Burgmann EJ, Goodman A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen. *Ann Intern Med*. 1999; 131(2): 127-35.
 178. Lhomme C, Pautier P, Zagamé L, Taïeb S, Descamps P, et al. Surveillance de l'endomètre des femmes sous tamoxifène [Endometrial surveillance of women on tamoxifen]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003; 31(7-8): 647-56.
 179. Vosse M, Renard F, Coibion M, Neven P, Nogaret JM, et al. Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 101(1): 58-63.
 180. Boutet G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena) and breast cancer: what do we learn from literature for clinical practice?. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006; 34(11): 1015-23.
 181. Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, Brown LJ, Khanna S, et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 356(9243): 1711-7.
 182. Romero SA, Young K, Hickey M, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 12(12): CD007245.
 183. Sarioglu E, Vural F, Ertürk Coşkun AD. The relationship of endometrial pathologies with endometrial thickness and inflammatory markers in breast cancers using tamoxifen. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Jun 1. Epub ahead of print.
 184. Alcázar JL, Bonilla L, Marucco J, Padilla AI, Chacón E, et al. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound*. 2018; 46(9): 565-70.
 185. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, et al. 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; 18(20): 3464-70.
 186. Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol*. 2003; 91(1): 154-9.

187. Kazandi M, Okmen F, Ergenoglu AM, Yeniel AO, Zeybek B, et al. Comparison of the success of histopathological diagnosis with dilatation-curettage and Pipelle endometrial sampling. *J Obstet Gynaecol*. 2012; 32(8): 790-4.
188. Seto MT, Ip PP, Ngu SF, Cheung AN, Pun TC. Positive predictive value of endometrial polyps in Pipelle aspiration sampling: a histopathological study of 195 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 203: 12-5.
189. Abdelazim IA, Aboelezz A, Abdulkareem AF. Pipelle endometrial sampling versus conventional dilatation & curettage in patients with abnormal uterine bleeding. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2013; 14(1): 1-5.
190. Daud S, Jalil SS, Griffin M, Ewies AA. Endometrial hyperplasia - the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 159(1): 172-5.
191. Allison KH, Reed SD, Voigt LF, Jordan CD, Newton KM, et al. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(5): 691-8.
192. Piriye E, Mellin W, Römer T. Comparison of aspirating pipettes and hysteroscopy with curettage. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; 301(6): 1485-92.
193. Ibrahim AA, Amro A, Amr FA. Pipelle endometrial sampling versus conventional dilatation and curettage in patients with abnormal uterine bleeding. *J Turk Ger Gyn Assoc*. 2013; 14(1): 1-5.
194. Fakhar S, Saeed G, Khan AH, Alam AY. Validity of pipelle endometrial sampling in patients with abnormal uterine bleeding. *Ann Saudi Med*. 2008; 28: 188-91.
195. Sanam M, Majid MM. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle--a Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(12): 4971-5.
196. Sarwar A, Haque A (2005) Types and frequencies of pathologies in endometrial curetting of abnormal uterine bleeding. *Int J Pathol*. 2005; 3: 65-70.
197. Machado F, Moreno J, Carazo M, Leon J, Fiol G, et al. Accuracy of endometrial biopsy with the Cornier Pipelle for diagnosis of endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003; 24: 279-81.
198. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med*. 1995; 40(8): 553-5.
199. Gibson LE, Barakat RR, Venkatraman ES, Hoskins WJ. Endometrial pathology at dilatation and curettage in breast cancer patients: comparison of tamoxifen users and nonusers. *Cancer J Sci Am*. 1996; 2(1): 35-8.
200. Utida GM, Kulak J Jr. Hysteroscopic and aspiration biopsies in the histologic evaluation of the endometrium, a comparative study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(40): e17183.
201. Yi Y, Bryce CL, Adambekov S, Edwards RP, Goughnour SL, et al. Cost-effectiveness analysis of biopsy strategies for endometrial cancer diagnosis in

- women with postmenopausal bleeding: Pipelle sampling curette versus dilatation & curettage. *Gynecol Oncol*. 2018; 150(1): 112-8.
202. Rauf R, Shaheen A, Sadia S, Waqar F, Zafar S, et al. Outpatient endometrial biopsy with Pipelle vs diagnostic dilatation and curettage. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014; 26(2): 145-8.
203. Bunyavejchevin S, Triratanachat S, Kankeow K, Limpaphayom KK. Pipelle versus fractional curettage for the endometrial sampling in postmenopausal women. *J Med Assoc Thai*. 2001; 84(1): 326-30.
204. Ong S, Duffy T, Lenehan P, Murphy J. Endometrial pipelle biopsy compared to conventional dilatation and curettage. *Ir J Med Sci*. 1997; 166(1): 47-9.



