

TAMOKSİFEN TEDAVİSİNDE GÖRÜLEN VAJİNAL SMEAR DEĞİŞİKLİKLERİ: HORMONAL ETKİDE FARKLILAŞMA VE KÜÇÜK MAVİ HÜCRE KÜMELERİ

Dr. Yeşim Gürbüz, Dr. Nur Köse

ÖZET: Tamoksifen meme kansinomunun tedavisinde kullanılan ve antiöstrojenik etkili bir ajan olup, serviks uteride de benzeri bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında bazı yayınlarda Tamoksifen kullanan kadınlarda küçük mavi hücre kümelerinin varlığından da bahsedilmektedir. Bu çalışmanın amacı Tamoksifen tedavisi gören hastalardaki vajinal smear değişikliklerini değerlendirmektir. Bu amaçla anabilim dalımızda incelenen tamoksifen tedavisi almış 37 hastaya ait 72 vajinal smear çalışma kapsamına alınmıştır. Oniki olguda tedavi öncesi smearler de değerlendirilmiştir. Her olgu için, matürasyon değerleri ortalaması hesaplanmıştır. Ayrıca smearlerde küçük yuvarlak hücre ve karyopiknoz varlığı araştırılmıştır. Olgularımızda matürasyon değerleri ortalaması menopozik olmayan grupta 60, menopozik grupta 43, sonradan menopoza giren grupta 65'dir. Tamoksifen tedavisi almadan önceki smearlerin matürasyon değeri ortalaması 86 iken, tamoksifenden sonra 46'ya düşmüştür. Altı olguda küçük mavi hücreler izlenmiştir. Vajinal smearlerde tamoksifen antiöstrojenik etki göstermekte ve matürasyon değerlerini düşürmektedir. Küçük mavi hücreler tamoksifen tedavili smearlerde izlenmektedir. Endometriyal hücrelerle ayırıcı tanıda sorun yaratabileceğinden bu antitenin de hatırla tutulması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Vajinal smear, Tamoksifen, küçük mavi hücre kümeleri

SUMMARY: EFFECTS OF TAMOXIFEN ON THE CYTOLOGY OF THE UTERINE CERVIX: SMALL BLUE CELLS AND ALTERATION OF MATURATION. Tamoxifen is an anti-estrogenic agent that is commonly used in breast cancer chemotherapy. Its hormonal effect on uterine cervix is controversial and some small blue cells of unknown origin are reported in vaginal smears with tamoxifen therapy. The aim of this study is to evaluate the cytological changes on uterine cervix with tamoxifen exposure. Therefore we reevaluated 72 smears of 37 patients and 12 pretreatment smears as control group. Mean maturation value was calculated and pyknosis and small blue cells were evaluated in each case. The mean maturation value was 60 in non-menopausal and 43 in menopausal group. The difference of mean maturation before and after tamoxifen treatment was statistically significant (86 vs 46)(p<0.003). Small blue cells were observed in 6 cases. In conclusion tamoxifen has anti-estrogenic effect on uterine cervix. Small blue cells that originate from endocervical reserve cells maybe observed and cause differential diagnostic problems with endometrial cells.

KEY WORDS:

GİRİŞ

Günümüzde meme kansinomu kadınlarda en sık rastlanan malignitedir. Tamoksifen, östrojen reseptörü varlığı immunhistokimyasal olarak kanıtlanan olgularda standart adjuvan tedavide sık olarak kullanılan non steroid anti östrojenik bir ilaçtır. Sitoplazmik östrojen reseptörlerini bağlayarak endojen östrojenleri kompetitif olarak bloke ederek etki gösterir, ancak genital traktta östrojen agonisti etkisi yaparak endometriyal hiperplazi, kansinom ve poliplere neden olabilir. Tamoksifen tedavisinin vajinal smear üzerine olan etkisinin östrojenik mi, yoksa anti-östrojenik mi olduğu tartışmalı olup, bu konuda çelişkili yayınlar vardır (1-6). Tamoksifen tedavisi alan hastalarda vajinal smearlerde izlenen bir diğer bulgu da küçük mavi hücre kümeleridir (7). Endometriyum kansinomu riski taşıyan bu hasta grubunda izlenen bu hücreler endometriyal hücrelerle ayırıcı tanıya girmekte ve gereksiz müdahale ve takiplere neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı Tamoksifen tedavisi gören hastalardaki vajinal smear değişikliklerini hem hormonal etki hem de küçük mavi hücreler açısından değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında 1996-2004 yılları arasında incelenen tamoksifen tedavisi almış 37 hastaya ait 72 vajinal smear çalışma kapsamına alınmıştır. İncelenen tüm olgularda meme kansinomu nedeni ile yapılan mastektomiden 6 ay sonra

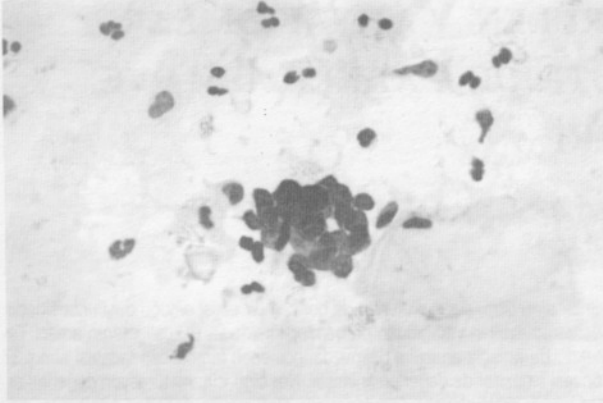
25mg/gün tamoksifen tedavisi uygulanmıştı. Oniki olguda tamoksifen tedavisi öncesine ait 12 adet smear değerlendirildi. Tüm smearler tekrar taranarak, her olgu için tek tek olguya ait tüm smearlerin ortalaması alınarak matürasyon indeksleri, matürasyon değerleri hesaplandı. matürasyon değeri parabazal hücre yüzdesi 0, intermediyer hücre yüzdesi 0.5 ve superfisiyel hücre yüzdesi 1 ile çarpılıp bu değerler toplanarak elde edildi (1).

Ayrıca olgularda küçük yuvarlak hücre, karyopiknoz ve endometriyoid hücre varlığı araştırıldı. Küçük mavi hücreler Opjorden ve arkadaşlarının tanımlamasına göre nüveleri oval ve intermediyer skuamöz hücre çapında ince granüler kromatinli, sitoplazmaları belirsiz olan ya da seçilemeyen, nüve membranları düzgün ve iyi sınırlı olan, tek sıra aynı özellikteki hücrelerle çevrili üzüm salkımı şeklinde gruplar oluşturan hücreler olarak tanımlanmıştır (8)

Hastaların tamoksifen tedavisinden önceki ve sonraki vajinal smearlerinin matürasyon değerleri arasındaki farkı değerlendirmek için istatistiksel olarak Wilcoxon Ranks testi uygulandı ve p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Olgularımız 31 ile 78 yaşları arasında olup, ortalama yaş 50 dir. Yirmi bir olgumuz tedavi başladığında menopozda olup, 6 olgumuz tamoksifen tedavisinden sonra menopoza girmiştir. On olgumuz menopozda değildir. Tamoksifen kullanma süreleri 1 ay ile 8 yıl arasında değişmekteydi. Matürasyon değerleri ortalaması menopozik olmayan grupta 60, menopozik grupta 43, sonradan menopoza giren grupta 65'tir. Tamoksifen tedavisi almadan önceki smearlerine ulaşılan hastalarda matürasyon de-



Resim 1: Kompakt, koyu, sınırları düzenli nüveli, nukleolusları belirsiz, sitoplazmaları dar, hatta seçilemeyen gruplar yapan küçük mavi hücreler (PAP x400).

ğer ortalaması 85 iken, tamoksifen tedavisi başladıktan sonra bu değer 45'e düşmüştür. Altı olguda küçük mavi hücreler 1 ile 3 arasında değişen gruplar halinde izlenmiştir (Resim 1). Altı olguda endometrial hücre, 18 olguda karyopiknoz varlığı saptanmıştır. Ek bulgu olarak 1 olguda CIN I, 35 olguda kronik yangı saptanmıştır.

Aynı hastaların tedavisiz ve tedavi altındaki smearlerinin matürasyon değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,003$).

TARTIŞMA

Tamoksifen tedavisinin vaginal smear üzerine olan etkisinin östrojenik mi yoksa anti-östrojenik mi olduğu tartışmalı bir konudur ve bu konuda çelişkili yayınlar vardır. Tamoksifen tedavisinin vaginal smearlerde östrojenik etki yaparak matürasyon indeksi ve değerini yükselttiğini bildiren çalışmaların yanı sıra bu ilacın vaginal smearlerde anti-östrojenik etki yaptığını bildiren yayınlar da vardır (1-6). Bu karmaşanın nedeni belki de iddia edildiği gibi tamoksifen tedavisinin uterus ve serviks üzerine etkisinin yaşa bağımlı olması ve kan östrojen seviyesinin yüksek olduğu premenopozal evrede tamoksifenin antiöstrojenik etki yapması, ancak postmenopozal dönemde östrojen seviyesi düşünce östrojenik etki yapmasıdır (9-12).

Çalışma grubumuzda tamoksifen tedavisi alan hastalarda 85 gibi yüksek bir matürasyon değeri ortalaması saptadık. Ancak tamoksifen tedavisi başladıktan sonra bu değer 45'e düştüğünü izledik ve arada 40 sayılı bir fark bulduk. Sonuç olarak tamoksifenin servikste antiöstrojenik etki yaptığını söyleyebiliriz. Ancak elimizde takibi olan 12 olgunun 6 tanesinin takip sırasında menopoza girmesinin de bu iki grubun matürasyon değerleri arasında izlenen bu farkta küçük bir etkisi olabileceğini düşünüyoruz. Tamoksifen tedavisi alan hasta grubunda bir karşılaştırma yaptığımızda menopoza giren hastalarda matürasyon değeri ortalaması 43 iken, menopoza girmeyenlerde bu sayı 60'a çıkmıştır ve aradaki fark 17'dir. Bu değerleri karşılaştırdığımızda, izlediğimiz matürasyon değeri farkının büyük oranda tamoksifen etkisine bağlı olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca bir anti-östrojenik etki olarak değerlendirdiğimiz apoptoz da 12 olgumuzda izlenmiş, ancak tedavi almamış grupta saptanmamıştır.

Tamoksifen tedavisi gören hastalarda izlenen vajinal smear değişikliklerinin biri de bazı yayınlarda bahsedilen küçük yuvarlak hücre kümeleridir. Bilindiği gibi tamoksifen endometriyumda östrojenik etki yapmakta ve endometriyum polipi, hiperplazisi ve karsinomu riskini arttırmaktadır. Dolayısıyla tamoksifen tedavisi alan hastalarda araştırılması gereken en önemli öge endometrial hücrelerin varlığıdır (13). Vajinal smearlerde izlenen küçük yuvarlak hücreler endometrial hücrelerle ayırıcı tanıya girmektedir. Bu iki hücre grubunun ayırıcı tanısını yapmak hastanın gereksiz müdahaleler görmesini engellemek için gereklidir (8). Hem küçük yuvarlak hücreler hem de endometrial hücreler küçük çaplı ve gruplar yapan hücrelerdir. Küçük mavi hücrelerin nüve konturları düzgündür. Ancak endometrial hücrelerde nüvelerde yarıklarımlar izlenebilir. Küçük mavi hücrelerin endometrial hücrelere oranla daha dar sitoplazmaları vardır, hatta sitoplazmaları seçilemeyebilir. Bu hücrelerin tamoksifen tedavisi alan hastalarda %21,4 ile 40 oranında olabileceği bildirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda %16,7 oranında saptanmıştır (7,8).

Tamoksifen tedavisi gören hastalarda izlenen küçük yuvarlak hücrelerle ilgili yapılan çalışmalarda immünohistokimyasal olarak bu hücrelerin östrojen reseptörü ve pansitokeratinle pozitiflik gösterdiği, ancak vimentin negatif olduğu bildirilmiş ve bu immünohistokimyasal profil ile endometrial kökenli olmadıkları sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu hücrelerin histerektomili hastalarda da izlenmesi ve vajinal smearlerinde bu tipte hücreler saptanan hastaların biyopsilerinde endometrial hücre saptanması bu fikri desteklemektedir (7). Başka bir çalışmada ise küçük mavi hücre kümelerinin tamoksifen tedavisi alan ve almayan hastalarda aynı oranda izlendiği, ancak bu hücrelerin izlendiği hastaların yaş ortalamasının daha fazla olduğudur (8). Bizim çalışmamızda küçük mavi hücreler izlenen grubun yaş ortalaması 45 olup, genel ortalamadan gençtir. Ayrıca kontrol grubu olarak değerlendirildiğimiz hastaların tedaviden önceki smearlerinde bu hücre gruplarını izlemedik.

Küçük yuvarlak hücrelerin postmenopozal dönemde östrojenik etki sonucunda oluştuğu da bu konudaki iddialardan biridir. Hatta küçük mavi hücre içeren smearlerdeki matürasyon indeksinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu bildiren bir çalışma da vardır (7). Olgularımızda izlenen 6 hastanın yalnızca 2 tanesi menopozyktir ve matürasyon değeri ortalaması 64 olup genel ortalamadan 10 sayı yüksektir. Biz de çalışmamızda bu hücrelerin izlendiği hasta grubunda göreceli olarak daha fazla bir östrojen etkisinden bahsedebiliriz.

Sonuç olarak tamoksifen tedavisinin vajinal smearde antiöstrojenik ağırlıklı bir etki yaptığını söyleyebiliriz. Bu farklılıkta bazı hastaların menopoza girmesinin de minör bir rolü olması mümkündür. Küçük mavi hücreler tamoksifen tedavisi alan hastalarda görülebilmektedir. endometrial hücrelerle ayırıcı tanıya girmeleri nedeniyle hatırdan tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Shiota A, Igarashi T, Kurose T, Ohno M, Hando T. Reciprocal effects of tamoxifen on hormonal cytology in postmenopausal women. Acta Cytol 2002; 46(3): 499-506.
2. Abadi MA, Barakat RR, Saigo PE. Effects of tamoxifen on cervicovaginal smears from patients with breast cancer. Acta Cytol

- 2000; 44(2): 141-146.
3. Lahti E, Vuopala S, Kauppi A, Blanco G, Ruokonen A, Laatikainen T. Maturation of vaginal and endometrial epithelium in postmenopausal breast cancer patients receiving long-term tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1994; 55(3 Pt 1): 410-4.
4. Homesley HD, Shemano I, Gams RA, Harry DS, Hickox PG, Rebar RW, Bump RC, Mullin TJ, Wentz AC, O'Toole RV, et al. Antiestrogenic potency of toremifene and tamoxifen in postmenopausal women. *Am J Clin Oncol* 1993; 16(2): 117-22.
5. Gill BL, Simpson JF, Somlo G, McGonigle KF, Wilczynski SP. Effects of tamoxifen on the cytology of the uterine cervix in breast cancer patients. *Diagn Cytopathol* 1998; 19(6): 417-22.
6. Gu M, Jacobsen J, Erroll M, Hoda SA. Pap smears of patients on tamoxifen. *Diagn Cytopathol* 1997; 16(1): 96-7.
7. Yang YJ, Trapkin LK, Demoski RK, Bellerline J, Powers CN. The small blue cell dilemma associated with tamoxifen therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(8): 1047-50.
8. Opjorden SL, Caudill JL, Humphrey SK, Salomao DR. Small cells in cervical-vaginal smears of patients treated with tamoxifen. *Cancer* 2001; 93(1): 23-8.
9. Tajima C. Luteotropic effects of tamoxifen in infertile women. *Fertil Steril* 1984; 42(2): 223-7.
10. Neumannova M, Kauppi A, Kivinen S, Vihko R. Short-term effects of tamoxifen, medroxyprogesterone acetate, and their combination on receptor kinetics and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human endometrium. *Obstet Gynecol* 1985; 66(5): 695-700.
11. Ferrazzi E, Cartei G, Mattarazzo R, Fiorentino M. Oestrogen-like effect of tamoxifen on vaginal epithelium. *Br Med J* 1977; 1(6072): 1351-2.
12. Bonte J, Ide P, Billiet G, Wynants P. Tamoxifen as a possible chemotherapeutic agent in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1981; 11(2): 140-61.
13. Koss LG, Gompel C. Introduction to Gynecological Cytology with histological and clinical correlations. Williams Wilkins Baltimore, 1999.