

## Tamoksifen ve Tromboembolizm

### Tamoxifen and Thromboembolism

Dr.Murat KAPKAÇ, Dr.M.Rasih YILMAZ, Dr.Selçuk TIRAŞ,  
Dr.Ali LOGMANI, Dr.Emin ÖZDEDELİ, Dr.Orhan ÖZBAL

Tamoksifen, pre ve postmenopozal dönemde, östrojen reseptörü pozitif olan meme kanserlerinde adjuvan tedavi amacıyla kullanılan antiöstrojenik etkili bir ajandır. Erken meme kanserli olgularda cerrahi tedavi sonrası adjuvan tedavi için tamoksifen kullanıldığında nüks ve ölüm oranının %20-30 civarında azaldığı bildirilmektedir. Özellikle postmenopozal dönemde koltukaltı lenf düğümü metastazı olan ve östrojen reseptör düzeyi 10 fmol/mg'nin üzerinde bulunan olgularda çok yararlıdır. Bu metastatik olgularda %30 dolayında remisyon sağladığı ileri sürülmektedir.

Tamoksifen, hedef hücrelerdeki östrojen reseptörlerini bloke ederek, östrojenin etkilerini antagonize eder. Buna karşın, az da olsa östrojen benzeri etkisi vardır ve bu nedenle potansiyel agonist sayılmaktadır.<sup>1,2</sup>

Tamoksifen kullanımı sırasında sıcak basması (%15), bulantı (%10) ve kusma gibi yan etkiler görülebilir. Ancak olguların pek azında bu yan etkiler tedaviyi kesecek kadar şiddetlidir. Vajinal kanama (%5'den az), menstürasyon düzensizlikleri, ciltte eritamatoz kızarıklıklar ve çok nadir olarak tromboembolik olaylar gibi yan etkiler de görülebilmektedir.<sup>1</sup> Nadir görülen derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi komplikasyonlar ilacın paradoksal östrojenik etkileri ile ilişkilidir. Tromboemboli riski yüksek ve predispozan faktörleri olan olgularda antiöstrojen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,  
İZMİR

tedavinin kontrendike olduğu ileri sürülmektedir.<sup>3</sup> Adjuvan kemoterapi ile birlikte tamoksifen tedavisi uygulanan olgularda arteriyel ve venöz tromboz riski artmaktadır.<sup>4</sup>

Yapılan araştırmalarda tamoksifenin total plazma kolesterol düzeyini tedavi öncesine göre %15-20 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu azalma, tamoksifen tedavisine başlandıktan sonraki birkaç ay içerisinde ortaya çıkmakta ve tedavi süresince devam etmektedir. Plasma kolesterol değişiklikleri konjuge östrojen alımı ile benzerlik gösterdiğinden, tamoksifenin karaciğere östrojen agonisti etki yaptığı düşünülmektedir. Ancak bunun hangi mekanizma ile meydana geldiği bilinmemektedir.<sup>2,4</sup> Tamoksifen tedavisi gören postmenopozal kadınlarda, östrojen agonisti etki sonucu iskemik kalp hastalığı ve buna bağlı ölümlerin azaldığı belirtilmektedir.<sup>4</sup>

Bu çalışmada tamoksifen tedavisine bağlı, nadir görülen bir tromboembolizm olgusu literatür eşliğinde incelendi.

### VAKA

A.D. 65 yaşında kadın hasta, sol memesinde 3 aydan beri varolan kitle yakınması ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Meme Hastalıkları Polikliniği'ne başvurduğu sonucunda yatırıldı (Protokol No:22688). Preoperatif dönemde yapılan tetkikler sonrası evre

YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Murat KAPKAÇ  
Süvari Cad. No:6/11  
Bornova 35040 İZMİR

IIIa meme kanseri tanısı konan olguya simple mastektomi + aksiller küretaj uygulandı (Mayıs 1994). Postoperatif dönemde radyoterapi ve antiöstrojen (2x10 mg/gün) tedavisi alan olgu, yaklaşık üç ay sonra, akut batın tanısıyla tekrar kliniğimize yatırıldı. Acil şartlarda opere edilen olguda dalak infarktüsü saptanarak splenektomi uygulandı. Postoperatif beşinci günde her iki ayak parmaklarında dolaşım bozukluğu gelişmesi üzerine olguya antiagregan tedavi başlandı. Olgu postoperatif sekizinci gün taburcu edildi. Postop 15. gün karın ağrısı, sol alt ekstremitede ödem ve morarma yakınmaları ile tekrar kliniğimize başvuran olgu klinik izleme alındı. İzlem süresince olgunun karın ağrısı yakınması kaybolurken, ekstremitelerde lezyonları ilerleme gösterdi. Yapılan Doppler ultrasonografisinde sol alt ekstremitede derin ven trombozu saptanarak medikal tedavi uygulandı. Olgu medikal tedavinin onikinci gününde kardiyak yetmezlik sonucu kaybedildi.

## TARTIŞMA

Erken meme kanserli olgularda adjuvan tedavide yaygın olarak kullanılan tamoksifen hastalısız yaşam ve sağkalım üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Tamoksifen yan etkilerinin az olması nedeniyle genellikle iyi tolere edilen bir ajandır. Tamoksifen tedavisi gören ileri evre meme kanserli olgularda tromboemboli riskinin yüksek olduğu bilinmekte, ancak tüm kanserli olgularda tromboz riski arttığından tamoksifenin rolü tam anlaşılamamaktadır.<sup>4</sup> Bir yıldan fazla süreyle tamoksifen tedavisi uygulanan olgularda fibrinojen, antitrombin III ve protein S düzeylerinde azalma ortaya çıkar. Faktör V ve VIII'i inaktive ederek koagülasyonu inhibe eden protein C'nin optimal aktivasyonu için Protein S gerekli bir faktördür. Bu nedenle protein S düzeylerinde meydana gelen bir azalma koagülasyona ve tromboembolik olaylara eğilimin artmasına yol açar.<sup>2,4</sup> Tamoksifen kullanan metastatik meme kanserli kadınların %42'sinde de, antitrombin III aktivitesinin azaldığı bildirilmektedir. Ancak bu azalmanın, %30'un altında ve tromboemboli riski oluşturacak düzeyden uzak olduğu ileri sürülmektedir.<sup>5</sup>

Tamoksifen tedavisi ile bağlantılı olduğu düşünülen tromboembolik olayların, meme kanseri ol-

gularında, artmış trombotik duyarlılığa bağlı olabileceği bildirilmektedir.<sup>5</sup> Adjuvan tamoksifen tedavisi gören erken meme kanseri olgularında, tromboemboli gelişme insidansı herhangi bir nedenle östrojen tedavisi gören hastalara göre daha yüksek bulunmaktadır.<sup>3,5</sup> Bu tromboemboli gelişme riski, ilacın meme kanseri prognozuna olan etkisi gözönünde alındığında ihmal edilecek kadar düşük bir orandadır.<sup>5</sup> Bazı yazarlar tamoksifenin tek başına tromboz yapıcı etkisi olmadığını ileri sürmektedirler.<sup>4</sup> Kemoterapi ile birlikte tamoksifen tedavisi gören premenopozal kadınlarda arteriyel tromboz oranı %1.6, venöz tromboz oranı ise %2.8'dir. Postmenopozal kadınlarda kemoterapi ve tamoksifen tedavisi sırasında venöz tromboz gelişme oranı %8 olup, arteriyel tromboza rastlanılmamıştır. Tamoksifen ve kemoterapinin kombine edilmediği olgularda ise bu oranlar daha düşük düzeydedir.<sup>2</sup> Tromboembolik hastalık öyküsü olan kadınların da tamoksifen tedavisi öncesi dikkatli bir şekilde değerlendirilmeleri gerekmektedir.<sup>3</sup>

Adjuvan tamoksifen tedavisi, lenf düğümü metastazı olmayan meme kanserli olgularda ya da normal kadınlarda, kemopreventif amaçla kullanıldığında düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinde belirgin bir azalmaya yol açmaktadır. Bu bulgular, ilacın östrojen antagonistik aktivitesinden çok, östrojen benzeri etkisine bağlanmaktadır. Elde edilen bilgiler, tamoksifenin kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında tromboemboli riskini arttırdığını desteklemektedir. Nadir olarak görülmesine rağmen, antiöstrojen kullanan hastalarda izlem süresince tromboemboli riski gözönünde tutulmalı, kardiyovasküler hastalık veya venöz tromboz saptandığında detaylı inceleme ve tetkikler yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Sheth SP, Allegra JC: Endocrine therapy of breast cancer. The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases. Ed. Bland KI, Copeland EM, pp:937-947, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1991.
2. Jones AL, Powles TJ: Chemoprevention of breast cancer. Reviews on Endocrine Related Cancer 1993, 43:33-42.
3. Hendrick A: Tamoxifen and Thromboembolism. JAMA 1980, 243(6):514-515.
4. Jones AL, Powles TJ, Treleaven JG, Burman JF, Nicolson MG, Chung HI, Ashley SE: Haemostatic changes and thromboembolic risk during tamoxifen therapy in normal women. Br J Cancer 1992, 66(4): 744-747.
5. Auger MJ, Mackie MJ: Effects of Tamoxifen on Blood Coagulation. Cancer 1988, 61:1316-1319.