

17. John RH, et all: Nicotine vs Placebo Gum in general medical practice, *Jama* 1989, 261: 300-1305.
18. Krco GJ, Gores A, Go VL V: Gastrointestinal regulatory peptides modulate in vitro immun reactions of mouse lymphoid cells, *Clinical Immunology and immunopathology* 1986, 39:308-318.
19. Lawrance WW, Torun N: Mide ve duodenum hastalıkları, Çağdaş Cerrahi, Ed: Akgül H, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1988, (I): 492-532.
20. Moody FG: Stomach and Duodenum-Peptic Ulcer, Principles of Surgery, Ed: Schwartz, SI, 1113-1133, Mc Graw-Hill book Company Singapore, 1985.
21. Mulholland MW, Debas HT: Chronic duodenal and gastric ulcer, *The surgical clinics of North America*, 1987, 67: 489-504.
22. Noyan A: Mide fizyolojisi, Fizyoloji ders kitabı, 563-574, Meteksan ltd., Ankara, 1980.
23. Paul HJ, Charles M: Perforated peptic ulcer, *The surgical clinics of north America*, 1988, 68:315-329.
24. Paykoç Z: Peptik ülser, Temel tedavi Ko: Kınıkoğlu M, Semih ofset matbaacılık, Ankara, 1983, 257-263.
25. Portell RL, Silverstein FE, Gilbert DA, Feld AD: Severe 'P P' gastrointestinal bleeding, *Gastrointestinal Emergencies*, 1981,10:17-26.
26. Richardson CT: Pathogenesis of peptic ulcer, *Cacil Textbook of Medicine*, 1988,1: 692-696,
27. Seymour R: Somatostatin-part one, *The new England JM*, 1983, (309), 1495-1501.
28. Seymour R; Somatostain-part two, *The new England JM* 1983, (309), 1556-1563.
29. Schiller LR: Epidemiology of peptic Ulcer, *Cecil textbook of medicine*, 1988, 696-700.
30. Sodeman WA: Pathophysiology of peptic ulcer, *Sodeman's pathologic physiology*, 801-805, W.B. Saunders Company, 1985.
31. Stalder GA, Kayassech LK: Somatostatin in der gastroenterologischen therapie, *Schweiz. Med. Wschr* 1985,(115), 30-36.
32. Stanley WA, David IS, Diane M, Uurance YC: Effects of aspirin and acetic acid onintracellüler pH in necturus gastric mucosa, *The Am.J. surgery*, 1989,157:66-73.
33. Timothy HB, Gregory W, William, GC, Gerald ML: The alkaline shift in gastric pH after cholecystectomy, *The Am.J.Surgery* 1989, 157: 58-61.
34. Werner S, Ronald AH, Tom RD: Does delayed gastric emptying contribute to gastroesophageal reflux disease, *The Am.J.Surgery* 1989, 157: 74-81.
35. Yılmaz V: Peptik ülserli hastalarda immünolojik değişiklikler. Uzmanlık Tezi: Erciyes Ü.T.F. Merkez kütüphanesi Kayıt No: 89/15, 1989.

Primer Meme Kanserinin Tedavisinde Tamoxifen'in Yeri

*Prof. Dr. Yaşar YEŞİLKA YA **

*Doç. Dr. Nihal BENGİSU**

*Dr. Mustafa ŞAHİN**

*Dr. Recep HARMANDA **

Meme kanseri kadınlarda %26'lık bir oranla kanser sıklığı açısından birinci sırada yer almaktadır (8). Günümüzde meme kanserinde kuralı bir tedavi sonucu elde edilmesi söz konusu değildir. Ancak sureyi mümkün olduğu kadar uzatmak ve hayat standardını yüksek seviyede tutmak amaçlanmaktadır (6,10). Bugün meme kanserinin tedavisinde cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi, hormonal tedavi ve immunoterapi değişik biçimlerde kombine edilmektedir (7). Hormonal tedavide önceleri öofereklemi daha sık uygulanmakla birlikte bugün bu uygulamanın yerini giderek tamoxifen almaktadır (6).

Tamoxifen'in Farmakolojik Özellikleri

Tamoxifen, trifenil etilen'in transgeometrik bir izomeridir. İlk olarak 1966 yılında Harper tarafından anti-östrojenik bir madde olarak bulunmuştur. İnsanlarda ve hayvanlarda antiöstrojenik etkisinin yanısıra kısmi bir agonistik etkisinin olduğu da gösterilmiştir. Tamoxifen antiöstrojenik etkisini Estrojen Reseptörlerine (ER) bağlanarak kompetitif inhibisyonla göstermektedir (9,20).

Tamoxifenin yarılanma süresi 7 gün olup, insan organizmasında yıkıldığı zaman ortaya çıkan metabolitleri de antiöstrojenik etkiye sahiptirler. Bu metabolitlerde N-Desmetiltamoxifen (metabolit X)'in yarı ömrü 14 gün olup tamoxifenle aynı affiniteyi göstermektedir. 4-Hidroksitamoxifen (metabolit B) az oluşan bir metabolit olmakla birlikte ER affinitesi ve bu nedenle antitumor etkisi invitro şartlar-

da tamoxifenden 100 kat daha fazladır (9,20). İn vivo etkisi tam olarak bilinmeyen 4-hidroksitamoxifenin yarılanma ömrünün ve böylece aktivasyon süresinin tamoxifenden daha kısa olduğu bildirilmektedir (20).

Tamoxifenin diğer metabolitlerinin (metabolit Y, Z, E ve D) antiöstrojenik ve antitumor etkileri oldukça zayıf olup bu etkiler ancak yüksek dozlarda elde edilebilmektedirler (20).

Tamoxifen ve metabolitleri hipotalamus-seviyesinde karmaşık bir etki mekanizmasıyla serum ESH ve Prolaktin seviyelerini önemli ölçüde düşürmektedir. Ayrıca bilinmeyen bir etki ile kadınlarda uterus kitlesinin küçülmesine yol açmaktadır (20). Tamoxifen ve metabolitlerinin meme kanserindeki etkileri, bu maddelerin tümör hücrelerinde ER'lerine bağlanarak m-RNA sentezini bozmakla ve bu yolla östrodiol'ün spesifik protein sentezini azaltmasıyla açıklanmaktadır (20). Böylece tamoxifen hücre siklusunun G₁ fazında, kısmen de G₁ fazında etki ederek hücre proliferasyonunu azaltmakta ve tümörosidal ve/veya tümöroslatik etki göstermektedir (3,9,11,13,20).

Son çalışmalarda tamoxifenin, hücre membranında bulunan Transforming Growth Factor (TGF) ve Epidermal Growth Factor (EGF) sentezini azalttığı gösterilmiştir. Bu iki faktörün (TCİF, EGF) daha çok ER'ü pozitif olan hücrelerde bulunduğu hücre proliferasyonunu artırdığı bildirilmektedir (20). Moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda östrodiol ve tamoxifen reseptörlerinde yapısal ve fonksiyonel farklılıklar olduğu ortaya konulmuştur. ER'ü negatif olan meme kanserli has-

laların %10-15'lik bir kısmında tamoxifenin etkili olduğu gözününe alınarak, Tamoxifenin ER'ü dışında başka bir yolla da etki gösterebileceği düşünülmekte ve bu konuda yoğun çalışmalar yapılmaktadır (20).

Oral yolla sitrat tuzları halinde alınabilen tamoxifen 20 mg/günlük dozla 3-4 haftada etkin plazma konsantrasyonu sağlamaktadır. Plazma konsantrasyonu ve klinik cevap arasındaki ilişki hususunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (20). Tamoxifen % 99 oranında proteinlere özellikle albumine bağlanmaktadır. Hayvan çalışmalarında meme dokusu, uterus, karaciğer, böbrek, akciğer ve pankreas bezinde kandan daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir (20).

İnsanlarda tamoxifen büyük oranda, karaciğerde P 450 enzim sistemiyle yıkılmaktadır. Önemsiz miktarlarda idrar, safra ve diğer sekresyonlarda yıkılmadan atılmaktadır. Hayvanlarda P 450 enzim sistemi olmadığı için deneysel çalışmalarla elde edilen sonuçlar klinik sonuçlardan daha iyi olarak gözlenmektedir (9,20,23).

Meme Kanserinin Hormonal Tedavisinde Tamoxifen'in Yeri

Hormonal tedavi meme kanserinde kür elde edemez, ancak surveyi uzatır ve hayat standardını artırır (6).

Meme dokusunun gelişmesi ve büyümesinde estrogen ve progesteron başta olmak üzere multihormonal bir etkileşim söz konusudur (2,12). Meme hastalıklarının gelişmesinde de hormonal etkinin olduğuna inanılmaktadır (12). Meme kanserlerinin yaklaşık 1/3'ünün sebebinin estrogen hormonu olduğu gösterilmiştir (12). Hormonal etkiyi belirlemek ve uygulanacak tedaviyi düzenleyebilmek için çeşitli hormon reseptörlerinden yararlanılmaktadır. Estrogen, Androjen (AR), ve Progesteron (PR) reseptörleri en çok incelenen hormonlardır. ER'ine 1970 yılından beri bakılmaktadır (17,18).

Yapılan çalışmalarda ER ve AR'leri biyopsi materyali alındıktan 30 dakika sonra hızla azaldıkları için, daha uzun süreli bir gecikme, meme ve tümör dokusunun hormonal etkilenimi açısından yanıltıcı sonuçlar vermektedir. PR'ünc 30 dakika içinde bakılması gerekmektedir. Gecikmenin söz konusu olduğu durumlarda PR'ü daha doğru sonuç vermektedir.

Bir gram meme dokusunda 10 femtomol ve üzerinde ER varlığında ER'ü pozitif kabul edilmekle, 3 femtomol ve altında ER'ü negatif kabul edilmektedir. Aradaki değerler ise sınır vaka olarak değerlendirilmektedirler (17).

ER'leri meme kanserli hastaların surveyilerinin değerlendirilmesinde bir kriter olarak ele alınmış ve yapılan ilk çalışmalarda ER pozitifliğinin surveyin uzun olacağını, adjuvan tedaviye daha iyi sonuç alınacağını ortaya koyduğu savunulmuştur (3). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarla ortaya çıkan sonuçlar survey ile ER arasında bir ilişki olmadığını göstermektedirler (3,14). Bu sonuçların ER pozitif olan hastaların tamoxifen tedavisine cevap verip-vermeyeceği hususunda bir kriter teşkil etmeyeceği, aksine ER pozitif olan hastaların tamoxifen tedavisine daha iyi cevap verdiği bildirilmektedir (4,5,6,10,14).

ER pozitifliği yaşın ilerlemesi ve postmenopozal dönemde artmaktadır. ER pozitif olan yaşlı hastaların kilolu, genç hastaların ise ince ve narin yapıları oldukları dikkati çekmektedir. Nulliparitenin de ER pozitifliğini artırdığı bildirilmektedir (12,17).

Tamoxifenin Klinik Kullanımı

İlk defa antiinfeerlilile ilacı olarak klinikte kullanılmaya başlanan tamoxifen, 1985 yılından itibaren özellikle meme kanseri olmak üzere endokrin sistem kanserlerinde hormonal tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır. Meme kanserinin hormonal tedavisinde tamoxifenin etkisi ile ilgili yoğun araştırmalar yapılmakta ve bu konudaki bilgileri artmaktadır (3,4,5,6,9,10,11,12).

Primer meme kanserinin tedavisinde tamoxifen çeşitli tedavi yöntemleri ile kombine olarak kullanılabilir gibi tek başına bir tedavi ajanı olarakta kullanılabilir (8,16). Tamoxifen 20-120 mg/gün fraksiyone dozlar halinde kullanılabilir birlikte en sık 40 mg/gün olarak kullanılmaktadır. Gün 20 mg alındığı zaman 6 haftada remisyon başlarken, 120 mg alındığı zaman remisyon 3 haftada başlamaktadır. Çeşitli yayınlarda tamoxifene 2 ile 5 yıl devam edilmesi gerektiği bildirilmektedir (4,6,10,11).

Cerrahi tedavi sonrasında tamoxifen kullanımı: Herhangi bir cerrahi girişimi müteakiben, Tamoxifen meme kanserinin adjuvan tedavisinde tek başına kullanılabilir (20). Tamoxifen tek başına kullanıldığı zaman hem nüksü önlemekte hem

de özellikle yaşlı hastalarda surveyi uzatmaktadır (16,21). Yapılan çeşitli çalışmalarda, seçilmemiş hasta gruplarda %30 remisyona elde edilirken ER'ü pozitif olan hastalarda elde edilen remisyona oranı %73.8-%80 oranında olduğu bildirilmektedir (17,18, 21,22).

Tümörün rezeke edilmesinden sonra, Tamoxifen kemoterapi ile kombine edildiği zaman, kemoterapi ve tamoxifenin ayrı ayrı kullanıldığında ortaya çıkan sonuçlardan daha iyi bir sonuç elde edilmektedir (16,22). kemoterapi ve tamoxifen kombinasyonunda, seçilmemiş hastalarda %50 oranında remisyona elde edildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (22). Benzer şekilde bir başka çalışmada cerrahi rezeksiyona ilaveten tamoxifen ile kemoterapinin kombine edildiği bir hasta grubunda, 7 yıllık takipte hastaların %70'inde nüks olmadığı gözlenmiştir (9).

Cerrahi tedaviden sonra tamoxifen, Radyoterapi ile kombine edildiği zaman regresyon hızı artmakta ve tek başına radyoterapi ile elde edilen sonuçtan daha iyi bir sonuç elde edilmektedir (16,24).

Tamoxifen, Radyoterapi ve Kemoterapi ile üçlü kombinasyon halinde kullanıldığı zaman diğer ikili kombinasyonlardan daha iyi bir sonuç alınmasını sağlamaktadır (16). Bu kombinasyonlarla elde edilen sonuçlar ER pozitif olan hastalarda, ER negatif olan hastalardan daha başarılı bulunmuşlardır (17,21). ER'ü pozitif olan hastalarda daha başarılı sonuçlar alınması tamoxifenin ER'üne bağlanarak etki etmesiyle açıklanmaktadır (20).

Axiller ve bölgesel lenf nodu varlığı ve uzak metastaz olup olmaması Radyoterapi ve Kemoterapinin seçiminde önemli kriterler olmakla birlikte tamoxifenin bu tedavi yöntemleriyle kombine edilmesinde ne derece geçerli oldukları hakkında henüz kesin bir karara varılamamıştır (20). Buna rağmen ABD kanser enstitüsü tamoxifeni postmenapozal meme kanserli ve axiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda adjuvan tedavi ajanı olarak kabul etmiştir (21).

Cerrahi tedavi uygulanmayan hastalarda tamoxifenin tekbaşına kullanımı: Primer meme kanserinin tedavisinde, Tamoxifenin tekbaşına kullanılabilmesi ileri sürülmüştür (20). Cerrahi tedaviyi

reddeden ve yaş ortalaması 82 olan hasta grubunda yapılan bir çalışmada, tekbaşına tamoxifenle %63.3 oranında regresyon sağlandığı bildirilmiştir (21). Yaşlı hastalarda herhangi bir cerrahi girişim yapılmaksızın tamoxifen ve kemoterapi kombinasyonunun iyi sonuçlar verdiği, en azından hastalığın ilerlemesinin ve yayılmasının durdurulabileceği belirtilmektedir (20).

Tamoxifenin Diğer Hastalıklardaki Kullanımı

Meme kanseri dışında ter bezi kanseri, melanoma, prostat kanseri, endometrit ve böbrek malignitelerinde, ER'nün pozitif olduğu hastalarda tamoxifenin etkili olduğu bildirilmektedir (15). Ayrıca meme'nin benign hastalıklarında ve özellikle fibrokistik hastalıkta tamoxifen ile başarılı sonuçlar alınmaktadır (20). Fibrokistik hastalıkta düşük dozda tamoxifen ile kısa sürede semptomlar kaybolmakta ve hastanın ağrı şikayetleri giderilmektedir (20).

Tamoxifen immün sistem üzerinde immün regülasyon etkisiyle kanser tedavisinde yardımcı olmaktadır. Bu etkiyi doğal öldürücü lenfositlerin proliferasyonunu artırarak ve hücre stabilizasyonunu sağlayarak yapmaktadır (21).

Tamoxifen'in Yan Etkileri

Tamoxifenin önemli ve tedaviyi kestirecek derecede ciddi bir yan etkisi bulunmamaktadır. Hastaların %10-15'inde ılımlı bir trombositopeni ve lökopeni yapar. Vajinal akıntı ve kanamayı minimal düzeylerde artırabilmektedir. Ayrıca baş ağrısı ve vücutta su tutulumuna bağlı olarak kilo artışına neden olabileceği bildirilmektedir (21). Sıcak basması ve bulantı, kusma, ishal, kabızlık gibi bazı gastrointestinal sistem semptomlarına neden olabilmektedir. Bu etkilerin hepsi tamoxifenin antiöstrojenik etkisiyle ilişkili olup genellikle premenapozal devrede ortaya çıkmaktadırlar (20). Arteriyel ve venöz trombus ile pulmoner emboli vakaları da bildirilmiştir. Ayrıca önemsiz derecelerde merkezi sinir sistemine ait yakınmalara da neden olabilmektedir (20).

SONUÇ

Meme kanserinin tedavisinde cerrahinin sınırları giderek küçülmektedir (19). Mastektomiden sonra ameliyat yüzeyinden alınan spesmen-

lerde yapılan incelemelerde hastaların %43'ünde rezidü tümör hücresi bulunmuştur (24). Bu durumlar gözönüne alındığı takdirde/ cerrahi tedaviye ilaveten diğer tedavi yöntemlerinin çeşitli kombinasyonlar halinde kullanılması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Tamoxifen bu ajanlardan birisi olup seçilmiş hasta gruplarında oldukça iyi sonuçlar elde edilmektedir. Erken meme kanserinin pos-

tooperatif devresinde tamoxifen kullanıldığında hastalıklı süre uzamakta ve 5 yıllık mortalité oranlarında da önemli düşüş olmaktadır. Postmenapozal dönemde tamoxifenin en önemli adjuvan tedavi ajanı olduğu kabul edilmektedir (20). Ayrıca kullanım kolaylığı ve oldukça iyi bir şekilde tolere edilebilmesi diğer adjuvan yöntemlere olan üstünlükleridir (20).

KAYNAKLAR

1. Alan G, Wile Philip J. Disaia: Hormones and Breast Cancer. The Am. J.Surgery. 1989,157:438442.
2. Avina M, Ruder et all: Östrogene and progesterone receptors in Breast cancer Patients. Cancer 1989, 64:196-202.
3. Baum M: Selection for Endocrine treatment. Reviews on Endocrine Related Cancer. 1985,16: 9-12.
4. Blarney RW: Primary Treatment of the advanced diseases. Reviews on Endocrine Related Cancer. 1985,16: 33-38.
5. Biadbeer JW: Treatment of primary breast cancer in the elderly with nolovodex alone. Reviews on endocrine Related Cancer. 1985,16:39-42.
6. Burn I: Primary Endocrine Therapy of advanced local Breast cancer. Reviews on Endocrine Related Cancer. 1985,16:5-8.
7. Carmak EH, et all: Principles of surgical oncology. Essantials of Surgery: Ed: David C. Sabiston. 268-287, W.B.Saunders Compan, 1987.
8. Copeland EM, Bland KI: The Breast. Assentials of Surgery: Ed: David C.Sabison. 268-326, W.B.Saunders Company, 1987.
9. Crag V. Jordan: Long-term Nolvodexas adjuvant therapy in mammary carcinoma. Reviews on Endocrine Related Cancer. 1985,21:11-15.
10. Forrest ADM: Tamoxifen Comes to age: Leeding article. BrJ.Surg. 1989,76:325-326.
11. Furr BJA: Future Drug Treatments for Hormone Responsive Cancers. Reviews on Endocrine Related Cancer. 1985,16:19-24,
12. George WD et all: Endocrine Studies in Breast Disease. Reviews on Endocrine Related Cancer. 1985,16:13-17.
13. Hadorn E, Wehner R: Genetik und Cytologic Allgemeine Zoologie. 1978,17-104.
14. Hope SM, James LH: Influence of Estrojen Receptors on survival and recurrences in patients with breast cancer without lymph node metastases. Arch. Surg. 1989, 124:377-380.
15. Kası S, Sridhar et all: Response of ecrine adenocarcinoma to Tamoxifen. Cancer. 1989,64:366-374.
16. Lars BR: Radiotherapy, Chemotherapy and Tamoxifen as adjuncts to surgery in early Breast cancer. A summary of three randomized trials. J.Radiation oncology. 1989, 16:629-639.
17. Lee ME, et all: Correlation of Estrogen, Progesterone and Androgenes Receptors in Breast Cancer. The AmJ.Surgery. 1989, 157:577-581.
18. Lee ME et all: I.ability of steroid hormone receptors following devascularization of Br east Tumors. Arch. Surg. 1989,124:39-42.
19. Maguire P: Towards the psychological case for more conservative treatment. Reviews on Endocrine Related cancer. 1985,16:27-31.
20. Micaela MT, et all: Tamoxifen-A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic propoities and Therapeutic use. Drugs. 1989,37:451-490.
21. Richard GM, Roger SF: Tamoxifen as an alternative to surgical resection for selected Geriatric patients with primary breast cancer. Arch. Surg. 1989,124:548-551.
22. Stoll BA: Prospects for the future. Reviews on Endocrine Related Cancer. 1985,16:43-46.
23. Telefoncu A: Solunum zinciri ve Fotosentez. Tıp ve Fen Bilimciler için Biyokimya. 307-330, Samet Matbaası, 1988.
24. Thomas GF, et all: Implication of accurate pathologic Margins in the treatment of primary Breast Cancer. Arch. Surg. 1989,124:37-38.