

## Meme Kanseri Olan Hastalarda Yapılan Endometrial Örnekleme Sonrası Elde Edilen Histopatolojik Sonuçlar: 5 Yıllık Deneyim

The Histopathological Results of Endometrial Samples Taken From Breast Cancer Patients: A Five-Year Experience

Tünay Efetürk<sup>1</sup>, Mehmet Fırat Mutlu<sup>2</sup>, Mehmet Anıl Onan<sup>2</sup>, Haldun Güner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Çorum, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Meme Kanseri tanısı konulmuş hastalarda çeşitli endikasyonlarla yapılan endometrial örneklemelerin histopatolojik sonuçlarının dağılımını değerlendirmek ve bu sonuçların ultrasonla ölçülen endometrial kalınlıkla korelasyonunu saptamak.

**Yöntemler:** Gazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, meme kanseri tanısıyla takip edilen hastaların endometrial örnekleme sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye dahil edilen hastalar daha önce tamoksifen kullanan ve kullanmayan, semptomatik olan ve olmayan (anormal uterin kanaması olan), ayrıca menopozal olan ve olmayan olmak üzere sınıflandırılmıştır. Örnekleme öncesi ultrasonografi bulguları kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Meme kanserli 106 hastanın %71.7'si örnekleme sırasında tamoksifen kullanmaktaydı. Tamoksifen kullanan ve kullanmayan hastaların endometrial histopatolojik sonuçları ve endometrial kalınlık ölçüsü arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tamoksifen kullanıcılarında düşük sensitivite ve spesifiteye rağmen endometrial kalınlık eşik değeri 9,45mm olarak saptanmıştır. Premenopozal ve postmenopozal hastaların endometrial kalınlık ve histopatolojik sonuçları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** Endometrium kanseri açısından ek bir risk faktörü bulunmadığı sürece, takipte meme kanseri olan veya tamoksifen kullanan hastaların yıllık rutin kontrollere dahil edilmesi ve semptomatik olmaları halinde endometrial örnekleme yapılması önerilmektedir. Endometrial kalınlık eşik değerinin duyarlılığının düşük olması nedeniyle, örnekleme endikasyonu salt ultrasonografi bulgularıyla konulmamalıdır. Meme kanseriyle eşlik eden endometrium kanseri açısından klinisyenin duyarlı olması ve tamoksifenin 5 yıldan fazla kullanılmaması önerilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Endometrial Örnekleme, meme kanseri, tamoksifen

**Geliş Tarihi:** 7.12.2012

**Kabul Tarihi:** 30.03.2013

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the histopatologic results of endometrial samples taken from patients with known breast cancer. A correlation between different pathologic results and ultrasonographically measured endometrial stripe thickness was sought.

**Methods:** Patients with breast cancer applying to Gazi University Hospital and had undergone endometrial sampling for various indications were included and their histopatological results were retrospectively analyzed. Patients were categorized into subgroups according to use of tamoxifen, being symptomatic or not (i.e. abnormal bleeding) and their menopausal status. In all cases the patients' endometrial thickness was ultrasonographically measured and noted prior sampling.

**Results:** Out of 106 patients with prior diagnosis of breast cancer, 71.7% were receiving tamoxifen adjuvant therapy at the time of sampling. There was insignificant difference between histopathological results and endometrial thickness between patients using tamoxifen and those not. Despite low sensitivity and specificity a cut-off endometrial thickness value of 9.45mm was reached in tamoxifen users. The difference between endometrial thickness and histopathological results in the premenopausal and postmenopausal groups was not significant.

**Conclusion:** Given that a patient with breast cancer has no other risk factors for endometrial cancer, they should be followed up on a routine annual basis and be informed to apply to a hospital in the event of abnormal uterine bleeding. In such a case endometrial sampling should be undertaken. Since endometrial thickness has a low sensitivity in predicting negative histopathological results, it should not be used the sole indication for endometrial sampling. Physicians should be familiar with endometrial pathologies coinciding breast cancer and should not allow extended use of tamoxifen for over 5 years.

**Key Words:** Endometrial Sampling, breast cancer, tamoxifen

**Received:** 7.11.2012

**Accepted:** 30.03.2013

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Tünay Efetürk, Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Çorum, Türkiye, Tel.0 312 2120461

E-posta: efeturktunay@yahoo.com

©Telif Hakkı 2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2013.04>

## GİRİŞ

Kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanserine gelişmiş ülkelerde yaklaşık her 8 kadından 1'inde hayat boyunca rastlanmaktadır (1). Bununla birlikte primer meme kanser olan bir hastada, meme kanseri olmayan birisine göre ikinci kez kansere yakalanma ihtimali %25'den daha fazladır. Bunların içinde ise en sık rastlanılan endometrial kanserdir (2,3).

Meme kanseri tanısı almış olgularda, gerek nulliparite, obezite gibi ortak risk faktörlerinin varlığı, gerek tedavide adjuvan olarak kullanılan tamoksifenin etkisi ile gerekse de bazı çalışmalarda gösterilen ve temelde meme kanserini artıran BRCA-1 mutasyon taşıyıcılarında endometrium kaynaklı kanser gelişiminde rol oynayabilmesi nedeniyle endometrium kaynaklı kanserlerin sıklığının arttığı düşünülmektedir.

Meme kanser hücrelerinde estrogen reseptörü bulunabilmektedir. Bu nedenle selektif estrogen-reseptör modulatorü (SERM) olan tamoksifen, meme dokusu üzerine olan anti estrogenik etkilerinden dolayı kullanılmaktadır. Estrogen reseptör pozitifliği olan meme kanserlerinde tamoksifen kullanımı yıllık nüks oranını 41% oranında, yıllık ölüm oranını da 34% oranında azaltmakta olduğu bilinmektedir (4). Tamoksifen reseptör düzeyinde kompetitif antagonizm göstererek meme kanser ilerlemesini engellerken iskelet sistemi, vajen, uterus, lipid metabolizması üzerine olan parsiyel agonistik etkisi bulunmaktadır. Uterus üzerine olan estrogenik etkileri endometrial polip, myoma uteri, endometrial hiperplazi ve endometrial kanser sıklığında artışa neden olmaktadır (5,6,7).

Çalışmamızdaki amaç kliniğimizde meme kanserini tanıyan başvuran ve endometrial örnekleme endikasyonu konan hastaların histopatolojik sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesinden elde edilen bulguların literatür eşliğinde sunarak 5 yıllık deneyimimizi paylaşmaktır.

## YÖNTEM

Bu çalışmada Mayıs 2006- Mayıs 2011 yılları arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine meme kanserini tanıyan başvuran ve endometrial örnekleme endikasyonu konan hastaların retrospektif analizi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri hastanemizin bilgi- kayıt işlemcisi AVICENNA, hastaların bireysel kayıtlı dosyaları ve hastalarla birebir özel telefon görüşmeleriyle sağlanmıştır. Belirlenen tarihler arasında toplam 106 meme kanserini tanıyan hastanın bilgilerine ulaşılabilmektedir.

Hastaların obstetrik bilgisi kaydedildikten sonra, menopozal statüsü, cerrahi ve medikal özgeçmiş, transvajinal ultrasonografik (TvUSG) endometrium kalınlıkları, yapılan örnekleme tipi (D&C, Pipelle, Karman kanülü ile aspirasyon küretaj, histeroskopik biyopsi ± küretaj ve fraksiyone küretaj), patoloji tarafından raporlanan histopatolojik tanı ve örneklemeden sonra yapılan tedavi veya takip süresi hakkında bilgiler not edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara yapılan TvUSG premenapozal dönemde olanlarda menstrual siklusun proliferatif fazında kaydedilmiştir. Hastaların tümünde TvUSG ölçümü örnekleme uygulamasından önce yapılmıştır.

Anormal uterin kanama şikayetiyle başvuran hastalarla ilgili olarak, hasta aynı kanama atağı sırasında birden fazla kere örneklenmişse, en kötü patolojik sonuç çalışmaya dahil edilmiştir.

Yetersiz numune nedeniyle birden fazla kez örneklenen hastalarda, tekrarlanıp histopatolojik dokunun elde edildiği patoloji sonucu kaydedilmiştir. Aynı başvuru sırasında birden fazla kez örneklenmiş ve yine de patoloji bölümümüzce yetersiz numune veya kan, mukus ve fibrinden ibaret örnek olarak yorumlanan spesimenler, son haliyle kabul edilmiştir.

Analiz kolaylığı açısından anormal vajinal kanamayla başvuranlar 'septomatik' grupta değerlendirilirken, olmayanlar 'aseptomatik' grupta toplanmıştır. Aseptomatik gruptaki hastaların endometrial örnekleme endikasyonları farklı bireyler tarafından konulduğundan, spesifik bir endometrium kalınlık değeri belirlenmemiştir. Ultrasonografi raporları incelendiğinde, 5mm üzerinde ölçülen bir endometrial kalınlık (menopozal hastalar için), morfolojik düzensizlik, heterojen görünüm veya ultrasonografiyle belirlenen polipoid lezyonlar endikasyonu oluşturduğu izlenmiştir.

Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilen spesimenler farklı kişiler tarafından yorumlanmıştır. Endometrial hiperplazi olguları 1994 WHO sınıflama sistemine göre değerlendirilmiştir.

Histolojik incelemeler öncelikle, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nın onayladığı sonuçlara göre kaydedilmiştir. Daha sonra benign, polip, basit atipisiz hiperplazi, kompleks atipisiz hiperplazi, basit atipili hiperplazi, kompleks atipili hiperplazi, endometrium kanserini ve yetersiz numune olarak sınıflandırılmıştır. Örneğin, proliferatif, sekretuar, desidualizasyon gösteren ileri derecede sekretuar gibi histolojik sonuçlar benign kategorisinde toplanmıştır.

Elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerden frekans, ortalama (+ standart sapma, SD), median (maximum ve minimum belirtilmiştir) ve yüzde dağılım çalışılmıştır. Parametrik verilerin incelenmesinde Bağımsız T-Testi kullanılırken, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

2006-2011 yılları kliniğimizde yapılan endometrial örnekleme sonuçlarının 3086'sının verilerine ulaşılmıştır. Bu yapılan hastaların %6.4'ünde (n=106) meme kanserini tanıyan hastalar bulunmaktadır. Meme kanserini tanıyan olup endometrial örnekleme yapılan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de belirtilmektedir.

Hastaların %78.3 (n= 83) menopozal , %21.7 (n= 23) ise premenopozal olarak bulunmuştur. Meme kanserini tanıyan konulan hastaların %71.7'si (n=76) örnekleme yapıldığı dönemde tamoksifen kullanılmaktaydı. Çalışmamızda bulunan ve tamoksifen kullanan hastalardan hiçbirinde tamoksifen kullanım süresi 5 yılı geçmemektedir.

Hastaların % 54.7'si (n= 58) asemptomatik olup, yıllık rutin kontrol sırasında transvajinal USG'de (Tv USG) anormal endometrial görünüm veya kalınlık nedeniyle örneklenmiştir. Kullanılan örnekleme yöntemleri ve histopatolojik sonuçlar Tablo 2'de belirtilmektedir.

**Tablo 1.** Meme Kanseri Tanısı Olan ve Endometrial Örnekleme Yapılan Hastaların Demografik Özellikleri.

	Ortalama ± SD	Median (min-maks)
Yaş (yıl)	50.5 ± 9.2	-
Gravida	-	3 (0-9)
Parite	-	2 (0-8)
Endometrial kalınlık (mm)	10.02±4.6	-
Menopoz (varsa) süresi (yıl)	5.83±7.6	-

Meme kanseri grubunda, patologlar tarafından 'kan ve fibrinden ibaret materyal' olarak raporlanan ve yetersiz spesimen olarak nitelendirilen örneklem materyallerinin tümü tamoksifen kullanan gruba aittir.

Meme kanseri tanısıyla takip edilen hastalar arasında asemptomatik olanların TvUSG ile endometrial kalınlık ölçümü ortalama 10.9mm ( $\pm$  4.9 SD), semptomatik olanlarda ise 8.9mm ( $\pm$  3.9 SD) idi. Her iki grupta endometrial kalınlıkları bakımından anlamlı fark saptanmıştır (bağımsız örneklem t testi,  $p=0.029$ ).

Meme kanserinin tedavisinde tamoksifen kullanan ve kullanmayanlar arasındaki endometrial kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında; tamoksifen kullanan hastaların endometrial kalınlık ölçüsü 10.4  $\pm$  4.8 mm iken, kullanmayanlarda endometrial kalınlık 9.1  $\pm$  4.1 mm olarak izlenmektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (bağımsız örneklem t testi,  $p=0.23$ ; CI:0.78-3.16).

Tamoksifen kullanan 76 hasta semptomlarına göre karşılaştırıldıklarında, 46 (%65) hastada anormal uterin kanama paternine rastlanmamış ve asemptomatik olduğu izlenmiştir. Bu grup yalnızca ultrasonografik bulguları doğrultusunda örneklenmiştir. Asemptomatik ve semptomatik tamoksifen kullanıcılarının endometrial kalınlıkları karşılaştırıldığında, asemptomatik grubun endometriumunun anlamlı düzeyde daha kalın olduğu izlenmiştir (bağımsız örneklem T testi,  $p=0.015$ ) (Tablo 3).

**Tablo 2.** Meme Kanseri Olan Hastalarda Yapılan Endometrial Örneklem İşlemleri ve Elde Edilen Histolojik Sonuçların Dağılımı.

İşlem	N (Hasta Sayısı)	%
D&C	36	34
Karman	5	4.7
Pipelle	36	34
Fraksiyone Küretaj	23	21.7
Histeroskopik Biyopsi	6	5.6
Patoloji		
Benign	65	61.3
Polip	32	30.2
Basit Atipisiz Hiperplazi	1	0.9
Kompleks Atipisiz Hiperplazi	1	0.9
Endometrial Karsinom	2	1.8
Yetersiz Numune (kan/mukus/fibrin)	5	4.7

## TARTIŞMA

Meme ve endometrial kanser kadınlarda en sık görülen kanserlerdir. Literatürde meme kanseri tanısı almış hastalarda endometrial kanser sıklığının arttığı, bu artışın daha çok endometrial skuamöz hücreli karsinom (ESHK) sıklığındaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir. Tek merkezli yapılan bir çalışmada ESHK tanısı almışların 12% sinde meme kanser öyküsü olduğu (8), benzer başka bir çalışma da ESHK tanısı alanlarda 10%' unda meme kanseri hikayesi olduğunu ve meme kanseri olanlarda endometrial skuamöz hücreli kanserin endometroid tip endometrial kanserden 2.6 kat daha fazla izlendiğini gösterilmiştir (9). Meme kanseri olan olgularda özellikle yüksek dereceli endometrial kanserlerin tamoksifenden bağımsız olarak arttığı bildirilmiştir (10).

Meme kanseri ile endometrial karsinom arasında risk faktörleri açısından benzerlik olması (örneğin nulliparite, obezite) meme kanserilerde artmış endometrium kanser insidansını açıklayan nedenlerden olabilir. Literatürde meme kanseri ile olan ilişkisi kesinleşmiş olan BRCA-1 gen mutasyonunun, endometrial karsinom gelişiminde rol oynayıp oynamadığı konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Levine ve ark, 199 endometrial kanser tanısı olan hastada BRCA-1 mutasyonunu inceleyerek toplumdaki sıklık ile karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark bulamamışlar ve BRCA-1 mutasyonu olanlarda endometrium kanser riskinin artmadığı sonucuna ulaşmışlardır (11). Bunun tam tersine Thompson ve ark. BRCA-1 mutasyon taşıyıcıları olanlarda endometrial kaynaklı kanserlerin arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada meme kanseri olamaması ve dolayısıyla tamoksifen tedavi almamasına rağmen BRCA 1 mutasyon taşıyıcılarında artmış endometrial kanser oranı, meme kanserindeki endometrial kanser artış oranının tek mekanizmasının tamoksifen kullanımı olmadığını düşündürmektedir (12).

Tamoksifen kullanan 76 hastanın 13 tanesi premenopozal, 63 tanesi menopozal yaş döneminde idi. Tamoksifen kullanıcılarının menopozal statüye göre histopatolojik dağılımları incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı izlenmiştir. Tamoksifen kullanan menopozal gruptaki endometrial poliplerin tümü benign idi. Bu grupta bir olguda kompleks atipisiz hiperplazi izlenmiştir. Premenopozal dönemde tamoksifen kullananlarda endometrial örneklem sonucunda 5 adet benign lezyon, 8 adet polip tespit edildi. Tanı anında tamoksifen kullandığını bildiren hastaların pre/postmenopozal statülerine göre, histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4'de görülmektedir.

Yapılan endometrial örneklem sonucunda endometrial karsinom tanısı alan her iki kişi, örneklem anında tamoksifen kullanmayan, postmenopozal gruptaydı. Endometrium kanseri tanısı konan hastalar daha önce tamoksifen kullanmış, ancak yapılan örneklemeden ne kadar süre önce tedavilerinin kesildiği öğrenilememiştir. Bu hastalardan biri asemptomatik olup, sadece endometrial kalınlık artışı üzerine yapılan örneklem neticesine göre tanı almış olup, diğer hasta ise postmenopozal kanama şikayetiyle başvuran bir hastaydı. Tamoksifen grubunda asemptomatik olup, artmış endometrial kalınlık olması üzerine endometrial örneklem yapılan bir hasta kompleks atipisiz hiperplazi tanısı almıştır. Bu üç hastanın sonradan yapılan histerektomi materyallerinin histopatolojisi incelendiğinde malignite şüphesinin kesinleştiği izlenmiştir. Anormal endometrial örneklem sonuçları alan hastaların demografik verileri Tablo 5'de sunulmuştur.

**Tablo 3.** Asemptomatik/Semptomatik Tamoksifen Kullanıcılarının Endometrial Kalınlık ve Histopatolojik Tanılarının Karşılaştırması.

	Anormal Kanama (+) n=30	Uterine Anormal Kanama (-) n=46	Uterine	p değeri
Endometrial Kalınlık (mm)	8.7 $\pm$ 3.3	11.4 $\pm$ 5.3		0.015
Histopatolojik Tanı				
Benign				
Endometrial Polip	%63 (19)	%59 (27)		NS
Endometrial hiperplazi	%37 (11)	%28 (13)		NS
Yetersiz numune	%0 (0)	%2 (1)		NS
	%0 (0)	%11 (5)		NS

\*NS; Anlamlı farklılık saptanmamıştır

Çalışmamızda meme kanseri tanısıyla takip edilen ve endometrial karsinoma rastlanan iki hasta saptanmıştır (2/106). Her ikisinin aile öyküsünde meme kanseri veya endometrium kanseri olmamakla birlikte, daha önce tamoksifen tedavisini kullanmış ve örneklem sırasında tamoksifen kullanmayan menopozal hastalardı (tamoksifen adjuvan tedavisinin ne kadar süreye kullanıldığı ve endometrial karsinom tanısından ne kadar süre önce kesildiği bilinmemektedir). Bu hastalarda tamoksifen kullanımından evvel, kliniğimizde alınmış bir endometrial biyopsi bulunmadığından, endometrial karsinomun adjuvan tedaviden önce olup olmadığı, tamoksifenle ilişkisinin olup olmadığı saptanamamıştır. Çalışmada tamoksifen kullanan, postmenopozal ve asemptomatik grupta değerlendirilen bir hastada kompleks atipisiz hiperplazi saptanmıştır.

**Tablo 4.** Tanı Anında Tamoksifen Kullanan Premenopozal ve Postmenopozal Hastaların Histopatolojik Dağılımı.

Histopatolojik Sonuç	Premenopozal hastalar, n	Postmenopozal hastalar, n	
Benign	5	41	$\chi^2=6.95$ * $P=0.073$
Endometrial Polip	8	16	
Kompleks Atipisiz Endometrial Hiperplazi	0	1	
Yetersiz Numune	0	5	

\*Ki-Kare Testi; gruplar arası anlamlı farklılık saptanmıştır

Bu hasta, tamoksifen kullanımının 3. Yılında olup, rutin jinekolojik kontrolü sırasında endometriumunun kalın olması (15mm) üzerine endometrial örnekleme işlemine tabi tutulmuştur. Hastanın yapılan TvUSG'sinde ise, polipten şüphelenilmiş olduğu raporlanmıştır. Anestezi altında küretaj yapılan hastanın örnekleme materyalinde polipten söz edilmemesine karşın, sonradan yapılan histerektomi materyali polip zemininde düşük dereceli adenokarsinom saptanmıştır.

Garuti ve arkadaşlarının 91 asemptomatik, menopozal, östrojen reseptör pozitif meme kanserli hasta ile yaptıkları çalışma sonucunda meme kanserli olgularda artmış bazal endometrial patolojilerin olduğunu ve tamoksifen tedavisinden evvel mutlaka endometrial örnekleme yapılması gerektiği gösterilmektedir (13).

Biz kendi uygulamamızda transvajinal ultrasonografide menopozal olgularda endometrium düzenli ve 5 mm altında ise tedaviye başlamadan önce endometrial örnekleme yapmamaktayız. Premenopozal hastalarda ise, hastanın menoraji, menometroraji gibi bir semptomu olmadığı ve ultrasonografik morfolojik bir anormallik olmadığı sürece, tamoksifen kullanımından önce örnekleme yapılmamaktadır.

BRCA mutasyonu dışında, özellikle tip 2 endometrium kanseri Cowden, Li-Fraumeni sendromlarında meme kanserleriyle beraber bulunabilmesi her iki kanser arasındaki ilişkide genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (10). Çalışmamızda meme kanserli olup endometrium kanseri saptanan her iki olguda eşlik eden herhangi bir sendrom söz konusu değildi.

**Tablo 5.** Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında malign/premalign sonuç alan hastaların demografik özellikleri.

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
Yaş	46	68	61
Başvuru Nedeni	Asemptomatik	Asemptomatik	Postmenopozal kanama
Menopozal Statü	Menopoz (2 Yıl)	Menopoz (17 Yıl)	Menopoz (13 yıl)
Gravida	Nullipara	G3P3	G3P2
Tamoksifen Kullanım Öyküsü	(+); 3. yılında	(-); tanı anında kullanım yok; kaç yıl önce kesildiği bilinmiyor	(-); tanı anında kullanım yok; kaç yıl önce kesildiği bilinmiyor
Komorbidite	Hipotiroidi	Hipertansiyon	Hipotiroidi
Endometrial Örnekleme	Kompleks Atipisiz Hiperplazi	Adenokarsinom	Adenokarsinom
Histerektomi Spesimeninin Patolojisi	Polipte sınırlı Endometrioid Tip Adenokarsinom; Grade 1	Endometrioid Tip Adenokarsinom; Grade 1	Endometrioid Tip Adenokarsinom; Grade 3

Tamoksifen meme kanserinin tedavisinde ve kemoproflaksisinde oldukça yaygın kullanılan bir selektif östrojen reseptör modülatör (SERM) grubundan bir ajandır. Farklı hücre gruplarında farklı gen ekspresyonu göstererek hedef organa göre antagonistik veya agonistik özellik gösterebilmektedir (14). Meme üzerinde östrojen antagonist etki gösterirken endometrium üzerinde agonistik etki göstermektedir. Bu östrojenik etki nedeniyle menopozal dönemde endometrium üzerinde en tehlikelisi endometrial kanser ve sarkom olmak üzere endometrial polip, endometrial hiperplazi, endometrial kistik atrofi, adenomyosis, mevcut olan myomda büyüme gibi istenmeyen patolojilere neden olabilmektedir (15-18)

Literatürde tamoksifen ile en sık birliktelik gösteren patoloji endometrial poliptir ve %8-36 oranında izlenmektedir (6,19-23). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu bilgi ile uyumlu olarak %31.5 (24/76) ile en sık rastlanan patoloji olarak endometrial polip olarak tespit edilmiştir. Tamoksifen kullananlarda görülen polipler genel popülasyondakilerden daha büyük olma eğiliminin yanında daha fazla malign transformasyon geçirebilmektedirler (%3-10) (24). Bizim vakalarımızın endometrial örnekleme sonuçları incelendiğinde, hiçbirinde polip zeminde neoplastik bir oluşuma rastlanmamıştır. Tamoksifen kullanan ve asemptomatik postmenopozal grupta olan, endometrial hiperplazi tanısı alan hastamızın histerektomi materyalinde malign transformasyon gösteren bir polibin saptanması, örnekleminin yetersiz olabileceği veya örnekleme materyalinde histopatolojik değerlendirme hatasının olabileceğini düşündürmektedir.

Tamoksifen kullanan meme kanserli postmenopozal hastalarda endometrial hiperplazi kullanmayanlara göre artmaktadır; literatürde %1.3-20 arasında endometrial hiperplazi insidansı bildirilmektedir (6,16,20-22). Bilinen patojilerden farklı olarak tamoksifene özgü olarak endometrial kistik atrofi görülebilmektedir. Histolojik olarak atrofik endometrium altında yoğun bir fibroz stromanın eşlik ettiği multipl küçük kistler sıralanmaktadır (25). Endometrial kistik atrofi histeroskopik olarak soluk, ince, düzgün yüzeysel olan atrofik endometrium ile beyaz, oldukça fazla damarlanma gösteren yaygın çıkıntılar izlenmesi ile kolayca ayrılabilir. Bu kistler subendometriumda bulunmaktadır (26). Bu patolojinin malign transformasyon geliştirme potansiyeli bulunmamaktadır (25).

Günümüze kadar yapılan çalışmalar açıkça tamoksifen kullanımının postmenopozal dönemde endometrial kanser riskini arttırdığını göstermektedir. Farklı çalışmalarda bu risk 1.5-7 kat arasında artış göstermektedir (7, 22,27-32). 32 adet kontrollü randomize çalışmayı dahil eden metaanaliz sonucunda tamoksifen kullanımının endometrium kanser riskini 2.7 kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (33). Bu artış tamoksifenin kullanım süresi ile orantılıdır. Tamoksifen kullanım süresi 2-4 yıl olanlarda 2.1 kat, 5-7 yıl olanlarda 2.5 kat, 8-9 yıl olanlarda 4,8 kat ve 10-17 yıl olanlarda 7,9 kat endometrium kanser riski artmaktadır (34). Çalışmaların çoğu tamoksifen kullananlarda gelişen endometrial kanserin düşük derece ve evrede olduklarını gösterse de (7 29,35-37) diğer çalışmalar bunun aksine daha ileri evrede ve daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermektedir. Yine aynı çalışmalarda karsinosarkom, adenosarkom, mikst mülleryan sarkom gibi kötü prognozlu kanser tiplerinin de artış gösterilmektedir (38-42). Çalışma grubumuzda iki hastada adenokarsinom saptanmış olup, diğer uterin karsinomlara rastlanılmamıştır. Her iki hasta daha önce tamoksifen kullanmış olup, kullanım süreleri ve örnekleme yapılmadan ne kadar süre evvel kesilmiş olduğu konusunda bilgiye erişilemedi. Saptanan adenokarsinomların biri düşük dereceli, diğeri ise yüksek dereceli endometrioid tip adenokanserler idi. Çalışmada saptanan karsinom sayısının sınırlı olmasından dolayı, tamoksifen kullanımının kanser prognozu üzerindeki etkileri net anlaşılamamıştır.

National Cancer Institute 1980-2000 yılları arasında meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan 39.541 hastayı incelediğinde uterin korpus kaynaklı kanserlerin 2.2 kat artış gösterdiğini ve bu artışın malign mikst mülleryan tümörler (MMMT) için 4.6 kat iken adenokanserler için 2.1 olduğu ve 5 yıllık kullanım süresince adenokarsinom riskinin sabit kalmasına rağmen MMMT için risk 8 kat'a kadar çıktığı sonucuna ulaşmıştır. Buna rağmen MMMT oldukça nadir bir kanser türü olduğundan kanser insidansındaki artış adenokarsinom kadar belirgin olmamaktadır ( her 10.000 kadın yılında tamoksifene bağlı olarak ekstra 8.4 yeni adenokarsinom vakasına rastlanırken bu oran MMMT için 1.4 olarak izlenmektedir) (43).

Tamoksifene bağlı artmış endometrial patolojilerin taranması nasıl yapılacağı konusunda literatürde konsensus bulunmamaktadır. Tamoksifen kullananlarda kullanmayanlara göre transvajinal ultrasonografide endometrial kalınlık belirgin şekilde daha fazla bulunmuştur (9-13 mm vs 4-5.4 mm) (6,20,21). Tamoksifen kullanan asemptomatik olgularda patolojik olmayan maksimum endometrial kalınlıkla ilgili eşik değer, yeterli bir pozitif prediktif değere sahip değildir (44,45). Farklı çalışmalarda anormal patolojik bulguların tespitinde 4-10 mm arasında farklı eşik değerleri kullanılarak 85-100% sensitivite ve 56-96 % spesifite değerleri elde edilmiştir (6,46-50). Bunun yanında vakaların yaklaşık 25% sinde altta yatan bir patoloji olmamasına rağmen endometrial kanser ile uyumlu sonografik bulgular izlenmekte bu da gereksiz işlem ve buna ait komplikasyonların görülme sıklığında artışa neden olmaktadır (51-54). Tamoksifen kullanımı sırasında endometrium üzerine olan olumsuz etkileri önlemek için profilaktik olarak levonorgestrel içeren rahim içi araç kullanımı koruyucu bir tedavi olabilir. Yapılan 2 randomize çalışmayı içeren meta-analizde endometrial polip oluşumunu anlamlı şekilde azaltmasına rağmen levonorgestrel içeren RIA'nın endometrial hiperplazi ve endometrium karsinom profilaksisinde etkin olmadığı görülmüştür (55). Halen meme kanseri üzerine etkileri tam olarak açıklanamaması rutin kullanımı kısıtlamaktadır.

Bizim kendi vakalarımızda endometrial patolojiyi saptamak için yaptığımız ROC analizi sonucunda endometrial kalınlık için yeterince yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir eşik değer saptanamamıştır. Buna rağmen tamoksifen kullanan meme kanserli olgularda, kanser veya hiperplazi gibi malign potansiyelli patolojilerin saptanabilmesi için en uygun endometrial kalınlık eşik değeri 9.45mm olarak saptanmıştır (%70 sensitivite, %60 spesifite). Anormal uterin kanama olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında endometrial kalınlık, kanama olmayan grupta daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında histopatolojik bulgular benzer olarak tespit edilmiştir. Endometriyumun anormal kanaması olmayanlarda daha yüksek olmasının nedeni anormal uterin kanama mevcudiyetinde endometrial kalınlıktan bağımsız örnekleme yapılması ve asemptomatik olgularda endometrial örnekleme endikasyonu konulurken klinisyenlerin çoğunun endometrial kalınlığın fazlalığına göre karar vermesi olabilir. Bu çalışmada sadece örnekleme yapılan tamoksifen kullanıcılarının bilgileri bulunmaktadır. Çalışmada örnekleme gereği duyulmayan tamoksifen kullanıcılarının bilgilerine ulaşılamamıştır. Bu olgular eklendiğinde semptomatik olgularda patolojik bulguların daha sık izlenmesi beklenmektedir.

Tamoksifen kullanan hastalarda TvUSG endometrial kalınlık ölçümü yanı sıra uterin doppler bulgularının değerlendirilmesi, gündemde irdelenen bir yaklaşıma karşın, bu hasta grubunda triajı sağlayacak önemi henüz kazanamamıştır (56). Bu çalışmada olduğu gibi tamoksifen kullanan hastalarda, endometrial kalınlık hastanın semptomlarıyla korelasyonunu inceleyen bir çalışmada, endometrial kalınlık eşik değerlerinin sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu, endometrial patolojilerin ekartasyonunda ultrasonografinin yardımcı olduğu ancak hastanın yalnızca semptomlarının triajda yetersiz olduğu vurgulanmıştır (57). Hastaların semptomlarını, menopozal statülerini, endometrial kalınlık, doppler bulguları ve morfolojik bulgularıyla korele edebilecek daha geniş çaplı çalışmaların yapılması ve farklı parametrelerin kombinasyonlarının pozitif prediktif değerlerinin incelenmesi gerekmektedir.

Tamoksifen alan hastaların takibi konusunda bizim görüşümüz endometrium kanseri riskini arttıran başka bir neden saptanamadığında menopoz hastaların yıllık rutin jinekolojik muayene ile takip edilmesi, hastaların kanama, kanlı akıntı gibi semptomlar izlenmesi durumunda kliniğimize başvurusu konusunda bilgilendirilmesi, semptomatik bireylerin örneklenmesi ve tedavinin 5 yıldan sonra kesilmesi yönündedir.

## SONUÇ

Çalışmamızda, meme kanseri tanısıyla takip edilen hastaların anormal uterin kanama veya rutin kontrollerinde saptanan ultrasonografik bulguları doğrultusunda endometrial örnekleme endikasyonu konulmuş olup, histopatolojik sonuçları, menopozal statülerine, tamoksifen kullanıp kullanmadıklarına göre ve endometrial kalınlıklarına göre anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tamoksifenle ilişkilendirilen, literatürde tipik lezyonlar olarak tanımlanan malign potansiyelli polipler ve endometrial skuamöz hücreli karsinom hasta popülasyonumuzda rastlanılmamıştır. Tamoksifen kullanan hastalarda endometrial malignitelerin prediksyonunda ultrasonografinin kullanımı kısıtlı görünmektedir. Bu patolojilerin endometrial kalınlık ve ultrasonografik belirteçlerle korele edilebilmesi için daha geniş çaplı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzün literatürü ışığında ise, meme kanseri nedeniyle adjuvan tamoksifen kullanan olgularda anormal uterin kanama olması halinde örneklemenin yapılması önerilmektedir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. www.cancer.org.
2. Saadat M, Truong PT, Kader HA, Speers CH, Berthelet E, McMurtrie E, et al. Outcomes in patients with primary breast cancer and a subsequent diagnosis of endometrial cancer: comparison of cohorts treated with and without tamoxifen. *Cancer* 2007; 110: 31-7.
3. Mellekjaer L, Friis S, Olsen JH, Scélo G, Hemminki K, Tracey E, et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. *Int J Cancer* 2006; 118:2285-92.
4. 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;365:1687-717.
5. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecologic Oncology* 2004;94:256-66.
6. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343:1318-21.
7. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coesbergh JW, Kiemeny LA, Gimbere CH, Otter R. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:1318-21.
8. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel P, Ramondetta LM, Silva EG, Jhingran A, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol* 2003;91:463-9.
9. Chan JK, Manuel MR, Cheung MK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Breast cancer followed by corpus cancer: is there a higher risk for aggressive histologic subtypes? *Gynecol Oncol* 2006;102:508-12.
10. Liang SX, Pearl M, Liang S, Xiang L, Jia L, Yang B, et al. Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. *Int J Cancer*. 2011; 128:763-70.
11. Levine DA, Lin O, Barakat RR, Robson ME, McDermott D, Cohen L, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001; 80:395-8.
12. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358-65.
13. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women. *Gynecologic Oncology* 2005; 98: 63-7.
14. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348:618-29.
15. Varras M, Polyzos D, Akrivis C. Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 258-68.
16. Neven P, Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet* 1998; 351: 155-7.
17. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Beyth Y. Postmenopausal tamoxifen treatment and endometrial pathology. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 823-9.
18. Cohen I, Beyth Y, Tepper R, Figer A, Shapira J, Cordoba M, et al. Adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen: a new entity? *Gynecol Oncol* 1995; 58: 86-91.

19. Ugwumadu AH, Bower D, Ho PK. Tamoxifen induced adenomyosis and adenomyomatous endometrial polyp. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 386-8.
20. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81:660-4.
21. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 233-7.
22. Barakat RR. Tamoxifen and endometrial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 629-40.
23. Schlesinger C, Kamoi S, Ascher SM, Kendell M, Lage JM, Silverberg SG. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17: 302-11.
24. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony R, Beyth Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 136-41.
25. McGonigle KF, Shaw SL, Vasilev SA, Odom-Maryon T, Roy S, Simpson JF. 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.
26. Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:447-51.
27. Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathol* 1994; 47: 827-33.
28. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1609-18.
29. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. 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: 527-37.
30. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, 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: 1371-88.
31. Uziely B, Lewin A, Brufman G, Dorembus D, Mor-Yosef S. The effect of tamoxifen on the endometrium. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 26: 101-5.
32. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1013-7.
33. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003; 18:93-7.
34. Swerdlow AJ, Jones ME. British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:375-84.
35. Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, Lesur A, Luporsi E, Rodier JF, et al. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. *Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Int J Cancer* 1998; 76: 325-30.
36. Peters-Engl C, Frank W, Danmayr E, Friedl HP, Leodolter S, Medl M. Association between endometrial cancer and tamoxifen treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 54: 255-60.
37. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, Saigo PE, Venkatraman E, Hudis C, et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3459-63.
38. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 485-90.
39. Wilder JL, Shajahan S, Khattar NH, Wilder DM, Yin J, Rushing RS, et al. Tamoxifen-associated malignant endometrial tumors: pathologic features and expression of hormone receptors estrogen-alpha, estrogen-beta and progesterone; a case controlled study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:553-8.
40. Narod SA, Pal T, Graham T, Mitchell M, Fyles A. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001; 357: 65-6; author reply 67.
41. Lasset C, Bonadona V, Mignotte H, Bremond A. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001; 357: 66-7.
42. 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; 356: 881-7.
43. Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME, Fraumeni JF Jr. Risk of malignant mixed müllerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:70-4.
44. Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, Cordoba M, Gilboa S, Altaras MM, et al. Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 185-90.
45. Fong K, Causer P, Atri M, Lytwyn A, Kung R. Transvaginal US and hysterosonography in postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen: correlation with hysteroscopy and pathologic study. *Radiographics* 2003; 23: 137-50; discussion 151-5.
46. Levine D, Gosink BB, Johnson LA. Change in endometrial thickness in postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Radiology* 1995; 197: 603-8.
47. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Makovitzky J, 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: 3464-70.
48. Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 1004-8.
49. Cohen I, Rosen DJ, Tepper R, Cordoba M, Shapira Y, Altaras MM, et al. Ultrasonographic evaluation of the endometrium and correlation with endometrial sampling in postmenopausal patients treated with tamoxifen. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 275-80.
50. Hulka CA, Hall DA. Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer: sonographic and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 809-12.
51. Dijkhuizen FP, Brölmann HA, Oddens BJ, Roumen RM, Coebergh JW, Heintz AP. Transvaginal ultrasonography and endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Maturitas* 1996; 25:45-50.
52. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, Garrone O, Cosso M, Gustavino C, et al. Tamoxifen and the endometrium: findings of pelvic ultrasound examination and endometrial biopsy in asymptomatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47:41-6.
53. Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A, Grazzini G, Pacini P, et al. Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1996; 60:409-11.
54. Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 91:154-9.
55. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 7: CD007245.
56. Bezircioglu I, Baloglu A, Tarhan MO, Oziz E, Yigit S. Evaluation of endometrium by transvaginal ultrasonography and Doppler in tamoxifen-treated women with breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012; 33:295-9.
57. Kahraman K, Pabuccu E, Taskin S, Sukur YE, Ozmen B, Ortac F. The role of ultrasound and symptom-based triage for detection of pathological endometrial changes in patients undergoing tamoxifen therapy for breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011; 32:667-71.