

# TAMOKSİFEN KULLANAN ASEPTOMATİK 69 POSTMENOPOZAL KADINDA ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ahmet Cem İYİBOZKURT, Süleyman Engin AKHAN, Samet TOPUZ, Yavuz SALİHOĞLU,  
Ergin BENGİSU, Sinan BERKMAN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

## ÖZET

**Objektif:** Aseptomatik postmenopozal tamoksifen kullanan meme kanserli kadınlarda transvajinal ultrason (TU), histeroskopi ve endometriyal biopsi sonuçlarını endometriyal hiperplaziler açısından karşılaştırmak

**Planlama:** prospektif çalışma

**Ortam:** Üniversite kliniği

**Hastalar:** Meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan 69 postmenopozal aseptomatik hasta

**Girişim:** TU ve histeroskopi ile endometriyal biopsi

**Değerlendirme parametreleri:** İşlemlerin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Tamoksifen kullanım süresi ile hiperplazi gelişimi arasındaki bağı basit lojistik regresyon yöntemi ile araştırıldı.

**Sonuç:** En sık saptanan patoloji poliplerdi (%60.9). Histeroskopide sadece polip gözlenen hastaların biopsi sonunda değerlendirmesinde birinde polip üzerinde endometrioid adenokarsinom ve 6 tanesinde hiperplazi (biri atipik) saptandı. TU'nun pozitif prediktif değeri (PPD) %69.6 olarak hesaplandı. Hiperplazi açısından histeroskopinin duyarlılığı ve PPD'sinin düşük olduğu görüldü (sırasıyla %33.3 ve %50). Tamoksifen kullanım süresi ve hiperplazi gelişimi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ( $p = 0.002$ ).

**Yorum:** Tamoksifenin aseptomatik postmenopozal meme kanserli kadınlarda uzun süreli kullanımı hiperplazi gelişimi ile ilişkili olabilir. Hiperplaziler, poliplerin üzerinde veya polip yanındaki endometriyumda da olabileceğinden yeterli sayıda biopsi alınmazsa histeroskopide kolayca atlanabilir.

**Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği DERGİSİ**, 2007; Cilt: 4 Sayı: 3 Sayfa: 199- 204

**Anahtar kelimeler:** endometriyal hiperplazi, histeroskopi, meme kanseri, tamoksifen, ultrason

## SUMMARY

### Assessment of Endometrial Hyperplasias in 69 Tamoxifen-Treated Asymptomatic Postmenopausal Women

**Objective:** To analyze the relationship between transvaginal ultrasonography (TU), hysteroscopy and endometrial histology in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer using tamoxifen, in terms of hyperplasias.

**Design:** Prospective study

**Setting:** University clinic

**Patients:** 69 postmenopausal asymptomatic breast cancer women on tamoxifen

**Interventions:** TU and hysteroscopy plus endometrial biopsy

**Main Outcome Measures:** Sensitivity specificity, positive and negative predictive values of diagnostic procedures were calculated. The relationship between duration of tamoxifen use and development of hyperplasias are calculated by using simple logistic regression.

**Results:** Most common abnormality encountered was polyps (60.9%). A case of endometrioid adenocarcinoma on a polyp and 6 cases of hyperplasia (one atypical hyperplasia) along with the polyps were categorized into "polyps only" by hysteroscopy. Hence

**Yazışma adresi:** Dr. Ahmet Cem İyibozkurt, Kalamış Fener cad. Güneş apt. 9/8 Kalamış, 34756 Kadıköy

Tel.: (0532) 513 86 23 / e-mail:cemiya@gmail.com

Alındığı tarih: 03.04.2007, revizyon sonrası alınma: 03.04.2007, kabul tarihi: 13.05..2007

*all would have been missed if biopsies if biopsies were not taken. Positive predictive value (PPV) of TU was calculated to be 69.6%. Sensitivity and PPV of hysteroscopy is low for hyperplasia (33.3% and 50% respectively). A positive correlation was noted ( $p = 0.002$ ) between duration of tamoxifen use and development of hyperplasia related changes.*

**Conclusions:** *Long term use of tamoxifen in postmenopausal asymptomatic breast cancer patients is associated with higher incidence of hyperplasia related changes. Hyperplasia might coexist with or on a polyp, therefore hysteroscopy might miss these pathologies if ample amount of biopsies are not taken.*

*Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society, 2007; Vol: 4 Issue: 3 Pages: 199- 204*

**Key words:** *breast cancer, endometrial hyperplasia, hysteroscopy, tamoxifen, ultrasound*

## GİRİŞ

Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi tarafından 1996 yılında insanlarda karsinojen olarak tanımlanan nonsteroid anti-östrojen ajan Tamoksifen (TAM) meme kanserli postmenopozal kadınlarda yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>(1)</sup>. Bununla birlikte TAM uygulanan bu grup hastalarda, TAM parsiyel östrojen benzeri aktivitesinden dolayı kanseri de içine alan bazı endometrial patolojilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır<sup>(2-4)</sup>. Endometrial kanser riskinde 1.3 ile 7.5 kat artış tahmin edilmektedir<sup>(5)</sup>. TAM'in faydalarının potansiyel risklerinden fazla olduğu şüpheden uzaktır<sup>(6)</sup>. Ayrıca, ilacın profilaktik kullanımının meme kanseri insidansında azalmaya yol açtığına dair bilgiler toplandıkça, gelecekte TAM bugünkünden daha sık kullanılmaya başlanacaktır<sup>(7)</sup>.

Bu konuyla ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen, TAM ile tedavi edilen postmenopozal meme kanserli hastaların endometriyumlarının nasıl ve hangi modalite ile takip edilecekleri hala tartışma konusudur<sup>(8-10)</sup>. Endometriyumun kalınlaşması ve ekojenitesinin değişmesinden dolayı transvaginal ultrasonografinin (TU) tarama ve tanıdaki rolü önem kazanmaktadır<sup>(9-11)</sup>. Yanlış pozitif oranı yüksek olmakla birlikte, transvaginal ultrasonografide ölçülen endometriyum kalınlığının 5 mm eşik değerinin altında olması durumunda kanser riski ihmal edilebilir<sup>(12,13)</sup>. Bu eşik değer üstünde pek çok merkezde histeroskopi ve biyopsi kullanılmaktadır ve bu yöntem altın standart olarak kabul edilebilir. Sonografik görüntülemeye göre daha yüksek doğruluk oranına sahip olmasına rağmen, anestezi gerektirmesi TAM kullanan her hastada histeroskopi kullanımını sınırlamaktadır<sup>(14)</sup>. Bu çalışmanın amacı TAM kullanan asemptomatik postmenopozal meme kanserli hastalarda TU, histeroskopi ve endometrial histoloji arasındaki ilişkiyi analiz etmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Aralık 2003-Nisan 2005 tarihleri arasında TAM ile tedavi edilen ve jinekolojik onkoloji polikliniğine refere edilen 69 asemptomatik postmenopozal meme kanserli hasta çalışmanın materyalini oluşturdu. Bütün hastalarda endometrial kalınlık TU ile 4 mm üstünde saptandı ve bu hastalara histeroskopi yapıldı. Çalışmanın içeriği tüm hastalara anlatıldıktan sonra bilgilendirilmiş onam alındı.

Hastaların tamamında meme kanseri tanısı doğal menozdan en az bir yıl sonra konmuştu ve hiçbirisi hormon replasman tedavisi almamıştı. Günlük TAM dozu 20 mg dı ve tedavi 6 ay veya daha uzun sürmüştü. Semptomatik hastalar, 40 mg TAM kullananlar ve TAM kullanmaya başladıklarında premenopozal dönemde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Servikal smear, rutin kan biyokimyası, FSH ve LH seviyelerini içeren standart jinekolojik ve sistemik değerlendirmeyi takiben tüm hastalara deneyimli iki asistan tarafından transvaginal ultrasonografi yapıldı. Ölçüm yöntemlerinde American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından belirlenen esaslara uyuldu. Antero-posterior, semi-aksial ve uzun eksen olmak üzere ölçümde her üç plan değerlendirmeye alındı. Endometrial kalınlık ölçümünde her iki yaprağın ölçümü esas alındı, kavitede sıvı varlığında her iki yaprak ayrı ayrı ölçüldü. Bunun yanında kavitede sıvı veya düzensizlik varlığı not edildi. Endometriyum kalınlığı 4 mm ve üstü olan hastalar endoskopi ünitesine refere edildi. Tüm histeroskopik işlemler genel anestezi altında iki deneyimli operatör tarafından yapıldı. Servikal kanal Hegar dilatörleri kullanılarak en fazla 10 mm'ye kadar genişletildi. Yirmi altı Fr devamlı akımlı rezektoskop (K Storz GMBH and Co. Tuttlingen, Germany) kullanılarak operatif histeroskopi yapıldı. Biyopsiler monopolar koter kullanılarak alındı. İşlem

esnasında uterin kavite %5 mannitol kullanılarak ve 70-80 mmHg basınç oluşturularak genişletildi. Bariz ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alındı. Görünen lezyon olmaması durumunda bile endometrial örnekleme yapıldı. Histeroskopik bulgular iki kategoriye ayrıldı: normal ve anormal. Atrofik endometrium ve kistik değişiklikleri olan fonksiyonel endometrium normal olarak kabul edildi. Anormal bulgular kendi aralarında iki gruba ayrıldı: bariz ve şüpheli bulgular. Tekli veya çoklu mukozal polipoid oluşumlar veya kanser görünümlü lezyonlar bariz bulgulardan kabul edildi. Artmış anormal vaskülarizasyon ve düzensiz veya düzenli anormal gland ağzları ile birlikte olan kalınlaşmış endometrium varlığı şüpheli bulgular olarak kabul edildi<sup>(15)</sup>. Bütün biyopsi materyalleri üniversitenin jinekopatoloji ünitesi tarafından değerlendirildi. Histeroskopik bulguları, operatif işlemler hastanın kompliyansı, patoloji raporu ve yan etkileri içeren yazılı rapor hazırlandı. Komplikasyon gelişmeyen hastalar aynı gün taburcu edildi.

Veriler Microsoft Access 2003 ile kaydedildi ve istatistiksel analizler SPSS 12.0 kullanılarak yapıldı. Bütün hastaların verileri klinik faktörler açısından ortalama±SD olarak değerlendirildi. Ultrason, histeroskopik ve histolojik bulgular sınıflandırıldı. Performans karakteristikleri, tanısal yöntemin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif belirleme değerleri hesaplandı. TAM kullanma süresi ile hiperplazi gelişme arasındaki ilişki basit lojistik regresyon kullanılarak hesaplandı. P değerinin 0.005'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Endometriyumu normal olanlar ve olmayanlar karşılaştırılmıştır. Tüm hastaların ortalama yaşı 55.2±9.5 yıl olarak hesaplandı. Tamoksifen kullanım süresi ve ortalama endometriyal kalınlık anormal endometriyum saptanan grupta anlamlı olarak kalın saptandı.

Tablo II'de TU bulguları ile histolojik sonuçların karşılaştırması yapılmıştır. Endometriyum için 5mm eşik değer olarak alındığında TU'nun pozitif prediktif değeri %69.6 olarak hesaplanmıştır. Endometriyumu 8 mm'den az olan olguların sadece 5 tanesinde polip ve 2 tanesinde hiperplazi bulunmuştur. Ek olarak,

endometriyum kalınlığı 12 mm'den fazla olan olguların tümünde endometriyumda patoloji saptanmıştır. Bu grup hastaların birinde polip üzerinde grade 2 endometrioid adenokarsinoma rastlanmıştır. Tablo III'te histeroskopik sonuçlar ile son histolojik sonuçları karşılaştırarak verdik. Çalışmamızda histeroskopi sırasında tüm polip ve submüköz myomlar teşhis edilirken, poliplerle beraber veya poliplerin üzerinde bulunan hiperplazi ve kanser alanları kolaylıkla atlanmıştır. Örneğin, daha önce de bahsettiğimiz gibi polip üzerinde endometrioid karsinom saptanan bir vaka ile poliplere komşu endometriyumda hiperplazi (biri atipik) saptanan 6 vaka histeroskopik izlem sırasında polip grubuna dahil edilmiştir. Histeroskopik olarak hiperplazi açısından şüpheli bulunan 4 vakada ise histolojik örnekleme sonucu fonksiyonel endometriyum gelirken, bir hastada histeroskopide kistik atrofik değişim olarak düşünülen alanda basit hiperplazi saptanmıştır. Histeroskopinin herhangi bir patolojiyi yakalama açısından ve sadece hiperplastik / neoplastik değişiklikleri yakalama açısından teşhis başarısı Tablo IV'te özetlenmiştir.

**Tablo I:** Tamoksifen ile tedavi edilen 69 meme kanserli hastanın klinik ve sonografik özellikleri.

	Tüm sonuçlar	Normal endometriyum	Anormal endometriyum	
Yaş	55.2 ± 9.5 yıl	57.0 ± 7.0 yıl	54.4 ± 10.4 yıl	NS
Vücut Kitle İndeksi	27.2 ± 3.5	27.5 ± 3.6	27.1 ± 3.5	NS
Menopozal yaş	8.3 ± 7.0 yıl	10.1 ± 6.8 yıl	7.5 ± 7.0 yıl	NS
Uterus hacmi	141.6 ± 84.1 cm <sup>3</sup>	155.9 ± 80.5 cm <sup>3</sup>	135.3 ± 85.7 cm <sup>3</sup>	NS
Tamoksifen kullanım süresi	31.7 ± 19.1 ay	20.3 ± 18.1 ay	36.7 ± 17.4 ay	p<0.01
Endometriyal kalınlık	11.0 ± 5.3 mm	6.4 ± 1.6 mm	13.0 ± 5.1 mm	p<0.01

NS: istatistiksel olarak anlamlı değil

**Tablo II:** Transvajinal ultrason ile ölçülen endometriyal kalınlık ile histoloji arasındaki ilişki.

Histoloji	Endometriyal kalınlık		
	>4 <8 mm	>8 <12 mm	>12 mm
Atrofi ve kistik atrofi	14	1	-
Proliferatif endometriyum	4	2	-
Endometriyal polip	5	14	16
Hiperplazi/polip üzerinde kanser	-	-	1
Hiperplazi	2	2	1
Hiperplazi & polip	-	-	6
Submüköz myom	-	1	-
<b>Toplam</b>	<b>25</b>	<b>20</b>	<b>24</b>

**Tablo III:** Tamoksifen kullanan 69 asemptomatik hastadaki histeroskopik bulgular ile histoloji arasındaki ilişki.

Histoloji	Histeroskopik Bulgular				Toplam
	Atrofi& kistik atrofi	Polip	Hiperplazi	Submüköz myom	
<b>Atrofi&amp; kistik atrofi</b>	15	-	-	-	15
<b>Proliferatif endometriyum</b>	2	-	4	-	6
<b>Endometriyal polip</b>	-	35	-	-	35
<b>Hiperplazi/polip üzerinde kanser</b>	-	1	-	-	1
<b>Hiperplazi</b>	1	-	4	-	5
<b>Hiperplazi &amp; polip</b>	-	6	-	-	6
<b>Submüköz myom</b>	-	-	-	1	1
<b>Toplam</b>	<b>18</b>	<b>42</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>69</b>

**Tablo IV:** Histeroskopi teşhis gücü.

Teşhis gücü	Duyarlılık %	Özgüllük %	PPD %	NPD %
Herhangi bir lezyon	97.9	81.0	92.2	94.4
Hiperplastik ve neoplastik değişiklikler	33.3	93.0	50.0	86.9

PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer

TU ve histeroskopi bulguları ile aynı vakaların histopatolojik sonuçları Tablo II ve Tablo III'te detaylı olarak verilmiştir. Hastaların %69.6'unda endometriyumda patoloji saptanmıştır. En sık saptanan patoloji ise endometriyal poliplerdi (%60.9). Ayrıca 10 vakada basit hiperplazi, 1 vakada atipik hiperplazi ve 1 vakada polip üzerinde grade 2 endometrioid adenokarsinom saptanmıştır. TAM kullanım süresi ile hiperplaziyle karşılaşılma sıklığı arasındaki ilişki basit lojistik regresyon analizi ile araştırılmış ve bu iki parametre arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ( $p = 0.002$ ). Diğer bir değişle, TAM kullanım süresi arttıkça, hastada hiperplazi ve benzeri değişikliklere rastlama ihtimali de artmaktadır.

## TARTIŞMA

Meme kanserli asemptomatik postmenopozal kadınlara TAM verilmesi artmış endometriyal patoloji görülme ihtimalini arttırmaktadır<sup>(9)</sup>. Tarama protokollerinin indikasyonları ve hangi yöntemler kullanılarak yapılacağı halen tartışılmalıdır, TU genellikle ilk ve en sık kullanılan araçtır. Ancak, endometriyum sıklıkla kalınlaşmış olarak bulunacağından bu yöntem ile

endometriyal patolojiler kesin olarak ekarte edilemez. TU'nun diagnostik başarısının düşüklüğü birçok çalışmada da dile getirilmiştir<sup>(10,15)</sup>. Sonuç olarak klinisyen patoloji varlığını kesin olarak gösterebilmek veya dışlayabilmek için bir ikinci adım aracına ihtiyaç duymaktadır. Salin infuzyon sonografisi (SIS) ve histeroskopi bu amaçla kullanılan iki yöntemdir. SIS'in asemptomatik olup endometriyum kalın saptanan postmenopozal tamoksifen ile tedavi edilen meme kanserli hastalarda TU'nun endometriyal patolojileri yakalama yeteneğini arttırdığı belirtilse de, Bertelli ve arkadaşlarının yayınlarında biopsi gerektiren hasta sayısını azaltmadığı öne sürülmüştür<sup>(16,17)</sup>. Körlemesine biopsinin endometriyum örneklemeye yetersiz olduğu kanıtlandığına göre bu grup kadınlarda da histeroskopik biopsi yapılması gereken endometriyum değerlendirme seçeneğidir<sup>(18)</sup>. Biz çalışmamızda SIS yapmadığımızdan dolayı bu yöntem hakkında daha fazla değerlendirmede bulunmayacağız.

TAM kullanan asemptomatik meme kanserli hastalarda histeroskopi ile teşhis edilen endometriyal patoloji prevalansı % 15.6 ile % 62.2 arasında değişen değerlerde bildirilmektedir<sup>(19,20)</sup>. Bizim serimizde, endometriyum için 5mm eşik değeri kullanarak histeroskopide % 73.9 hastada endometriyal bir patoloji gözlemledik. Histolojik sonuçlar dikkate alındığında ise gerçek patoloji insidansının ise % 69.6 olduğu hesapladık. Neven'in ilk gözlemiyle başlayan tüm literatür ile uyumlu olarak biz de en sık patolojinin endometriyal polipler olduğunu saptadık<sup>(21,22)</sup>. Endometriyal hiperplazi insidansı ile TAM kullanım süresinin uzaması arasında ise diğer araştırmacılar gibi biz de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gözlemledik ( $p=0.002$ )<sup>(23,24)</sup>. Hiperplazi saptanan kadınlarda ortalama TAM kullanma süresini  $47.8 \pm 16.0$  ay (aralık: 14-60 ay) olarak hesapladık. Ancak, bizim çalışmamızda histeroskopi başarısını etkileyen en önemli problem işlem sırasında endometriyumda hiperplazi ve benzeri değişikliklerin tanınmasındaki zorluktu. Çalışmamızda, 8 hastada histeroskopik hiperplazi tanısı konulmasına rağmen histolojik cevap sonrası bunların sadece 4'ünde gerçekten hiperplazi olduğu görüldü. Diğer 4 hastadaki tanı ise kistik atrofiydi. Aslında bu sonuçlar Garuti'nin sonuçlarıyla da uyumluluk göstermektedir. Garuti çalışmasında ince bir endometriyumda parça parça veya grup halinde bulunan kistik kalınlaşmaların normal veya anormal olarak tanımlanmasının bir kriteri olmadığını belirtmiştir

(15). Bu nedenle biz de histeroskopi sırasında görülen herhangi bir irregüler görüntüyü anormal olarak kabul edilmesini ve buralardan mutlaka biopsi alınarak olası bir hiperplazinin gözden kaçırılmamasını öneriyoruz. Çalışmamızda histeroskopinin başarısını engelleyen bir diğer faktörün ise hiperplazi ve karsinom teşhisinin olduğundan daha az sayıda konulması olduğunu gördük. Histeroskopik olarak polip teşhisi konulan 7 hastanın 5'inde (3'ünde polip üzerinde) bu patolojiye ek olarak basit hiperplazi, birinde atipik hiperplazi saptandı. Kalan diğer hastada ise polip üzerinde gelişmeye başlamış adenokarsinom saptandı (Tablo III). Eğer histeroskopik biopsi yapılmamış olsaydı tüm bu patolojiler kolaylıkla atlanabilirdi. Diğer yandan bu bulgularımız TAM kullanan kadınlarda gelişen poliplerin üzerinde sıklıkla hiperplazi ve karsinom saptandığını öne süren birçok literatür ile de uyumludur (23, 25-28). Yediyüz meme kanserli kadın üzerinde yapılan bir çok merkezli çalışmada, bulunan 33 endometriyum kanserinin 15 tanesinin polip üzerinde geliştiği saptanmıştır(29). Ayrıca Garuti'nin serisinde, hiperplazilerin %36'sının ve kanserlerin %33'ünün polip üzerinde olduğu gözlemlenmiştir(15). Bizim serimizde hiperplaziler için bu oran Garuti'nin sonucuya uyumlu olarak %27'dir. Kanser saptanan tek vakamızda polip üzerinde gelişmiştir. Literatürde, kanserler genellikle tamoksifen kullanımının 3. yılında sonra saptanmaktadır(22). Bu süre bizim vakamızda sadece 2 yıldır. Bu süre literatürden daha kısa olmakla beraber bizim serimizdeki kadınların TAM kullanmaya başlamadan önceki endometriyumlarının durumunu bilmediğimiz gerçeği de dikkate alınmalıdır. Eğer bu hastada TAM kullanmaya başlamadan polip üzerinde bir preinvazif lezyon vardıysa, son zamanlardaki yayınların öne sürdüğü gibi, TAM kullanımının bu lezyonun atipik veya invazif bir forma dönüşmesini hızlandırdığı speküle edilebilir(30).

Yayınlar asemptomatik TAM kullanan kadınlarda adenokarsinoma rastlanmasının nadir olmadığını ileri sürmektedir. Vosse'nin serisinde, kanser saptanan 5 hastanın 3'ü asemptomatiktir ve vajinal kanama olmamıştır(22). Giorda'nın çalışmasında 310 postmenopozal kadında bulunan 3 kanserin hepsi de asemptomatik olan vakalarda gözlenmiştir(31). Bizim çalışmamıza katılan 69 kadının sadece birinde endometriyal kanser saptadığımızdan bir oranlama yapmak mümkün olmamakla beraber, bu sonuç şu an ki literatür bilgisiyle uyumludur. Biz kendi sonuçlarımız

ve bu yayınlar ışığında, Le Donne'nin asemptomatik TAM kullanan hastaların aynı semptomatik kadınlar gibi değerlendirilmesi önerisini(32) ve Neven'in TAM kullanan kadınların ilaç kullanımının 2. yılından itibaren mutlaka yıllık olarak değerlendirilmesi önerisini destekliyoruz(33).

Postmenopozal asemptomatik meme kanserli kadınlarda uzun süreli tamoksifen kullanımı ile endometriyumda hiperplazi benzeri değişikliklere daha sık rastlanması birbirleriyle ilişkilidir. Hiperplazi endometriyumda polip ile beraber veya polibin üzerinde bulunabileceğinden, yeterli sayıda biopsi alınmaz ise histeroskopide bu lezyonlar atlanabilir. Asemptomatik olup tamoksifen kullanan kadınlar özellikle tamoksifen kullanımının 2. yılından sonra semptomatik hastalar gibi değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Early Breast Cancer Trialists' Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of randomised trials. *The Lancet* 1998; 351: 1451- 67.
2. Cohen I, Rosen DJD, Shapira J, Cordoba M, Gilboa S, Altaras MM, et al. Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen related and non-related asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 185- 90.
3. Liedman R, Lindhal B, Andolf E, Willen R, Ingvar C, Ranstam J. Discordance between estimation of endometrial thickness as measured by transvaginal ultrasound compared with hysteroscopy and direct biopsy in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Anticancer Res* 2000; 20: 4889- 92.
4. Cohen I, Azaria R, Shapira J, Yigael D, Tepper R. Significance of secondary ultrasonographic endometrial thickening in post-meopausal tamoxifen-treated women. *Cancer* 2002; 94: 3101-6.
5. Konefka ES, Konefka T, Jassem J. The effect of tamoxifen intake on the female genital tract. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 291- 301.
6. Jordan VC, Assikis VJ. Endometrial carcinoma and tamoxifen: clearing up a controversy. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 467- 72.
7. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL. 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.
8. Neven P, Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet* 1998; 351: 155- 7.
9. Neven P, Vermeave H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf* 2000; 22: 1- 11.

10. Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Makavitzky 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.
11. Andolf E, Dahlander K, Aspenberg P. Ultrasonic thickness of the endometrium correlated to body weight in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 936- 40.
12. Karlsson B, Granberg S, Wikland M. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with post-menopausal bleeding. A nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 172: 1488- 94.
13. Granberg S, Wickland M, Karlsson B. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:47- 52.
14. Garuti G, Sambruni I, Cellani F, Garzia D, Alleva P, Luerti M. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in menopausal women with uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 65: 23- 33.
15. Garuti G, Grossi F, Cellani F, Centinaio G, Colonelli M, Luerti M. Hysteroscopic assessment of menopausal breast-cancer patients taking tamoxifen; there is a bias from the mode of endometrial sampling in estimating endometrial morbidity? *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72: 245- 53.
16. Markovitch O, Tepper R, Aviram R, Fishman A, Shapira J, Cohen I. The value of onohysterography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 754- 9.
17. Bertelli G, Valenzano M, Constantini S, Rissone R, Angiolini C, Signorini A, et al. Limited value of sonohysterography for endometrial screening in asymptomatic, postmenopausal patients treated with tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 275- 8.
18. Garuti G, Cellani F, Grossi F, Colonnelli M, Centinaio G, Luerti M. Saline infusion sonography and office hysteroscopy to assess endometrial morbidity associated with tamoxifen intake. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 323- 9.
19. Love BB, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RCF, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2050- 54.
20. Timmermann D, Deprest J, Boumet T, Van der Berghe I, Collins WP, Vergote I. A randomized trial on the use of ultrasonography at office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 62- 70.
21. Neven P. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1989; 1: 375- 6.
22. Vosse M, Renard F, Coibion M, Neven P, Nogaret JM, Hertens D. Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 58- 63.
23. Neven P, De Mulyder X, Van Belle Y, Van HI, Vanderick G. Longitudinal hysteroscopic follow-up during TAM treatment [letter] *Lancet* 1998; 351: 36.
24. Franchi M, Ghezzi F, Donadello D, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 1004- 8.
25. Ceci O, Bettocchi S, Marelo F, DiVenere R, Pellegrino AR, Laricchia L, Vimercati A. Hysteroscopic evaluation of the endometrium in postmenopausal women taking tamoxifen. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7: 185- 9.
26. Elhewl B, Ghorab MNM, Farrag SH. Saline sonohysterography for monitoring asymptomatic postmenopausal breast cancer patients taking tamoxifen. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 67: 81-6.
27. Remondette LM, Sherwood JB, Dunton CJ, Palazzo JP. Endometrial cancer in polyps associated with tamoxifen use. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 340- 1.
28. Cohen I, Azaria R, Fishman A, Tepper R, Shapira J, Beyth Y. Endometrial cancers in postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 304-9.
29. Deligdisch L, Cohen CJ, Penault F, Kalir T. Endometrial pathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2001; 22(S1): 7.
30. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Histopathologic behaviour of endometrial hyperplasia during tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 269- 73.
31. Giorda G, Crivellari D, Veronesi A, Perin T, Campagnutta E, Carbone A, Scarabelli C. Comparison of ultrasonography, hysteroscopy and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 975- 80.
32. Le Donne M, Lentini M, De Meo L, Benedetto V, Mesiti M. Uterine pathologies in patients undergoing tamoxifen therapy for breast cancer: ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 623- 6.
33. Neven P. Re: Tamoxifen: the need for a monitoring protocol. *Breast* 1996; 5: 330- 3.