**Meme Kanseri Olan Hastalarda Yapılan Endometrial Örnekleme Sonrası Elde Edilen Histopatolojik Sonuçlar; 5 Yıllık Deneyim**

**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

**The Histopathological Results of Endometrial Samples Taken From Breast Cancer Patients**

**Summary**

**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 unsignificant 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 paitent 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 Word**s: Endometrial Sampling, Breast Cancer, Tamoxifen

|  |
| --- |
|  |

**GİRİS**

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 rastlanılanı 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 karsinom riskini artıran BRCA-1 mutasyon taşıyıcılarında endometrium kaynaklı kanser gelişiminde rol oynayabilmesi nedeniyle endometrium kaynaklı kanserlerin sıklığının arttığı düşünülmektedir.

Meme kanser hücrelerinde estrojen reseptörü bulunabilmektedir. Bu nedenle selektif estrojen-reseptor modulatorü (SERM) olan tamoksifen, meme dokusu üzerine olan anti estrojenik etkilerinden dolayı kullanılmaktadır. Estrojen 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 kompetetif antagonizm göstererek meme kanser ilerlemesini engellerken iskelet sistemi, vajen, uterus, lipid metabolizması üzerine olan parsiyel agonistik etkisi bulunmaktadır. Uterus üzerine olan estrojenik etkileri endometrial polip, myoma uteri, endometrial hiperplazi ve endometrial kanser sıklığında artışa neden olmaktadır (5,6,7).

Çalışmamızdaki amaç kliniğimize meme karsinom tanısıyla başvuran ve endometrial örnekleme endikasyonu konan hastaların histopatolojik sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesinden elde edilen bulguları 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 karsinom tanısıyla başvuran ve endometrial örnekleme endikasyonu konan hastaların retrospektif analizi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri hastanemizin bilgi- kayıt işlemcisi AVİCENNA, hastaların bireysel kayıtlı dosyaları ve hastalarla birebir özel telefon görüşmeleriyle sağlanmıştır. Belirlenen tarihler arasında toplam 106 meme karsinom tanısı almış hastanın bilgilerine ulaşılabilmiştir.

Hastaların obstetrik bilgisi kaydedildikten sonra, menopozal statüleri, cerrahi ve medikal özgeçmişi, 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 ‘semptomatik’ grupta değerlendirilirken, olmayanlar ‘asemptomatik’ grupta toplanmıştır. Asemptomatik gruptaki hastaların endometrial örnekleme endiksayonları 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 atpili hiperplazi, kompleks atipili hiperplazi, endometrium karsinomu 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 örneklemelerin 3086’sının verilerine ulaşılmıştır. Bu yapılan hastaların %6.4’ünde (n=106) meme karsinomu tanısı bulunmaktadır. Meme karsinom tanısı olup endometrial örnekleme yapılan hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de belirtilmektedir.

Tablo 1 Meme Karsinom 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 | - |

Hastaların %78.3 (n= 83) menopozal , %21.7 (n= 23) ise premenopozal olarak bulunmuştur. Meme karsinom tanısı konulan hastaların %71.7’si (n=76) örneklenmenin yapıldığı dönemde tamoksifen kullanmaktaydı. 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 2. Meme Kanseri Olan Hastalarda Yapılan Endometrial Örnekleme İşlemleri ve Elde Edilen Histolojik Sonuçların Dağılımı

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

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

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

Meme karsinom tedavisinde tamoksifen kullanan ve kullanmayanlar arasındaki endometrial kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında; tamoksifen kullanan hastaların endometrial kalınlık ölçüsü 10.4 ±4.8 mm iken, kullanmayanlarda endometrial kalınlık 9.1 ± 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 3 Asemptomatik/Semptomatik Tamoksifen Kullanıcılarının Endometrial Kalınlık ve Histopatolojik Tanılarının Karşılaştırması.

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

\*NS; Anlamlı farklılık saptanmamıştır

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 benigndi. Bu grupta bir olguda kompleks atipisiz hiperplazi izlenmiştir. Premenopozal dönemde tamoksifen kullananlarda endometrial örnekleme 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.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Histopatolojik Sonuç | Premenopozal hastalar, n | Postmenopozal hastalar, n | χ=6.95  \*P=0.073 |
| Benign | 5 | 41 |
| Endometrial Polip | 8 | 16 |
| Kompleks Atipisiz Endometrial Hiperplazi | 0 | 1 |
| Yetersiz Numune | 0 | 5 |

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

Yapılan endometrial örnekleme sonucunda endometrial karsinom tanısı alan her iki kişi, örnekleme 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 örnekleme neticesine göre tanı almış olup, diğer hasta ise postmenopozal kanama şikayetiyle başvuran bir hastaydı. Tamoksifen grubunda asemptomatik olup, artmış endometrial kalınlık olması üzerine endometrial örnekleme yapılan bir hasta kompleks atipisiz hiperplazi tanısı almıştır. Bu üç hastanın sonradan yapılan histerektomi materyallerinin histopatolojisi incelendiğinde malignite şüphesinin kesinleştiği izlenmiştir. Anormal endometrial örnekleme sonuçları alan hastaların demografik verileri tablo 5’de sunulmuştur.

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 once 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 |

**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 kanserlilerde 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).

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 örnekleme sırasında tamoksifen kullanmayan menopozal hastalardı (tamoksifen adjuvan tedavisinin ne kadar süreyle kullanıldığı ve endometrial karsinom tanısından ne kadar süre önce kesildiği bilinmemektedir). Bu hastalarda tamoksifen kullanımından evvel, kliniğimizce 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. Bu hasta, tamoksifen kullanımın 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 matyeryali 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.

Tamoksifen meme kanserinin tedavisinde ve kemoproflaksisinde oldukça yaygın kullanılan bir selektif estrojen reseptör modülatör (SERM) grubundan bir ajandır. Farklı hücre gruplarında farklı gen ekspresyonu göstererek hedef organa göre antagonistik veya agonistik özellik gösterebilmektedir (14). Meme üzerinde estrojen antagonist etki gösterirken endometrium üzerinde agonistik etki göstermektedir. Bu estrojenik etki nedeniyle menopozal dönemde endometrium üzerinde en tehlikelisi endometrial kanser ve sarkom olmak üzere endometrial polip, endometraial 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, endoemtrial hiperplazi tanısı alan hastamızın histerektomi materyalinde malign transformasyon gösteren bir polibin saptanması, örneklemenin 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 yüzeyli olan atrofik endometrium ile beyaz, oldukça fazla damarlanma gösteren yaygın çıkıntılar izlenmesi ile kolayca ayrılabilmektedir. 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 artışı 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 açıklanmaması 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. Endometriumun 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 yaklaşım olmasına karşın, bu hasta grubunda triajı sağlayacak önemi henüz kazanamamıştır (56). Bu çalışmada olduğu gibi tamoksifen kullanan hastalarda, endometrial kalınlı 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 başvurması 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 prediksiyonunda 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.

**KAYNAKLAR**

1. American Cancer Society. www.cancer.org. [www.cancer.org](http://www.cancer.org)
2. Saadat M, Truong PT, Kader HA et al. Outcomes in patients with primary breast cancer and a subsequent diagnosis ofendometrial cancer: comparison of cohorts treated with andwithout tamoxifen. Cancer 2007; 110: 31–37.
3. Mellemkjaer L, Friis S, Olsen JH et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. Int J Cancer 2006; 118:2285–2292
4. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group(EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapyfor early breast cancer on recurrence and 15-year survival:an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365(9472):1687–717
5. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. Gynecologic Oncology2004;94(2):256–66.
6. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE,Cosgrove DO, et al.Effects of tamoxifen on uterus andovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. Lancet 1994;343:1318–21.
7. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coesbergh JW, Kiemeney LA, Gimbrere 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, OhJC, Atkinson EN, Broaddus RR,Gershenson DM, Lu KH. Uterine papillaryserous carcinoma (UPSC): a singleinstitution review of 129 cases . Gynecol Oncol 2003;91:463–9
9. Chan JK, Manuel MR, Cheung MK, OsannK, Husain A, Teng NN, Rao A, CarlsonRW, Whittemore AS. Breast cancerfollowed by corpus cancer: is there ahigher risk for aggressive histologic subtypes? Gynecol Oncol 2006;102:508–12.
10. Liang SX, Pearl M, Liang S, Xiang L, Jia L, Yang B, Fadare O, Schwartz PE, Chambers SK, Kong B, Zheng W. 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 Feb 15;128(4):763-70
11. Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. Gynecol Oncol 2001; 80:395.
12. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1358.
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 98 (2005) 63 – 67.
14. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. N Engl J Med 2003; 348:618. Althuis MD, Sexton M, Langenberg P, et al. Surveillancefor uterine abnormalities in tamoxifen-treated breast carcinomasurvivors: a community based study. Cancer 2000; 89: 80010.
15. Varras M, Polyzos D, Akrivis C. Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. Eur JGynaecol Oncol 2003; 24: 258-68.
16. Neven P, Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? Lancet 1998; 351: 1557.
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, et al. Adenomyosis in postmenopausalbreast cancer patients treated with tamoxifen: a new entity? Gynecol Oncol 1995; 58: 86-91
19. Ugwumadu AH, Bower D, Ho PK. Tamoxifen induced adenomyosisand 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 breascancer patients receiving tamoxifen. Obstet Gynecol 1993; 81:660
21. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison ofendometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated andnontreated premenopausal and postmenopausal breast cancerpatients. Gynecol Oncol 1997; 66: 233
22. Barakat RR. Tamoxifen and endometrial neoplasia. Clin ObstetGynecol 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 JGynecol Pathol 1998; 17: 302-11
24. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony R, Beyth Y.Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancertamoxifen-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 ultrasonographyin tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patientsmay represent endometrial cystic atrophy. Am J Obstet Gynecol1998; 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 tamoxifentreated 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, 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, et al. 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
35. Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, et al. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French casecontrol study. Federation Nationale desCentres 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, 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, 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: 656; 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 mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96:70.
44. Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, et al. Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. GynecolOncol 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; discussion151-5
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, Muller H, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginalultrasound. 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 Gynecol1999; 93: 1004-8.
49. Cohen I, Rosen DJ, Tepper R, 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, et al. Transvaginal ultrasonography and endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. Maturitas 1996; 25:45.
52. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, 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.
53. Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R, et al. Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen. Gynecol Oncol 1996; 60:409.
54. Fung MF, Reid A, Faught W, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. Gynecol Oncol 2003; 91:154
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 Oct 7;(4):CD007245
56. [Bezircioglu I](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bezircioglu%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22873103), [Baloglu A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Baloglu%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22873103), [Tarhan MO](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tarhan%20MO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22873103), [Oziz E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Oziz%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22873103), [Yigit S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yigit%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22873103). Evaluation of endometrium by transvaginal ultrasonography and Doppler in tamoxifen-treated women with breast cancer. [Eur J Gynaecol Oncol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22873103) 2012;33(3):295-9.

# [Kahraman K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kahraman%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22335032), [Pabuccu E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pabuccu%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22335032), [Taskin S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Taskin%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22335032), [Sukur YE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sukur%20YE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22335032), [Ozmen B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ozmen%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22335032), [Ortac F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ortac%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22335032). 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.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22335032) 2011;32(6):667-71.