

Endometriyal Poliplerdeki Malignite Oranı

The Rate of Malignancy in Endometrial Polyps

Dr. B. Pınar ÇİLESİZ GÖKSEDEF,^a
Dr. Kamuran KILAVUZ,^a
Dr. Mehmet MANDALLI,^a
Dr. Nida ERGİN,^a
Dr. Hüsnü GÖRGEN,^a
Dr. Ahmet ÇETİN^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Servisi,
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 01.07.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 16.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. B. Pınar ÇİLESİZ GÖKSEDEF
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
bpgoksedef@yahoo.com

ÖZET Giriş: Endometriyum kanserinin endometriyal poliplerden kaynaklanması veya eş zamanlı görülmesi nadir olup; sıklık %1-5 arasında rapor edilmektedir. Histolojik değerlendirme, poliplerde malignitenin dışlanmasını sağlayacak en kesin yöntem olsa da, düşük riskli olguların belirlenip, bu olguların yönetiminde gözlem metodu uygulanması ile gereksiz cerrahiden kaçınılması sağlanacaktır. Bu çalışmada; premalign ve malign poliplerdeki semptomatolojik, klinik ve ultrasonografik bulguların tanımlanması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup; polip tanısı alan ve histeroskopik olarak tedavi edilen 174 olgunun dosya kayıtlarından demografik, semptomatolojik ve klinik bilgilerine ulaşılmıştır. Olgular benign ve premalign/malign olarak gruplandırılmış ve bu iki grubun özellikleri karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Ortalama yaş 45 (24-80) yıl olarak saptanmıştır. Başvuru esnasında olguların çoğunluğunun semptomatik (%69) ve premenopozal (73) olduğu görülmüştür. Olguların %4.6'sının ise polip histolojisinin premalign veya malign olduğu saptanmıştır. Hemogloblin düzeyi ortalamaları premalign/malign grubunda benign gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla 10.1 mg/dL; 11.3 mg/dL. p= 0.03). Olgular semptomların başlangıç süresi ortalamaları bakımından değerlendirildiğinde, premalign/malign olguların benign olgulardan daha kısa bir başlangıç süresi olduğu görülmüştür. (sırasıyla 3.63 ay; 11.3 ay; p= 0.04). Ayrıca tamoksifen kullanımı premalign/malign grupta anlamlı olarak daha fazla sıklıkta saptanmıştır. **Sonuç:** Tamoksifen kullanım sıklığı, malign ve premalign patolojili endometriyal poliplerde benign poliplerden anlamlı olarak daha fazladır.

Anahtar Kelimeler: Polipler; karsinom; tamoksifen

ABSTRACT Objective: The incidence of carcinoma confined to endometrial polyps varies between 1-5%. Although histological evaluation of polyps is the only way to assure absence of malignancy, expectant management may be sufficient in case of low risk women with polyps, there by avoiding unnecessary surgery. The objective of this study was to evaluate the association of premalignancy and malignancy with symptomatic, some clinical characteristics and ultrasonographic findings. **Material and Methods:** This study is a retrospective chart review. The medical records of 174 women who submitted to hysteroscopic resection of endometrial polyps were reviewed and clinical characteristics, symptomatic and histological diagnosis of the resected polyps were assessed. Patients were classified as premalignant/malignant and benign and the features of these two groups were compared. **Results:** The median age was 45 (24-80). The majority of patients were symptomatic (%69) and premenopausal (%73). Polyps with premalignant and malignant hystology comprised 4.6% of cases. The hemoglobin levels were lower in premalignant and malignant polyps compared to benign polyps (10.1 mg/dL vs 11.3 mg/dL; p=0.03 respectively). The time of the onset of symptoms were shorter in premalignant or malignant polyps compared to benign cases (3.63 vs 11.3 months; p= 0.04 respectively). The incidence of tamoxifen use were higher in premalignant or malignant group. **Conclusion:** The incidence of tamoxifen use was significantly higher in patients with premalignant and malignant endometrial polyps than benign polyps.

Key Words: Polyps; carcinoma; tamoxifen

Endometriyal polipler; endometriyal gland ve stromanın ince duvarlı bir damar ile uterin kaviteye doğru fokal büyümesi olarak tanımlanır. Endometriyal polipler oldukça yaygın olup, prevalansının yaklaşık %25 olduğu tahmin edilmektedir.¹ Anormal uterin kanama sık görülen bir belirti olsa da bazen asemptomatik olabilir ve rutin kontroller de veya infertilite değerlendirmeleri sırasında saptanabilir.²⁻⁴

Endometriyal poliplerin etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Morfolojik özellikleri bakımından endometriyumun bir göstergesi olup; normal endometriyumdan, hiperplastik ve maligne kadar değişiklik gösterirler.⁵ Endometriyum kanserinin endometriyal poliplerden kaynaklanması veya eş zamanlı görülmesi nadir olup; sıklık %1-5 arasında rapor edilmektedir.⁶⁻¹¹

Endometriyal poliplerden kaynaklanan malignite için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Menopozun bir risk faktörü olduğunu, endometriyal poliplerle beraber görülen endometriyum kanserlerinin çoğunlukla postmenopozal semptomatik kadınlarda görüldüğünü gösteren sonuçlar mevcuttur.^{8,10} Son zamanlarda yayınlanmış olan ve postmenopozal semptomatik ve asemptomatik olguları içeren multisentrik geniş bir seride, endometriyal kanser oranının oldukça düşük olduğu belirtilmiştir.¹² İleri yaş, geç menopoz, obezite, arteriyel hipertansiyon, hormon replasman tedavisi (HRT), tamoksifen kullanımı gibi risk faktörleri de tanımlanmıştır.¹³

Transvajinal ultrasonografi (USG) yoluyla günümüzde pek çok polipin tanısı konmakta ve günlük klinik pratiğimizde, düşük malignite potansiyellerine rağmen, pek çoğu çıkarılmaktadır. Bugüne kadar, asemptomatik kadınlarda ve premenopozal olgularda poliplerin çıkarılıp çıkarılmayacağı konusunda henüz bir görüş birliğine varılmamıştır. Poliplerin total rezeksiyonu için histeroskopik polipektomi optimal bir tekniktir, ancak bu işlemin yüksek maliyeti, cerrahi riski ve eğitim ve ekipman gerekmesi gibi bazı sınırlamaları mevcuttur. Histolojik değerlendirme poliplerde malignitenin dışlanmasını sağlayacak en kesin yöntem olsa da, düşük riskli olguların belirlenip, bu olguların yönetimin-

de gözlem metodu uygulanması ile gereksiz cerrahiden kaçınılması sağlanacaktır.

Bu çalışmadaki amaç; semptomatik ve asemptomatik olgularda, premalign ve malign değişikliklerin varlığını değerlendirmektir. İkinci olarak da; klinik ve USG bulguları ile mevcut polipteki malignitenin tahmin edilip edilemeyeceği; bu verilerle polip yönetiminde izleme karşılık cerrahi kararın rolünü belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mayıs 2003-Aralık 2008 tarihleri arasında endometriyal polip tanısı ile histeroskopi yapılmış olguların dahil edildiği bu çalışma, retrospektif olarak planlandı ve etik kurul onayı alındı. Bu tarihler arasında, yaşları 24-80 yıl arasında olan ve polip tanısı konmuş 174 olgunun olan ve dosya kayıtlarına ulaşıldı. Çalışmaya premenopozal olan ve HRT almayan postmenopozal kadınlar dahil edildi. En az 12 aylık amenore tanımlayan olgular postmenopozal olarak değerlendirildi.

Anormal vajinal kanaması olan ya da başka nedenlerden dolayı polikliniğe başvuran olgularda; transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ve sonohisterografi (SIS)'de polip ön tanısı alan olgulara diagnostik histeroskopi uygulandı. Anormal uterin kanama; menopozdaki kadınlarda herhangi bir kanama ya da menopozda olmayan kadınlarda düzensiz, adet dışı kanamalar olarak tanımlandı. Olguların dosya kayıtlarından yaş, menopoz durumu, semptomların varlığı ve süresi, hemogloblin düzeyleri, gestagen ve tamoksifen kullanımı, servikal polip varlığı, PAP smear sonuçları kayıtlarına ulaşıldı. TVUSG'de endometriyal kalınlık ve SIS'te saptanan polip çapları mm cinsinden kaydedildi.

Diagnostik histeroskopi 10 mm'lik histeroskop (Storz, Tuttlingen, Almanya) kullanılarak genel anestezi altında yapıldı. Olguların polip sayısı ve polip dışı endometriyumdaki değişiklikler kaydedildikten sonra, aynı seansta polipektomi ve şüpheli alanlardan biyopsi uygulandı.

Histopatolojik sonuçlar, polipler (benign polipler, atipisiz hiperplazili polipler, atipili hiperplazili polipler ve endometriyum karsinomu) ve diğerleri olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programında Student's t ve Mann Whitney U testleri kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Endometriyal polip ön tanısı ile histeroskopi yapılan ve median yaş 174 olgu saptandı. Median yaş 45 (24-80) olarak idi. Olguların %26 (n= 45)'sı başvuru esnasında menopozda idi. Menopozdaki olgularda başvuru esnasında kanama olma oranı %56 (n= 25) olarak saptandı. Başvuru esnasında anormal vajinal kanama tanımlayan olgu sayısı 120 (%69) idi. Gestagen kullanan olgular %5 oranında iken, %1 olguda tamoksifen kullanımına rastlandı. Olguların %3'ünde 1'den fazla polip mevcuttu. Endometriyal poliple birlikte anormal smear varlığı %3 olguda izlendi. Olguların demografik bilgileri ve klinik bulguları Tablo 1'de görülmektedir.

Olguların histolojilere göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir. Polip ön tanısı ile opere edilen olguların %4.6 (n= 8)'sında polip saptanmadı. Polip saptanan olgulardan 1 (%0.6)'inde endometriyum adenokarsinomu saptanırken; endometriyum karsinomunun premalign lezyonlarının oranı %4 (n= 7) idi.

Malign ve premalign olgular ile benign olguların karakteristik özellikleri incelendiğinde yaş, endometriyal kalınlık ve polip çapı ortalamaları bakımından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken; hemoglobün düzeyi ortalamaları premalign/malign grubunda benign gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla 10.1 mg/dL; 11.3 mg/dL, $p = 0.03$). Olgular semptomların başlangıç süresi ortalamaları bakımından değerlendirildiğinde premalign/malign olguların benign olgulardan daha kısa bir başlangıç süresi olduğu saptandı (sırasıyla 3.63 ay; 11.3 ay; $p = 0.04$). Benign ve premalign/malign olguların bazı parametrelere göre ortalamaları Tablo 3'te görülmektedir.

Premalign/malign grubun benign grupla karşılaştırılmasında anormal kanama varlığı, menopoz durumu, gestagen kullanımı, servikal polip bulunması, patolojik smear varlığı, birden fazla polip bulunması açısından fark saptanmamış olup; tamoksifen kullanımını premalign/malign grupta anlamlı bir biçimde daha fazla sıklıkta sap-

TABLO 1: Demografik bilgiler ve klinik bulgular.

	n	%
Yaş (yıl)		
Median	45	(24-80)
Menopoz		
Var	45	26
Yok	129	74
Gestagen kullanımı		
Var	10	5
Yok	164	95
Tamoksifen kullanımı		
Var	3	1
Yok	171	99
Anormal vajinal kanama		
Var	120	69
Yok	54	31
Servikal polip		
Var	10	5
Yok	164	95
PAP sonucu		
ASC-US/LSIL	5	3
Normal	169	97
Birden fazla polip		
Var	4	3
Yok	170	97

TABLO 2: Olguların histolojilere göre dağılımı.

Histoloji	n	%
Polipler		
Endometriyal polip	148	85.1
Atipisiz basit/kompleks hiperplazili polip	10	5.7
Atipili basit/kompleks hiperplazili polip	7	4.0
Endometriyum adenokarsinomu	1	0.6
Toplam	166	95.4
Diğer		
Proliferatif endometriyum	3	1.7
Submukoz miyom	5	2.9
Toplam	8	4.6
Toplam	174	100

tanmıştır. Olgular da bazı parametrelerin sıklığının karşılaştırılması Tablo 4'te görülmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada endometriyal poliplerin, endometriyal kanser ve prekanseröz lezyonlar ile birlikteliği

TABLO 3: Benign ve premalign/malign olguların bazı parametrelere göre ortalamalarının karşılaştırılması.

Karakteristik	Benign (n= 166)	Premalign/malign (n= 8)	p
Yaş	46.5 ± 9.2	40.5 ± 7.9	0.74
Hemoglobin (mg/dL)	11.3 ± 1.9	10.1 ± 0.9	0.03
Semptomların süresi (ay)	11.8 ± 9.5	3.63 ± 1.4	0.04
Endometriyal kalınlık (mm)	13.3 ± 5.1	12.7 ± 3.05	0.43
Polip çapı (mm)	14.5 ± 7.1	15.7 ± 8.6	0.15

TABLO 4: Benign ve premalign/malign olgularda bazı parametrelerin sıklığının karşılaştırılması.

Karakteristik	Benign (n= 166)		Premalign/malign (n= 8)		p
	n	%	n	%	
Menopoz	45	27)	0	0	0.08
Anormal kanama	115	70)	5	62	0.68
Gestagen kullanımı	10	6	0	0	0.47
Servikal polip	10	6	0	0	0.47
ASC-US/LSIL	5	3	0	0	0.61
Birden fazla polip	4	3	0	0	0.65
Tamoksifen kullanımı	2	1	1	12	0.01

%4.6 olarak bulunmuştur. Olguların %4.0'ında endometriyumun prekanseröz lezyonlarından atipili basit veya kompleks hiperplazi saptanmış, %0.6'sında da endometriyumun adenokarsinomu bulunmuştur.

Daha önceki çalışmalarda endometriyal poliplerin malignite oranları %1-5 olarak rapor edilmiştir.⁶⁻¹¹ Orvieto ve ark.nın 146 endometriyal polibi inceledikleri çalışmada tek bir malign vaka dahi saptanmamış, hiperplazi oranını %10 olarak rapor etmişlerdir (%2.5'inde atipi).⁶ Bakour ve ark.nın anormal uterin kanama kliniği ile başvuran olguları inceleyen prospektif kontrollü çalışmasında; polipli olgularla polipsiz olguların histolojik bulguları karşılaştırılmış, poliplerin %3.2'sinde endometriyal karsinoma ve %6.5'inde de atipili hiperplazi saptanmıştır.¹⁴ Son zamanlarda yayınlanan geniş bir seride poliplerin %3.1'inde atipili hiperplazi ve %0.8'inde de karsinom olgusu saptanmıştır.⁷ Ben-Arie ve ark.nın serisinde de endometriyal poliplerdeki malign ve premalign lezyon oranları %6.3 olarak rapor edilmiştir.⁸

Bu çalışmada benign ve premalign/malign gruplar arasında yaş ortalaması ve menopoz bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlara benzer olarak menopoz durumunun malignite ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, tersini savunanlar da mevcuttur.^{7,8,11}

Endometriyal poliplerin çoğunluğu asemptomatiktir ve rutin vajinal sonografi ile tanımlanmaktadır.¹⁵⁻¹⁸ Ben-arie ve ark.nın serisinde asemptomatik polip olgularının oranı %54 olarak saptanmış olup, benign ve malign gruplarda semptomların varlığı bakımından fark saptanmamıştır.⁸ Bizim serimizde asemptomatik poliplerin oranı %31 olarak bulunmuştur ve benign polipli olgularla premalign/malign polipliler arasında semptom varlığı bakımından fark saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda dikkati çeken bir sonuç, premalign/malign gruptaki olgularda anormal kanamaların başlangıcından sonra geçen sürenin daha kısa olması ve daha düşük hemoglobin düzeyi ortalamasına sahip olmasıdır. Bunu premalign/malign olgulardaki kanamanın çok daha şiddetli olması ve kısa sürede hemoglobinde daha fazla düşüş yaratması olarak açıklamaktayız.

Benign olgularla premalign/malign olguların ultrasonografik olarak ölçülen endometriyum kalınlığı ve polip çapı ortalamaları ile benign olguların ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda polip çapının >15 mm olması halinde malignite ile ilişkisinin küçük olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁸ Yine Ferrazzi ve ark.nın postmenopozal asemptomatik olguları içeren geniş serisinde, malignite ile ilişkili yegâne parametrenin polip çapı olduğu ve univaryant analizlerde 18 mm'den büyük poliplerde kanser oranının 6.9 olduğunu ortaya koymuşlardır.¹²

Bu çalışmada poliplerin multipl olması, servikal polip varlığı, patolojik smear varlığı, gestagen kullanımı bakımından benign ve premalign/malign gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak malign ve premalign patolojiye sahip polipli olgularda, benign polipli olgulara göre tamoksifen kullanım sıklığı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Pek çok çalışmada endometriyal poliplerin malign transformasyonunda tamoksifen kullanımı

nın katkısı olabileceği gösterilmiştir.¹⁹⁻²³ Endometrijal poliplerdeki malignite oranı tamoksifen ile tedavi edilen postmenopozal meme kanserli olgularda %2-10.7 gibi yüksek oranlarda olup; bu oran sağlıklı premenopozal ve postmenopozal kadınlardan ve tamoksifen kullanmayan meme kanserli olgulardan çok daha yüksektir.²⁴⁻²⁶ Deligdisch ve ark.; tamoksifenle tedavi edilen 163 postmenopozal olguda, 15 (%9.3) malign endometrijal polip olgusu rapor etmişlerdir.²³ Postmenopozal tamoksifen kullanan 67 olguyu içeren bir seride malignite oranı %3 olarak rapor edilmiş olup, bu oran tamoksifen kullanmayan 1.034 postmenopozal endometrijal polipli kontrol grubuna göre (%0.48) oldukça yüksek saptanmıştır.¹⁹

Bu çalışmanın retrospektif olması ve vaka sayısının azlığı ve dolayısıyla malign olguların sayısı-

nın da az olması gibi sınırlayıcı yönleri mevcuttur. Premalign olguların da dahil edilmesi ile endometrijal poliplerin premalign malign lezyon oranları %5'lere yaklaşmaktadır. Ayrıca, bizim sonuçlarımıza göre malign poliplerin semptomatolojik bulguları ile benign polipler arasında fark bulunamamıştır. Premalign/malign poliplerin klinik ve demografik bulguları değerlendirildiğinde de tamoksifen kullanım insidansının bu grupta anlamlı olarak fazla olduğu saptanmıştır. Sonuç benign ve premalign/malign endometrijal polip olgularında menopoz durumu, yaş ortalaması, semptomatik olup olmaması bakımından fark saptanmıştır. Ancak premalign/malign poliplerde hemoglobin düzeyinin daha düşük, semptomların daha kısa süreli ve tamoksifen kullanımı sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- Sherman ME, Mazur MT, Kurman RJ. Benign diseases of the endometrium. In: Kurman RJ, ed. Blaunstein's Pathology of The Female Genital Tract. 3rded. New York: Springer; 2002. p. 421-66.
- Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1988;71(5):771-3.
- Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):669-74.
- Caspi B, Appelman Z, Goldchmit R, Ashkenazi M, Haruvy Y, Hagay Z. The bright edge of the endometrial polyp. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(4):327-30.
- Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol* 2005;3(1):8.
- Orvieto R, Bar-Hava I, Dicker D, Bar J, Ben-Rafael Z, Neri A. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(10):883-6.
- Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(4):927-31.
- Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115(2):206-10.
- Anastasiadis PG, Skaphida PG, Koutlaki NG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Descriptive epidemiology of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(2):131-4.
- Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest* 2004;58(4):212-5.
- Antunes A Jr, Costa-Paiva L, Arthuso M, Costa JV, Pinto-Neto AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. *Maturitas* 2007;57(4):415-21.
- Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):235.e1-6.
- Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas* 2005;50(3):231-6.
- Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(4):317-20.
- Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F, Mallmann P, Beyer IM, Fleisch MC, et al. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas* 2009;62(2):176-8.
- DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):3-7.
- Clevenger-Hoefl M, Syrop CH, Stovall DW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999;94(4):516-20.
- Tjarks M., Van Voorhis B. Treatment of endometrial polyps. *Obstet Gynecol*. 2000; 96(6):886-9.
- 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(1):136-41.
- Berlière M, Charles A, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):40-4.

21. 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(4):302-11.
22. Ramondetta LM, Sherwood JB, Dunton CJ, Palazzo JP. Endometrial cancer in polyps associated with tamoxifen use. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt 1):340-1.
23. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):181-6.
24. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Vanderrick G, De Muylder E. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1989;1(8634):375.
25. 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(5 (Pt 1)):660-4.
26. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and non-treated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997;66(2):233-7.