

Tamoksifen ve Kadın Alt Genital Sistemi

Tamoxifen and Lower Female Genital Tractus: Review

Ümit NAYKI,^a
Cenk NAYKI,^a
Paşa ULUĞ,^a
Emre GÜLTEKİN,^b
Emrah TÖZ,^c
Yusuf YILDIRIM^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Erzincan

^bKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

İzmir Ödemiş Devlet Hastanesi,

^cKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 10.07.2013

Kabul Tarihi/Accepted: 28.01.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:

Ümit NAYKI

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Erzincan,

TÜRKİYE/TURKEY

drumit75@hotmail.com

ÖZET Selektif bir östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan tamoksifen (TAM), meme kanserli hastaların tedavisinde ve meme kanseri için yüksek riskli kadınlarda koruyucu amaçlı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. TAM'ın kompleks bir mekanizması vardır. Ortamdaki östrojen konsantrasyonuna göre östrojen reseptörlerine bağlanarak hem antagonist hem de agonist etkiler gösterebilir. Meme dokusunda antagonist gibi davranırken, kadın genital sistemi üzerine agonist etkileri belirgindir. Bu kısmi agonist etkilerine bağlı olarak, uzun dönem TAM kullanımı, endometriyal polip, adenomyozis, leiomyom, endometriyal hiperplazi, endometriyal kanser ve uterin sarkom gibi çeşitli epitelyal veya non-epitelyal uterin korpus lezyonları ve fonksiyonel over kistleri gibi bazı jinekolojik yan etkilere neden olur. TAM ile ilişkili kadın genital sisteminin üst kısmına ait patolojilerle ilgili literatürde yeterli veri bulunmasına rağmen, TAM kullanımının kadın alt genital sistemi üzerine etkileri hakkındaki veriler kısıtlıdır. Bu derleme, TAM ile kadın alt genital sistemi arasındaki ilişki hakkındaki güncel verileri analiz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tamoksifen; serviks uteri; vajina; üretra; pelvik taban

ABSTRACT Tamoxifen (TAM), a selective estrogen receptor modulator (SERM), is widely used in the treatment of patients with breast cancer and for chemoprophylaxis in high risk women for breast cancer. TAM has a complex mechanism. Due to the ambient estrogen concentration, it has both agonistic and antagonistic effects by binding estrogen receptors. However, it acts as an estrogen antagonist in breast tissue, agonistic effects are prominent on female genital tractus. Due to its partial agonistic effect, long term TAM usage causes some gynecologic side effects such as epithelial and non-epithelial uterine corpus lesions including endometrial polyp, adenomyosis, leiomyoma, endometrial hyperplasia, endometrial cancer and moreover functioning ovarian cysts. There is sufficient data about TAM associated pathologies of upper part of the female genital tractus in literature, however, the data about the effects of TAM usage on female lower genital tractus in breast cancer survivors is limited. This "review" analyzes the current data about the association between TAM and female lower genital tractus.

Key Words: Tamoxifen; cervix uteri; vagina; urethra; pelvic floor

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2014;24(4):227-33

Selektif bir östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan tamoksifen (TAM), günümüzde meme kanserinin adjuvan hormonal tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.¹ 1998 yılında Fisher ve ark., meme kanseri açısından yüksek riskli kadınlarda TAM'ın profilaktik olarak kullanımının meme kanseri insidansını %45 azalttığını gösterdiler. Hâlen, meme kanseri için yüksek risk taşıyan pre ve postmenopozal kadınlarda kemoprotektif amaçlı olarak önerilmektedir.²

TAM, östrojen reseptörlerine bağlanarak ortamdaki östrojen konsantrasyonuna göre hem antagonist hem de agonist etkiler gösterebilir.³⁻⁵ TAM meme dokusunda antagonist gibi davranırken, kadın genital traktusunda agonist olarak etki gösterir. Postmenopozal kadınlarda agonistik etkiler daha belirgindir.

Östrojenik etkisine bağlı olarak TAM; endometriyal polip, adenomiyozis, leiomyom, endometriyal hiperplazi, endometriyal kanser ve uterin sarkom gibi çeşitli epitelyal ve non-epitelyal uterin korpus lezyonlarının artışına neden olabilir.⁶⁻⁸ TAM ile ilişkili endometriyal patolojilerden en sık görülen (%8-%36), endometriyal poliplerdir.^{7,19-24} Bu polipler, genel populasyonda görülen poliplerden farklı makroskobik ve mikroskobik özelliklere sahiptirler.^{6,25,26} Genellikle birden fazla sayıda ve büyük çaplı olmakla beraber proliferatif aktivite, anormal epitelyal diferansiyasyon ve periglandüler stromal yoğunlaşma mikroskobik olarak bu poliplerde sıklıkla izlenir.^{27,28} TAM ile ilişkili endometriyal poliplerde malign değişim görülme sıklığı artmış olup, %3-10,7 olarak bildirilmiştir.^{24,29} Diğer yandan, çeşitli çalışmalarda, özellikle TAM tedavisi almış postmenopozal meme kanserli kadınlarda (TAM tedavisi almamış postmenopozal meme kanserli kadınlarla karşılaştırıldığında) artmış endometriyal hiperplazi insidansı (%1,3-20'ye karşı %0-10) gösterilmiştir.^{7,19,21-23} İlk kez 1985 yılında Killackey ve ark., TAM kullanımı ile endometrium

kanseri arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir.¹⁵ Takip eden yıllar içinde yapılan birçok çalışma göstermiştir ki; TAM kullanan meme kanserli kadınlarda, endometrium kanserinde anlamlı bir artış bulunmaktadır.^{2,30,31} Bu grup hastalarda kanser genellikle endometriyal hiperplazi gibi benign bir öncü lezyonu takiben gelişir. TAM kullanımıyla ilişkili endometrium kanserleri evre, grade, histoloji ve prognoz bakımından genel populasyonda görülen endometrium kanseri ile benzerlik gösterir.^{16,32-34} Ayrıca, TAM ile tedavi edilen meme kanserli kadınların önemli bir kısmında (%17) cerrahi müdahale gerektirebilecek fonksiyonel ovaryan kistler gelişebileceği bildirilmiştir.³⁵⁻³⁹ TAM, kadın genital sisteminin üst kısmına olan bu etkilerin dışında, östrojen reseptör varlığına göre servikal ve vajinal skuamöz epitel gibi, kadın genital sisteminin diğer kısımlarını da etkileyebilir.⁴⁰ Ancak TAM ile ilişkili kadın alt genital sistemi lezyonları hakkında literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu derleme, meme kanserli kadınlarda uzun dönem TAM kullanımı ile kadın alt genital sistem patolojileri arasındaki ilişki hakkındaki güncel bilgiyi tartışmayı amaçlamaktadır (Tablo 1).

UTERİN SERVİKS VE SERVİKOVAJİNAL SMİR

Lokal dokulardaki zayıf östrojenik etkisiyle, TAM'ın endometriyal polipler gibi servikal polip insidansını da arttırdığı rapor edilmiştir.^{5,41-43} Fotoiu ve

TABLO 1: TAM ile ilişkili alt genital sistem patolojilerinin sıklığı.

Patoloji	İnsidans (%) / olgu sayısı	Kaynaklar
Servikal polip	%44 (24/56 hasta)	Fotou ve ark. (2005) ⁴⁵
Anormal servikojenital sitolojik bulgular:		
- Artmış maturasyon indeksi	138/162 hasta	Freidreich ve ark.(1998) ⁴⁹
- Artmış karyopiknotik indeks	138/162 hasta	Ferrazzi ve ark. (1977) ⁴⁶
- Benign atipik değişiklikler ve ASCUS (*)	%67 (35/57 hasta)	Gill ve ark. (1998) ⁴¹
- "Küçük mavi hücre" varlığı	%19-%40	Opjorden ve ark. (2001) ⁵² Yang ve ark. (2001) ⁴⁸
Vajinal atrofi		
- Disparoni	%47 (46/98 hasta)	Mourits ve ark. (2002) ⁵⁹
- Seksüel disfonksiyon	%54 (31/57 hasta)	Mortimer ve ark. (1999) ⁶⁰
Ürogenital prolaps	%60 (8/14 hasta)	Vardy ve ark. (2003) ⁶³
Üriner inkontinans	%33 (5/14 hasta)	Vardy ve ark. (2003) ⁶³

* ASCUS: Önemi bilinmeyen atipik skuamöz hücreler.

ark., anormal kanama ile prezente olan, 5 ay-15 yıl arasında değişen periyotta TAM tedavisi (10-40 mg/gün) alan 56 hastanın küretaj ve laparotomi piyeslerinin histopatolojik özelliklerini karşılaştırmışlar ve en sık rastlanan bulgu olarak %44'lük bir oranla servikal ve endometriyal polipleri bildirmişlerdir.⁴⁴

1977 yılında TAM ile ilgili ilk sitolojik gözlem göstermiştir ki; TAM almış postmenopozal kadınların smirleri, atrofik smirlere göre daha östrojenizedir.⁴⁵ TAM kullanımını servikovajinal smirlerin artmış karyopiknotik ve maturasyon göstergeleriyle ilişkilidir. Bunlar vajinal ve servikal epitelde TAM'ın östrojen benzeri etkisine bağlıdır.^{40,46-48} Ancak TAM'ın servikovajinal skuamöz epiteldeki etkilerinin kullanım süresi ile değiştiğine dair kanıtlar vardır. Yokosuko ve ark., intermediate skuamöz hücre (IMT) artışının aksine, dört yıldan az süren TAM uygulaması boyunca süperfisyal hücrelerin (ST) azaldığını, ama TAM tedavisi dört yıldan fazla sürerse, IMT'nin yavaş bir azalma gösterdiğini ve ST'nin yavaşça arttığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda karyopiknotik indeks değerleri de benzer değişiklikler göstermiştir.⁴⁹

Uzun dönem TAM tedavisi, artmış servikal inflamasyonla ilişkili bulunmamıştır.⁵⁰ Ne var ki, bu hastaların servikal smirlerinde belirgin hiperkromatik kromatin ve küçük çekirdekçiğe sahip "küçük mavi hücrelerin" artmış insidansı (%19-40 arasında değişen), nöroendokrin malignansi gibi patolojilerle birliktelik göstermeden izlenmiştir.⁴⁷⁻⁵¹ TAM'ın agonistik etkileriyle stimüle olan bu hücrelerin servikovajinal epitelin proliferatif rezerv hücrelerini temsil ettiği düşünülmektedir. Ancak bu hücrelerin hormon replasman tedavisi alan kadınlarda görülmemesi, bu durumda östrojen reseptör (ER) bağımsız bir mekanizmanın etkisini düşündürmektedir.⁴⁷

TAM almış hastaların servikovajinal smirlerinde, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve invaziv servikal kanser riskinde artış görülmeden, artmış benign reaktif atipi veya önemi bilinmeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS) insidansı vardır. Retrospektif bir çalışmada, Gill ve ark., TAM tedavisi alan 52 meme kanserli hastanın smirleri ile TAM tedavisi almayan 21 meme kanserli hastanın smirlerini karşılaştırmışlar. Sadece TAM tedavisi

alan 38 hastanın 21 (%55)'i ve başka kemoterapötik ajanlarla kombine TAM tedavisi alan 14 hastanın 11 (%78)'inin smirlerinde atipik hücreler gözlenirken, TAM tedavisi almayan 21 hastanın 62 (%28)'sinin smirlerinde atipi izlenmiş. Atipi görülen smirler "benign reaktif" ve "ASCUS" olarak gruplandırılmış. Smirleri ASCUS olarak sınıflandırılan 19 hastanın 13'üne servikal biyopsi yapılmış, ancak hiçbirinde HPV'ye bağlı diagnostik değişiklikler veya displaziye rastlanmamıştır.⁴⁰

Diğer yandan, TAM tedavisi alan ve menstrüel disfonksiyon şikâyeti bulunan 153 meme kanserli hastanın servikovajinal smirlerinin incelendiği başka bir çalışmada; dört hastada atipik glandüler değişiklikler rapor edilmiş ve bu değişikliklerin yanlış pozitif tanılarının bir sonucu olduğu ve TAM ile ilişkili hücresel değişikliklerin kanserin morfolojik özelliklerini taklit edebileceği bildirilmiştir.⁵²

TAM'ın kadın genital sistemi üzerine etkileriyle ilgili bir derlemede ise Fornander ve ark., kontrolleriyle karşılaştırıldığında TAM tedavisi almış meme kanserli hasta grubunda servikal kanser oluşumunda fark olmadığını bildirmişlerdir.⁵⁰

VAJİNA VE SEKSÜEL FONKSİYON

TAM'ın ürogenital sistemdeki etkileri menopozal duruma göre değişiklik gösterir. Premenopozal meme kanserli kadınlarda, doğal endojen östrojen seviyelerini bloke ederek antagonist etki gösterirken; postmenopozal meme kanserli kadınlarda agonist etkiler belirgindir.

Ganz ve ark., meme kanserli kadınların %50-75'inin en az bir veya daha fazla ürogenital yakınması olduğunu ve en sık (%40) vajinal kuruluk görüldüğünü bildirmişlerdir.⁵³ Vajinal kuruluk; dispareni, azalmış cinsel istek ve azalmış cinsel tatmine neden olabilir.^{4,45-47} Cluze ve ark., TAM tedavisi alan premenopozal meme kanserli hastalarda, dispareni hastanın tedaviyi bırakmasında etkili olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁴

Meme kanseri tanısının psikolojik etkileri ve sonrasında sitotoksik kemoterapi, seksüel fonksiyonlarda ciddi değişikliklere yol açarken; TAM'da kendi başına, meme kanserinden kür sağlanmış hastalarda seksüel disfonksiyon insidansını artırma-

bilir. Bazı çalışmalar, TAM tedavisinin azalmış cinsel istek ve artmış dispareni oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir.⁵⁸⁻⁵⁸ Meme kanserli hastalarda TAM'ın seksüel fonksiyona etkisini spesifik olarak değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada, seksüel olarak aktif 41 bireyden 22'si önceki kemoterapiden bağımsız olarak, ilişkide ağrı veya rahatsızlık duyduğunu belirtmiştir.⁵⁹ Hayvan çalışmaları, sıvı transuda oluşumunun ve artmış kan akımına vajinal cevabın, östrojen bağımlı olduğunu göstermiştir.⁶⁰⁻⁶² Diğer bir hayvan çalışmasında, Kim ve ark., TAM tedavisinin vajinal kan akışını anlamlı azalttığını ve ER ekspresyonunu (ER antagonizması altında muhtemel olarak bir kompensatuvar up-regülasyonu yansıtarak) arttırdığını bildirmişlerdir.⁶³ Aynı zamanda, TAM tedavisinin vajinal epitelde azalan arginaz aktivitesi ile ilişkili olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Argininin, intraselüler arginin havuzunu azaltarak ve substrat rekabeti sırasında nitrik oksit (NO) sentezini inhibe ederek, kadın genital dokusundaki vasküler yanıtları modüle ettiği gösterilmiştir. TAM verilen ratlarda, arginaz aktivitesindeki düşüş, vajinal perfüzyonu sağlamak için lokal damar ağındaki kompensatuvar down regülasyonun yansıması olabilir. Alternatif olarak, argininin diğer dokularda, poliamin sentez yolu aracılığıyla hücre büyümesi regülasyonunda kritik olduğu gösterildiğinden, uzamış TAM tedavisinin erken fizyolojik bir sonucu olarak ortaya çıkan düşük arginaz aktivitesi de, uzamış TAM tedavisiyle birlikte sonrasında vajinal kuruluşun nedeni olabilir.^{64,65}

Son yıllarda meme kanseri tedavisinde TAM ve aromataz inhibitörlerinin tedavi etkinlikleri ve yan etkiler açısından karşılaştırıldığı yayınlar artan sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Postmenopozal meme kanserli hastalarda TAM ve aromataz inhibitörlerinin karşılaştırıldığı ATAC (Arimedex, Tamoxifen, Alone or in Combination) çalışmasında, aromataz inhibitörü (anastrozole) alan grupta TAM alan gruba göre vajinal kuruluk (%18,5'e %9,1), azalmış libido (%34'e %26,1) ve dispareni (%17,3'e %8,1) gibi yan etkilerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.⁶⁶ Baumgart ve ark.'nın çalışması da bu sonuçları desteklemektedir.⁶⁷

Paradoks olarak lökore de TAM gibi SERM'lerin yan etkilerindedir. TAM kullanan meme kanserli hastaların %25'inde vajinal sekresyonda artış bildirilmiştir.⁶⁸ Lökokorenin etiyojisi kesin olarak bilinmemekle beraber vajinanın muhtemel östrojenik bir stimülasyonu sorumlu tutulmaktadır.^{42,69,70}

Fibroepitelyal stromal polip, superfisyal vulva-vajinal ve servikojajinal miyofibroblastom ve anjiomiyofibroblastom gibi kadın genital sisteminin alt kısmındaki mezenkimal lezyonlarla TAM arasında muhtemel bir ilişki ileri sürülmüştür.^{42,43,71-73} Bu neoplazmların çoğu ER pozitif olduğundan, bazı araştırmacılar, zayıf östrojenik etkilerine bağlı olarak, TAM'ın bunların gelişiminde veya büyümesinde anahtar rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.^{71,72}

URETRA VE PELVİK TABAN DOKUSU

Kadın üriner sistemi; mesane, üretra ve pelvik duvarın anatomik bütünlüğü ve bazı sinir sistemi merkezleri arasındaki etkileşime dayanan kompleks bir kontrol sistemine sahiptir. Kontinansa üretral damarların önemini baz alarak, Faria ve ark. TAM'ın periüretral kan akımı değişikliklerine (azalmış pulsatilite ve rezistans indeksi) ve artan periüretral damar sayısına yol açtığını bildirmişler, fakat bu bulguların klinikle ilişkisinin net olmadığı sonucuna varmışlardır.⁷⁴⁻⁷⁶

Hipoöstrojenizm; genellikle üriner inkontinans, anal inkontinans ve pelvik orprolapsusu gibi pelvik taban disfonksiyonlarının önemli bir nedeni olarak düşünülmektedir.^{77,78} Ancak pelvik taban fonksiyonunun kuvvetlendirilmesinde hormon replasman tedavisinin rolü günümüzde sorgulanmaktadır.^{79,80}

SERM ailesinin bir üyesi olan TAM'ın, kadın genital sisteminin alt kısmında östrojen benzeri etkiler gösterdiği bilinmesine rağmen, pelvik organ prolapsusu ve inkontinans üzerine etkileri tartışmalıdır. SERM'lerin pelvik organ prolapsu ve üriner inkontinansa etkilerini inceleyen bir çalışmada, TAM'ın pelvik taban prolapsu artırabileceği bildirilmiştir.⁷⁷ Varday ve ark. ise; raloksifen, TAM, konjuge östrojen ve plaseboyu karşılaştıran, sağlıklı 57 postmenopozal hastayı kapsayan çift kör, randomize çalışmalarında kısa dönem ürogenital etkileri araştırmışlardır. Çalışmada, raloksifen ve

TAM'ın prolapsı (konjuge östrojen ve plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı) ilerlettiği bildirilmiştir. Prolaps, TAM alanların %60'ında ilerlerken, bu oran plasebo grubunda %18, konjuge östrojen grubunda %22 olarak bulunmuştur. TAM alanların %33'ünün inkontinans-tan şikayetçi olduğu gözlenmiştir.⁸¹ Ganz ve ark. da çalışmalarında benzer sonuçlar bulmuşlardır.⁸²

SONUÇ

TAM'ın kadın genital traktının alt kısmı üzerine patolojik etkileri ile ilgili az bilgi olmasına rağmen, TAM kullanımını sadece uterus korpus ve ovaryan

patolojilerle değil, aynı zamanda potansiyel olarak hayat kalitesini de etkileyebilen servikal, vajinal, üriner ve pelvik taban patolojileriyle de ilgili gibi görünmektedir. Hem jinekoloji hem de meme ile ilgilenen klinisyenler bu patolojik etkiler hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Hiçbir jinekolojik semptomu olmasa bile, biz TAM kullanan hastaların yıllık pelvik muayene ve servikojenital pap-smir ile takip edilmelerini öneriyoruz. Ayrıca aromataz inhibitörleri gibi anti-hormonal ajanların kullanımı ile, benign ve malign alt genital trakt lezyonları arasındaki muhtemel bağlantıyla ilgili yürütülecek yeni klinik çalışmaların ilginç olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Ugwumadu AH, Carmichael PL, Neven P. Tamoxifen and the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8(1):6-15.
2. 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(18):1371-88.
3. MacGregor JI, Jordan VC. Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacol Rev* 1998;50(2):151-96.
4. Pasqualini JR, Sumida C, Giambiagi N. Pharmacodynamic and biological effects of anti-estrogens in different models. *J Steroid Biochem* 1988;31(4B):613-43.
5. Cohen I. Benign gynecologic conditions in Tamoxifen-treated patients. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(4):1204-5; author reply 1205.
6. Corley D, Rowe J, Curtis MT, Hogan WM, Noumoff JS, Livolsi VA. Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. *Obstet Gynecol* 1992;79(1):111-6.
7. 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.
8. Nasu K, Arima K, Yoshimatsu J, Miyakawa I. Adenomyomatous polyp of the uterus in a patient receiving tamoxifen. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27(5):350-2.
9. 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(1):86-91.
10. Dilts PV Jr, Hopkins MP, Chang AE, Cody RL. Rapid growth of leiomyoma in patient receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(1 Pt 1):167-8.
11. Leo L, Lanza A, Re A, Tessarolo M, Bellino R, Lauricella A, et al. Leiomyomas in patients receiving Tamoxifen. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1994;21(2):94-8.
12. Kang J, Baxi L, Heller D. Tamoxifen-induced growth of leiomyomas. A case report. *J Reprod Med* 1996;41(2):119-20.
13. 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(6):623-6.
14. Yildirim Y, Inal MM, Sancı M, Yildirim YK, Mit T, Polat M, et al. Development of uterine sarcoma after tamoxifen treatment for breast cancer: report of four cases. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(6):1239-42.
15. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985;69(2):237-8.
16. 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(7):527-37.
17. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351(9114):1451-67.
18. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, Schwartz SM, Liff J, McGann-Maloney E, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(19):1654-62.
19. Neven P, Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet* 1998;351(9097):155-7.
20. Ugwumadu AH, Bower D, Ho PK. Tamoxifen induced adenomyosis and adenomyomatous endometrial polyp. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(4):386-8.
21. 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.
22. 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 randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343(8909):1318-21.
23. Barakat RR. Tamoxifen and endometrial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1996;39(3):629-40.
24. Schlesinger C, Kamoi S, Ascher SM, Kendall 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.
25. Nuovo MA, Nuovo GJ, McCaffrey RM, Levine RU, Barron B, Winkler B. Endometrial polyps in postmenopausal patients receiving tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8(2):125-31.
26. Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathol* 1994;47(9):827-33.

27. Aleem FA, Predanic M. Endometrial changes in patients on tamoxifen. *Lancet* 1995;346 (8985):1292-93.
28. 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.
29. 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.
30. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Vanderrick G, De Muylder E. Hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;35(2-3):235-8.
31. Jordan VC. Tamoxifen and endometrial cancer. *Lancet* 1989;333(8640):733-4.
32. van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeneij LA, Gimbrère CH, Otter R, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343(8895):448-52.
33. 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(3):255-60.
34. 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(20):3459-63.
35. Sawka CA, Pritchard KI, Paterson AH, Sutherland DJ, Thomson DB, Shelley WE, et al. Role and mechanism of action of tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast carcinoma. *Cancer Res* 1986;46(6):3152-6.
36. Cohen I, Rosen DJ, Altaras M, Beyth Y, Shapira J, Yigael D. Tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients may be associated with ovarian overstimulation, cystic formations and fibroid overgrowth. *Br J Cancer* 1994;69(3):620-1.
37. Barbieri RL, Ferracci AL, Drosch JN, Rochelson BL. Ovarian torsion in a premenopausal woman treated with tamoxifen for breast cancer. *Fertil Steril* 1993;59(2):459-60.
38. Nasu K, Miyazaki T, Kiyonaga Y, Kawasaki F, Miyakawa I. Torsion of a functional ovarian cyst in a premenopausal patient receiving tamoxifen. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48(3):200-2.
39. Inal MM, Incebiyik A, Sanci M, Yildirim Y, Polat M, Pilanci B, et al. Ovarian cysts in tamoxifen-treated women with breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120(1):104-6.
40. Gill BL, Simpson JF, Somlo G, McGonigle KF, Wilczynski SP. Effects of tamoxifen on the cytology of the uterine cervix in breast cancer patients. *Diagn Cytopathol* 1998;19(6):417-22.
41. Katzenellenbogen BS, Norman MJ, Eckert RL, Peltz SW, Mangel WF. Bioactivities, estrogen receptor interactions, and plasminogen activator-inducing activities of tamoxifen and hydroxy-tamoxifen isomers in MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1984;44(1):112-9.
42. Varras M, Polyzos D, Akrivis Ch. Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(3-4):258-68.
43. Nucci MR, Young RH, Fletcher CD. Cellular pseudosarcomatous fibroepithelial stromal polyps of the lower female genital tract: an underrecognized lesion often misdiagnosed as sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2000;24(2):231-40.
44. Fotiou S, Tserkezoglou A, Hadjieleftheriou G, Apostolikas N, Karydas I, Stravolimos K. Tamoxifen associated uterine pathology in breast cancer patients with abnormal bleeding. *Anticancer Res* 1998;18(1B):625-9.
45. Ferrazzi E, Cartei G, Mattarazzo R, Fiorentino M. Oestrogen-like effect of tamoxifen on vaginal epithelium. *Br Med J* 1977;1(6072):1351-2.
46. Daniel Y, Inbar M, Bar-Am A, Peyser MR, Lessing JB. The effects of tamoxifen treatment on the endometrium. *Fertil Steril* 1996;65(6):1083-9.
47. Yang YJ, Trapkin LK, Demoski RK, Bellerdine J, Powers CN. The small blue cell dilemma associated with tamoxifen therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(8):1047-50.
48. Friedrich M, Mink D, Villena-Heinsen C, Woll-Hermann A, Schmidt W. Tamoxifen and proliferation of vaginal and cervical epithelium in postmenopausal women with breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80(2):221-5.
49. Yokosuka K, Teshima H, Katase K, Fujimoto I, Yamauchi K, Hasumi K, et al. [Effects of long-term administration of tamoxifen on vaginal epithelium and complications of endometrial lesions in breast cancer patients]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1995;47(2):125-32.
50. Fornander T, Rutqvist LE, Wilking N. Effects of tamoxifen on the female genital tract. *Ann N Y Acad Sci* 1991;622:469-76.
51. Opjorden SL, Caudill JL, Humphrey SK, Salomão DR. Small cells in cervical-vaginal smears of patients treated with tamoxifen. *Cancer* 2001;93(1):23-8.
52. Ajit D, Gavas S, Jagtap S, Chinoy RF. Cyto-diagnostic problems in cervicovaginal smears from symptomatic breast cancer patients on tamoxifen therapy. *Acta Cytol* 2009;53(4):383-8.
53. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol* 1998 ;16(2):501-14.
54. Cluze C, Rey D, Huiart L, BenDiane MK, Bouhnik AD, Berenger C, et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol* 2012;23(4):882-90.
55. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 2):855-66.
56. Marttunen MB, Cacciatori B, Hietanen P, Pyrhönen S, Tiitinen A, Wahlström T, et al. Prospective study on gynaecological effects of two antioestrogens tamoxifen and toremifene in postmenopausal women. *Br J Cancer* 2001;84(7):897-902.
57. Morales L, Neven P, Timmerman D, Christiaens MR, Vergote I, Van Limbergen E, et al. Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 2004;15(8):753-60.
58. Mourits MJ, Böckermann I, de Vries EG, van der Zee AG, ten Hoor KA, van der Graaf WT, et al. Tamoxifen effects on subjective and psychosocial well-being, in a randomised breast cancer study comparing high-dose and standard-dose chemotherapy. *Br J Cancer* 2002;86(10):1546-50.
59. Mortimer JE, Boucher L, Baty J, Knapp DL, Ryan E, Rowland JH. Effect of tamoxifen on sexual functioning in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1488-92.
60. Park K, Ahn K, Lee S, Ryu S, Park Y, Azadzi KM. Decreased circulating levels of estrogen alter vaginal and clitoral blood flow and structure in the rabbit. *Int J Impot Res* 2001;13(2):116-24.
61. Min K, Munarriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish A. Effects of ovariectomy and estrogen and androgen treatment on sildenafil-mediated changes in female genital blood flow and vaginal lubrication in the animal model. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(5):1370-6.
62. Min K, Munarriz R, Kim NN, Choi S, O'Connell L, Goldstein I, et al. Effects of ovariectomy and estrogen replacement on basal and pelvic nerve stimulated vaginal lubrication in an animal model. *J Sex Marital Ther* 2003;29(Suppl 1):77-84.
63. Kim SW, Kim NN, Jeong SJ, Munarriz R, Goldstein I, Traish AM. Modulation of rat vaginal blood flow and estrogen receptor by estradiol. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1538-43.

64. Li H, Meininger CJ, Kelly KA, Hawker JR Jr, Morris SM Jr, Wu G. Activities of arginase I and II are limiting for endothelial cell proliferation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;282(1):R64-9.
65. Morris SM Jr. Recent advances in arginine metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(1):45-51.
66. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A; ATAC Trialistsa9 Group. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(3):273-84.
67. Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, Kallak TK, Poromaa IS. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause* 2013;20(2):162-8.
68. Shushan A, Peretz T, Mor-Yosef S. Therapeutic approach to ovarian cysts in tamoxifen-treated women with breast cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;52(3):249-53.
69. Silfen SL, Ciaccia AV, Bryant HU. Selective estrogen receptor modulators: tissue selectivity and differential uterine effects. *Climacteric* 1999;2(4):268-83.
70. Chalas E, Costantino JP, Wickerham DL, Wolmark N, Lewis GC, Bergman C, et al. Benign gynecologic conditions among participants in the Breast Cancer Prevention Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4):1230-7; discussion 1237-9.
71. Ganesan R, McCluggage WG, Hirschowitz L, Rollason TP. Superficial myofibroblastoma of the lower female genital tract: report of a series including tumours with a vulval location. *Histopathology* 2005;46(2):137-43.
72. Varras M, Akrivis C, Demou A, Kitsiou E, Antoniou N. Angiomyofibroblastoma of the vagina in a postmenopausal breast cancer patient treated with tamoxifen: clinicopathologic analysis of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):581-5.
73. Lorange E, Harmanli O, Cao QJ, Jones KA. Vaginal myofibroblastoma with prostatic glands: is there an association with tamoxifen use? A case report. *J Reprod Med* 2013;58(7-8):344-6.
74. Raz S, Caine M, Zeigler M. The vascular component in the production of intraurethral pressure. *J Urol* 1972;108(1):93-6.
75. Rud T, Andersson KE, Asmussen M, Hunting A, Ulmsten U. Factors maintaining the intraurethral pressure in women. *Invest Urol* 1980;17(4):343-7.
76. Faria CA, Sartori MG, Baracat EC, de Lima GR, Girão MJ. Effects of tamoxifen on Doppler velocimetry parameters of periurethral vessels in postmenopausal women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16(1):56-9; discussion 59.
77. Albertazzi P, Sharma S. Urogenital effects of selective estrogen receptor modulators: a systematic review. *Climacteric* 2005;8(3):214-20.
78. Rekers H, Drogendijk AC, Valkenburg HA, Riphagen F. The menopause, urinary incontinence and other symptoms of the genito-urinary tract. *Maturitas* 1992;15(2):101-11.
79. Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;103(2):254-60.
80. Ismail SI, Bain C, Hagen S. Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD007063.
81. Vardy MD, Lindsay R, Scotti RJ, Mikhail M, Richart RM, Nieves J, et al. Short-term urogenital effects of raloxifene, tamoxifen, and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(1):81-8.
82. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(1):39-49.