

Titel

Tamoxifen: Effekter på det præ- og postmenopausale endometrium samt gynækologisk relevante virkninger og bivirkninger.

Forfattere:

Første udkast, juni 2003: Lisbeth Nilas, Vibeke Ravn Skovlund

Revision september 2011: Pernille Meilvang, Ligita Paskeviciute Frøding, Referent: Lisbeth Nilas og Pernille Ravn

Korrespondance:

[Pernille Ravn: pernille.ravn@ouh.regionsyddanmark.dk](mailto:pernille.ravn@ouh.regionsyddanmark.dk)

Status

Første udkast: juni 2003

Diskuteret på Hindsgavl dato: september 2003

Korrigeret udkast dato: september 2011

Endelig guideline dato: september 2011

Guideline skal revideres seneste dato: september 2014

Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 1
Litteratur søgningsmetode:	side 2
Resume af evidens:	side 2
Tabel med kliniske rekommandationer:	side 3
Baggrund:	side 3
Referencer:	side 9

Indledning:

Tamoxifen til brystkræftpatienter

Tamoxifen anvendes som adjuverende behandling til patienter med en østrogenreceptor-positiv mammacancer. I disse tilfælde forbedrer behandling med tamoxifen den samlede overlevelse, og mindsker risikoen for recidiv og kontralateral brystcancer. Vanlig dosis ved mammacancer er 20 mg dagligt i 5 år.

I dag anvendes tamoxifen overvejende til præ- eller perimenopausale patienter. Hos postmenopausale patienter er førstevalgsbehandlingen aromatasehæmmere, og tamoxifen anvendes kun hvis denne behandling ikke tåles.

I Danmark anvendes antihormonelle medikamenter ikke som led i profylakse af mammacancer.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 01.06.2011

Der er søgt i Pubmed med følgende søgeord: Breast cancer, Tamoxifen, Endometrial cancer, Endometrial safety, Screening, Monitoring.

Resume af evidens

- Hos *præmenopausale* kvinder har tamoxifen en overvejende antiøstrogen virkning og medfører hyppigt blødningsforstyrrelser, ovariecyster og vasomotoriske symptomer. Der er ikke øget risiko for corpuscancer hos præmenopausale kvinder ved tamoxifenbehandling (II).
- Hos *postmenopausale* kvinder dominerer den østrogene virkning, og behandling med tamoxifen i standarddoser associeres med proliferation af endometriet, hyperplasi, polyper, leiomyomer, adenomyose, karcinom og sarkom i uterus (IIb). Risiko for endometriecancer er, ved almindelig dosering og behandlingsvarighed på 1-5 år, øget med en faktor 2-4 (Ib).
- Efter ophør med tamoxifen normaliseres endometrietykkelsen hurtigt, men risikoen for cancer er stadig øget; hvor meget og hvor længe vides ikke (II).
- Endometriecancere hos tamoxifenbehandlede er typisk mere avancerede, mindre differentierede og er hyppigere østrogen-receptor negative. Andelen af ikke epitheliale og aggressive tumorer (sarkomer) er relativt øget hos tamoxifenbehandlede (III). Man har dog ikke sikker evidens for dårligere prognose hos tamoxifenbehandlede (III).
- Hos postmenopausale kvinder i tamoxifenbehandling findes et breddeøget ekkovekslende endometrium på > 5 mm hos 75-100 % (II). Der er ringe korrelation mellem endometriets tykkelse og patologi, da tamoxifen inducerer subepithelial hypertrofi (II). Et ikke-fortykket endometrium udelukker med stor sandsynlighed patologi. Den diagnostiske sensitivitet og specificitet af ultralydsskanning er ikke tilstrækkelig høj til en generel anbefaling af regelmæssige ultralydskontroller (III).

- Vandskanning kan skelne mellem diffuse forandringer og fokale processer, men kan ikke skelne mellem benigne og maligne forandringer. På grund af hyppig forekomst af fokale, dybtliggende forandringer har blind biopsitagning en høj falsk negativ rate (III) og vabrasio har en betydeligt mindre sensitivitet end regelret abrasio eller hysteroskopisk vejledt biopsi (II).
- Hos kvinder med benign polyp før opstart af tamoxifen øges incidensen af atypisk hyperplasi betydeligt, mens der kun er meget lille risiko for endometriestimulation ved atrofisk endometrium før opstart af behandlingen (III).
- LNG-IUD er en behandlingsmulighed for præmenopausale tamoxifen behandlede brystcancer patienter med blødningsforstyrrelser, idet LNG-IUD ikke øger risiko for recidiv (III).
- LNG-IUD hos postmenopausale patienter i tamoxifenbehandling forebygger udvikling af benigne endometriepolypper, men beskytter ikke mod udvikling af atypisk kompleks hyperplasi eller endometrie cancer (IA-IB).
- Brug af LNG-IUD postmenopausalt øger risiko for udvikling af brystcancer med en faktor 1,5 (III).

Tabel med kliniske rekommandationer

Præ- og perimenopausale kvinder skal oplyses om, at der ikke er tale om sikker antikonception, selv om der skulle opstå amenorrhea under behandlingen.	D
Postmenopausale kvinder, der er – eller har været - i tamoxifenbehandling indskærpes vigtigheden af at søge læge ved vaginalblødning. Der bør foretages hysteroskopisk vejledt biopsi, da forandringerne ofte er fokale og "sidder dybt".	D
Der findes ikke tilstrækkeligt grundlag for anbefaling af rutinemæssig screening af endometriet hverken før eller under behandling med tamoxifen.	D
På grund af gestagens potentielle proliferative effekt på mammavæv frarådes systemisk gestagenbehandling i forbindelse med tamoxifenbehandling.	D
Præmenopausale i tamoxifenbehandling pga. brystcancer kan anvende LNG-IUD til behandling af blødningsforstyrrelser	C
LNG-IUD kan ikke anbefales til postmenopausale tamoxifenbehandlede brystcancer patienter	C

Baggrund

Tamoxifens virkningsmekanisme

Tamoxifen er det først udviklede SERMs præparat (Selective Estrogen Receptor Modulators), og virker primært ved kompetitiv binding til østrogenreceptorerne, men har både en direkte østrogen og en antiøstrogen effekt. Den østrogene effekt dominerer på knogler, lipider og vaginalepitelet, mens den antiøstrogene effekt dominerer i mammae og CNS. Tamoxifen medfører en mindre øgning af risikoen for DVT og lungeemboli.

Tamoxifen og vaginalblødning

Tamoxifen har både en østrogen og en antiøstrogen effekt.

I østrogent miljø, som hos den **præmenopausale** kvinde, synes den antiøstrogene effekt at være mest udtalt. Præmenopausale kvinder har således en øget risiko for ovariecyster og ca. 50 % får uregelmæssige blødninger, oligomenore eller amenore [1], men der synes ikke at være en øget risiko for endometriecancer [2].

I ikke-østrogent miljø, som hos den **postmenopausale** kvinde, dominerer den østrogene effekt, og medfører øget risiko for, fibromer, polypper, endometriehyperplasi og endometriecancer. De fleste tilfælde af vaginalblødning skyldes et svagt østrogenstimuleret og ustabilt endometrium, og er ikke udtryk for maligne forandringer. Omkring 5 % af postmenopausale kvinder i tamoxifenbehandling får vaginalblødning, [3] men der er kun få opgørelser, og det er uvist om incidensen er højere end hos ikke tamoxifenbehandlede kvinder.

Der er udbredt enighed om, at et hvert tilfælde af vaginalblødning eller pletblødning hos den **postmenopausale** kvinde i tamoxifenbehandling bør udredes, men der er sparsomme data for cancerrisikoen ved blødning, og for hvorvidt blødning kan anvendes som markør for cancer. Gerber et al. finder blandt 250 asymptomatiske kvinder i tamoxifenbehandling med breddeøget endometrium (cut off 10 mm) ét tilfælde af cancer (for at finde dette ene tilfælde udførtes 1250 ultralydsskanninger) - mod 2 tilfælde ud af 20 hos de kvinder, der havde vaginalblødning [4].

Vosse et al. har undersøgt 317 postmenopausale kvinder i tamoxifenbehandling med fortykket endometrium (cut off 8 mm) og fundet 5 tilfælde med endometriecancer, hvoraf de 3 fandtes hos asymptomatiske (ingen vaginalblødning) [3].

Hertil kommer, at endometriecancer ikke altid manifesterer sig ved tidlig blødning. I et sektionsmateriale på 50.000 sektioner fandt man således en prævalens af asymptomatisk endometriecancer på 2-3 promille [5]. I overensstemmelse med dette har en større screenings-undersøgelse af symptomløse kvinder vist en prævalens på 7 promille hos postmenopausale [6].

Hvordan påvirkes endometriet under tamoxifenbehandling?

Hysteroskopiske forandringer:

Ved hysteroskopi kan endometriet under tamoxifenbehandling fremstå meget forskelligt. Perez-Medina et. al. [7] har beskrevet 5 forskellige endometrie-mønstre: atrofisk, hypervaskulariseret, cystisk, polypøst og cancersuspekt hos 278 patienter med

brystcancer behandlet med tamoxifen i en 5 års periode. Det atrofiske mønster dominerer det første år af behandlingen, mens de cystiske forandringer oftest ses i femte behandlingsår.

Histologiske forandringer:

Hos den postmenopausale kvinde i tamoxifen behandling ses et spektrum af benigne histologiske forandringer, der spænder fra lavt, atrofisk endometrium over prolifererende til hyperplastisk endometrium med polypper og evt. med sekretion.

Mellem 15 og 61 % af alle tamoxifenbehandlede får benigne forandringer som leiomyomer, adenomyose, polypper +/- glandulær hyperplasi. Histologisk ses ofte cystisk dilaterede glandler under det atrofiske endometrium [8]. Læsionerne er ofte fokale, og blinde biopsier medfører højere falsk negativ rate end hos ikke tamoxifenbehandlede [9, 10].

Risikoen for endometrie-cancer

Patienter med brystcancer har på forhånd en faktor 1,2 øget risiko for endometrie-cancer. Højt BMI, tidligere HRT og nulliparitet øger risikoen for endometrie-cancer, og Bernstein et al. [11] finder, at risikoen øges yderligere hos disse patienter, når de er i tamoxifenbehandling, hvorfor de foreslår særlig tæt kontrol af disse patienter.

Ved gennemgang af litteraturen findes generelt enighed om, at tamoxifenbehandling øger risikoen for endometrie-cancer hos postmenopausale; oftest anslås risikoen forøget med en faktor 2-4, bl.a. afhængigt af dosis og behandlingsvarighed [2, 8, 12-15]. Efter 5 års behandling er den relative risiko øget 7-8 gange [15-18].

Risikoen for endometrie-cancer synes kun signifikant øget hos postmenopausale [2, 12, 13], selv om man i et enkelt studie fandt, at også yngre kvinder i tamoxifenbehandling kan udvikle endometrie-cancer [17].

Der er ikke enighed om, hvorvidt endometrie-cancer hos tamoxifenbehandlede har anderledes prognose end hos ikke tamoxifenbehandlede. Nogen beskriver lavere differentieringsgrad og højere stadium samt en overhyppighed af ikke epitheliale aggressive tumorer hos tamoxifenbehandlede [2, 8]. Yasue fandt signifikant højere incidens af lymfeknudemetastaser og vaskulær invasion samt kortere sygdomsfri overlevelse hos tamoxifenbehandlede [19]. Der er dog tale om en relativt lille undersøgelse, men lignende resultater findes fra Hachisuga [20]. Begge omtaler, at den dårligere prognose hos tamoxifenbehandlede muligvis skyldes, at der hos disse patienter ofte er tale om type 2 endometrie-cancer (som opstår i et atrofisk endometrium, ikke er østrogenafhængige og hyppigt er serøse eller clearcelle). Dette i modtætning til den mere hyppige type 1 som er østrogenafhængig og er associeret med hyperplasi. Risikoen for endometrie-cancer under tamoxifenbehandling synes afhængig af dosis og behandlingstid. De fleste tilfælde diagnosticeres efter 2-3 års behandling [3]. Ved mere end to års behandling er højere stadier af cancer (stadium III og IV) og mere aggressive tumorer som sarkomer og malign mixed mesodermale tumorer overrepræsenterede [16]. Et enkelt studie beskriver, at langtidsbehandlede har signifikant dårligere overlevelse med

en 3-års endometrie-cancer specifik overlevelse på 94 % for ikke tamoxifenbehandlede, 85 % for tamoxifenbehandlede i 2-5 år og 76 % for behandlede i mere end 5 år [16].

Efter ophør med tamoxifen fortsætter påvirkningen af endometriet i længere tid. Lindahl beskriver i sit studie af 386 tamoxifenbehandlede patienter, at endometriet forbliver fortykket i op til 2,5 år efter behandlings-ophør [21]. Også andre har påpeget at risikoen for endometrie-cancer falder efter ophør med tamoxifen, men hvor hurtigt den falder, er ikke klarlagt, og formentlig er den øget længe efter behandlingsophør [2, 8,16].

Screening før start af tamoxifenbehandling?

Der er fortsat ikke enighed i litteraturen om der skal foretages screening for endometrie-patologi før start af tamoxifenbehandling.

Prævalensen af endometrie-patologi er højere hos postmenopausale kvinder med mammacancer, end hos raske postmenopausale kvinder (10-17 % mod 0,6-6 %); således har Garuti et al. [22] fundet at 21 % af 146 kvinder med brystkræft havde hysteroskopisk og histologisk bekræftet endometrie-patologi før start af tamoxifenbehandling. Tilstedeværelse af godartet polyp øger dramatisk forekomsten af atypisk endometrie-hyperplasi under tamoxifenbehandling [23].

Det kan derfor være indiceret at behandle foreliggende endometrie-patologi før start af tamoxifenbehandlingsstart [22].

Flere studier foreslår, at man inddeler postmenopausale patienter i lav- og højrisiko grupper før påbegyndelse af tamoxifenbehandling for brystkræft [3, 24]. Patienter med normale forhold inden start på behandlingen anbefales først screening efter 3 års tamoxifenbehandling, hvis de er asymptomatiske, mens patienter med endometrie-patologi anbefales årlig kontrol.

På samme vis anbefaler også ACOG committee opinion 2006, at postmenopausale kvinder får foretaget transvaginal ultralydsundersøgelse og eventuelt hysteroskopi før påbegyndelse af tamoxifenbehandling [12].

Monitorering af endometriet under tamoxifenbehandling?

Ultralydsskanning

Hos de fleste kvinder i tamoxifenbehandling fremtræder endometriet uregelmæssigt breddeøget ofte hyperekkogent og med runde opklaringer ("schweizerost") ved ultralydsskanning. Disse forandringer kan give mistanke om malignitet, men i de fleste tilfælde er der tale om benigne forhold. Da den tamoxifeninducerede endometrie-hypertrofi ofte er lokaliseret subepithelialt, er der ringe korrelation mellem endometriets tykkelse ved UL og eventuel patologi [12,14].

Hos **præmenopausale** i tamoxifenbehandling har man visse steder i litteraturen foreslået cut-off værdier på mere end 8-12 mm, men da man hverken har påvist hyperplasi eller endometriecancer ved UL-screening af asymptomatiske kvinder konkluderes, at screening med TVU har lav værdi [1].

Hos **postmenopausale** kvinder er endometrietykkelsen under tamoxifenbehandling i gennemsnit 9-13 mm mod 3-4 mm hos ikke tamoxifenbehandlede kvinder [25]. Påvisning af et smalt endometrium under 4 mm udelukker med stor sandsynlighed endometriepatologi.

Et endometrium over 5 mm findes hos 75-100 %, over 8 mm hos 24-60 % [26-28] og over 10 mm hos 21 % af tamoxifenbehandlede kvinder [4]. Uanset hvilke cut-off værdier der anvendes, har vaginal UL en meget ringe specificitet og en høj falsk positiv rate [4, 29]. Langt de fleste påviste forandringer er benigne, og de mange ultralydsfund kan medføre mange (afhængig af cut-off grænsen op mod 50 %) unødvendige og ofte invasive undersøgelser.

Der er få studier som har opgjort komplikationerne i forbindelse med screeningen. Gerber et al. finder, at der ved abrasio hos 52 asymptomatiske kvinder i tamoxifenbehandling opstod perforation hos fire – og forfattere konkluderer på baggrund af den lave risiko for cancer og den øgede iatrogene morbiditet, at ultralydsskanning hos asymptomatiske kvinder i tamoxifenbehandling ikke kan anbefales [4].

Vandscanning

Vandskanning kan skelne mellem diffuse forandringer og fokale intrauterine processer, men kan ikke skelne mellem benigne og maligne forandringer og kan ikke erstatte histologi. Vandskanning er fundet mere sensitiv (80 %) men ikke mere specifik end vaginal ultralyd [30]. Vandskanning forbedrer nøjagtigheden af vaginal UL og kan udelukke anatomiske forandringer (polypper, fibromer) [31]. Hvis man supplerer en "suspekt" UL med vandskanning, vil man spare 14 % af unødvendige hysteroskopier [32].

Hysteroskopi

Hysteroskopiske forandringer findes hos op mod 80 % af kvinder i langvarig tamoxifenbehandling.

I en retrospektiv studie af 37 patienter viste Sendag negative og positive prædiktive værdier for hysteroskopi af tamoxifenbehandlede patienter på henholdsvis 100 % og 94 % [33].

Der mangler fortsat systematiske studier, der beregner den diagnostiske sensitivitet og specificitet af hysteroskopi ved endometriecancer under tamoxifenbehandling. Desuden er betydningen af hysteroskopierfaring for vurdering af endometriet under tamoxifenbehandling ikke belyst.

Progesteron test

Som en metode til påvisning af endometrieptologi hos asymptomatiske postmenopausale kvinder i tamoxifenbehandling, benytter Lopez progesterone challenge test (PCT). Der er

tale om et prospektivt studie på 89 patienter, hvor der gives medroxyprogesteron acetat 10mg/dagligt i 10 dage. Udeblivelse af vaginal blødning var stærkt associeret med atrofisk endometrium verificeret med histologi (100 % specificitet). Blødning indenfor en måned efter PCT havde høj sensitivitet (73 %) i forhold til at afsløre endometrieepatologi (endometrieproliferation, polypper, hyperplasi både simpel og atypisk), hvilket er lidt bedre end UL (70,5 %) og hysteroskopisk vejledt biopsi [32]. Der var ikke konstateret endometriecancer i studiet. Sensitiviteten af progesterone challenge test ved tamoxifeninducerede subendoteliale forandringer og type 2 endometriecancere kendes ikke.

Gestagen-spiral til tamoxifenbehandlede?

Da op mod 50 % af **præmenopausale** kvinder i tamoxifenbehandling får blødningsproblemer pga. behandlingen kunne man overveje at anlægge gestagenspiral (LNG-IUD), men sikkerheden i forhold til brystcancer er ikke velbelyst. Et par populationsbaserede studier har vist, at LNG-IUD ikke øger risikoen for brystkræft [34, 35], mens et lille observationsstudie af 79 patienter ikke kunne vise at LNG-IUD anvendt af præmenopausale kvinder med brystkræft øger risiko for recidiv [36].

Ud fra den eksisterende litteratur foreslår Bakkum-Gamez at LNG-IUD kan benyttes kortvarigt til præmenopausale brystkræft patienter i tamoxifen behandling, som har blødningsforstyrrelser, men anbefaler det ikke til postmenopausale [37].

Da direkte administration af levonorgestrel i uterus (LNG-IUD) hæmmer proliferation af endometriet og med tiden medfører endometrieatrofi, kunne man forestille sig at man hos **postmenopausale** tamoxifenbehandlede kunne nedsætte den ellers øgede risiko for endometriehyperplasi og adenocarcinom ved anlæggelse af LNG-IUD. Et nyligt Cochrane review har dog konkluderet, at dette ikke er tilfældet [38]. Reviewet består kun af to randomiserede kontrollerede studier. Det ene, Chans studie, kritiseres for at inkludere både præ- og postmenopausale kvinder og derfor muligvis undervurderer effekten af LNG-IUD i forebyggelsen af endometrieepatologi hos postmenopausale kvinder [39]. Det andet, Gardeners studie, konkluderer at LNG-IUD beskytter mod endometriepolypper hos postmenopausale kvinder i behandling med tamoxifen, men udtaler sig ikke om hyperplasi eller endometriecancer [40], heller ikke i et followup studie fra 2009 [41]. I de studier der er refereret i Cochranereviewet er LNG-IUD's påvirkning af mammacanceren ikke belyst [39, 40]

I et case-control studie af 1037 kvinder (329 cases og 708 kontroller) i alderen 50 til 62 år fandt Lyytinen en signifikant øget risiko for brystkræft på OR = 1,53 (1,33-1,75) hos kvinder med LNG-IUD [40, 42]. Det kan således ikke udelukkes at lokalt gestagen kan have en negativ effekt på mammacancer.

Større undersøgelser er nødvendige for at vurdere virkningerne af LNG-IUD i forebyggelsen af endometriehyperplasi og endometriecancer, og for at afgøre, om LNG-IUD kan have en indvirkning på risikoen for recidiv af brystkræft.

Endometrieablation i forbindelse med tamoxifenbehandling

Kvinder i tamoxifenbehandling bør rådgives omhyggeligt, hvis man overvejer endometriablation (EA) på indikationen blødningsforstyrrelser. EA i sig selv øger ikke risikoen for endometrie-cancer [43], men der vil trods EA være residualt endometrium tilstede i uterus, og disse patienter er svære at kontrollere, da undersøgelse med vabratio mislykkes hos en fjerdedel af disse kvinder [44]. Ved ukontrollerbar vaginal blødning under tamoxifenbehandling, kan hysterektomi overvejes, hvis patienten ikke har fertilitetsønske [37].

Referencer:

Reference List

- [1] Buijs C., Willemse P.H., de Vries E.G., Ten Hoor K.A., Boezen H.M., Hollema H. et al. Effect of tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* ;**19**:677-81;2009
- [2] Pinkerton J.V., Goldstein S.R. Endometrial safety: a key hurdle for selective estrogen receptor modulators in development. *Menopause* ;**17**:642-53;2010
- [3] Vosse M., Renard F., Coibion M., Neven P., Nogaret J.M., Hertens D. Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* ;**101**:58-63;2002
- [4] Gerber B., Krause A., Muller H., Reimer T., Kulz T., Makovitzky J. et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* ;**18**:3464-70;2000
- [5] Koss L.G., Schreiber K., Oberlander S.G., Moussouris H.F., Lesser M. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* ;**64**:1-11;1984
- [6] Horwitz R.I., Feinstein A.R., Horwitz S.M., Robboy S.J. Necropsy diagnosis of endometrial cancer and detection-bias in case/control studies. *Lancet* ;**2**:66-8;1981
- [7] Perez-Medina T., Salazar F.J., San-Frutos L., Rios M., Jimenez J.S., Troyano J. et al. Hysteroscopic dynamic assessment of the endometrium in patients treated with long-term tamoxifen. *J Minim Invasive Gynecol* ;**18**:349-54;2011
- [8] Senkus-Konefka E., Konefka T., Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. *Cancer Treat Rev* ;**30**:291-301;2004
- [9] Cohen I., Altaras M.M., Shapira J., Tepper R., Cordoba M., Figer A. et al. Different coexisting endometrial histological features in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Obstet Invest* ;**43**:60-3;1997
- [10] Suh-Burgmann E.J., Goodman A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen. *Ann Intern Med* ;**131**:127-35;1999

- [11] Bernstein L., Deapen D., Cerhan J.R., Schwartz S.M., Liff J., McGann-Maloney E. et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* ;**91**:1654-62;1999
- [12] ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* ;**107**:1475-8;2006
- [13] Kim H.S., Jeon Y.T., Kim Y.B. The effect of adjuvant hormonal therapy on the endometrium and ovary of breast cancer patients. *J Gynecol Oncol* ;**19**:256-60;2008
- [14] Lindheim S.R., Adsuar N., Kushner D.M., Pritts E.A., Olive D.L. Sonohysterography: a valuable tool in evaluating the female pelvis. *Obstet Gynecol Surv* ;**58**:770-84;2003
- [15] Pukkala E., Kyyronen P., Sankila R., Holli K. Tamoxifen and toremifene treatment of breast cancer and risk of subsequent endometrial cancer: a population-based case-control study. *Int J Cancer* ;**100**:337-41;2002
- [16] Bergman L., Beelen M.L., Gallee M.P., Hollema H., Benraadt J., van Leeuwen F.E. 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* ;**356**:881-7;2000
- [17] Fisher B., Costantino J.P., Redmond C.K., Fisher E.R., Wickerham D.L., Cronin W.M. 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* ;**86**:527-37;1994
- [18] Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., Redmond C.K., Kavanah M., Cronin W.M. 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* ;**90**:1371-88;1998
- [19] Yasue A., Hasegawa K., Udagawa Y. Effects of tamoxifen on the endometrium and its mechanism of carcinogenicity. *Hum Cell* ;**24**:65-73;2011
- [20] Hachisuga T., Saito T., Kigawa J., Ohwada M., Yamazawa K., Yasue A. et al. Clinicopathologic study of 56 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen use for their breast cancers. *Gynecol Oncol* ;**95**:139-44;2004
- [21] Lindahl B., Andolf E., Ingvar C., Ranstam J., Willen R. Adjuvant tamoxifen in breast cancer patients affects the endometrium by time, an effect remaining years after end of treatment and results in an increased frequency of endometrial carcinoma. *Anticancer Research* ;**28**:1259-62;2008
- [22] Garuti G., Grossi F., Centinaio G., Sita G., Nalli G., Luerti M. Pretreatment and prospective assessment of endometrium in menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* ;**132**:101-6;2007
- [23] Goldstein S.R. Controversy about uterine effects and safety of SERMs: the saga continues. *Menopause* ;**9**:381-4;2002

- [24] Berliere M., Charles A., Galant C., Donnez J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* ;**91**:40-4;1998
- [25] Timmermans A., Opmeer B.C., Khan K.S., Bachmann L.M., Epstein E., Clark T.J. et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* ;**116**:160-7;2010
- [26] Cohen I., Azaria R., Shapira J., Yigael D., Tepper R. Significance of secondary ultrasonographic endometrial thickening in postmenopausal tamoxifen-treated women. *Cancer* ;**94**:3101-6;2002
- [27] Powles T.J., Bourne T., Athanasiou S., Chang J., Grubock K., Ashley S. et al. The effects of norethisterone on endometrial abnormalities identified by transvaginal ultrasound screening of healthy post-menopausal women on tamoxifen or placebo. *Br J Cancer* ;**78**:272-5;1998
- [28] Tepper R., Beyth Y., Altaras M.M., Zalel Y., Shapira J., Cordoba M. et al. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* ;**64**:386-91;1997
- [29] Love C.D., Muir B.B., Scrimgeour J.B., Leonard R.C., Dillon P., Dixon J.M. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* ;**17**:2050-4;1999
- [30] Fong K., Kung R., Lytwyn A., Trudeau M., Chapman W., Nugent P. et al. Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *Radiology* ;**220**:765-73;2001
- [31] Markovitch O., Tepper R., Aviram R., Fishman A., Shapira J., Cohen I. The value of sonohysterography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* ;**94**:754-9;2004
- [32] Lubian Lopez D.M., Fernandez Y.G., Rodriguez B.R., Lopez F.M., Delgado R.C. Value of the progesterone test in screening for endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal women receiving treatment with tamoxifen. *Menopause* ;**17**:487-93;2010
- [33] Sendag F., Sahin C., Zeybek B., Terek M.C., Oztekin K., Bilgin O. Retrospective analysis of hysteroscopic findings in breast cancer patients having adjuvant tamoxifen treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* ;**31**:415-7;2010
- [34] Backman T., Rauramo I., Jaakkola K., Inki P., Vaahtera K., Launonen A. et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* ;**106**:813-7;2005
- [35] Concin H., Bosch H., Hintermuller P., Hohlweg T., Mursch-Edlmayr G., Pinnisch B. et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: an Austrian perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol* ;**21 Suppl 1**:S1-S9;2009

- [36] Trinh X.B., Tjalma W.A., Makar A.P., Buytaert G., Weyler J., van Dam P.A. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* ;**90**:17-22;2008
- [37] Bakkum-Gamez J.N., Laughlin S.K., Jensen J.R., Akogyeram C.O., Pruthi S. Challenges in the gynecologic care of premenopausal women with breast cancer. *Mayo Clin Proc* ;**86**:229-40;2011
- [38] Chin J., Konje J.C., Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* :CD007245;2009
- [39] Chan S.S., Tam W.H., Yeo W., Yu M.M., Ng D.P., Wong A.W. et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG* ;**114**:1510-5;2007
- [40] Gardner F.J., Konje J.C., Abrams K.R., Brown L.J., Khanna S., Al-Azzawi F. et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet* ;**356**:1711-7;2000
- [41] Gardner F.J., Konje J.C., Bell S.C., Abrams K.R., Brown L.J., Taylor D.J. et al. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system long-term follow-up of a randomised control trial. *Gynecol Oncol* ;**114**:452-6;2009
- [42] Lyytinen H.K., Dyba T., Ylikorkala O., Pukkala E.I. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *Int J Cancer* ;**126**:483-9;2010
- [43] Krogh R.A., Lauszus F.F., Guttorm E., Rasmussen K. Surgery and cancer after endometrial resection. Long-term follow-up on menstrual bleeding and hormone treatment by questionnaire and registry. *Arch Gynecol Obstet* ;**280**:911-6;2009
- [44] Ahonkallio S.J., Liakka A.K., Martikainen H.K., Santala M.J. Feasibility of endometrial assessment after thermal ablation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* ;**147**:69-71;2009