

## بررسی ضخامت آندومتر در بیماران آمنوره مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با تاموکسیفن

دکتر زهره یوسفی\*<sup>۱</sup>، دتر فاطمه همایی<sup>۲</sup>، دکتر سارا رفیعی<sup>۳</sup>

۱- استاد، متخصص زنان و زایمان، گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار، گروه رادیوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- دستیار تخصصی زنان و زایمان، گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۸۹/۸/۸ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۰/۲۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** سرطان پستان یکی از سرطان‌های شایع زنان است که از درمان‌های رایج آن مصرف تاموکسیفن است. یکی از عوارض ذکر شده تاموکسیفن افزایش ضخامت آندومتر و خطر ابتلاء به سرطان آندومتر است. هدف این مطالعه بررسی اثر تاموکسیفن بر ضخامت آندومتر در بیماران مبتلا به سرطان پستان مصرف کننده تاموکسیفن که دچار آمنوره شده‌اند می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مقطعی- تحلیلی به مدت ۷ سال در بخش‌های پرتو درمانی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، انجام شد. ۱۶۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با تاموکسیفن که قاعدگی آنها قطع شده بودند، انتخاب شدند و ارتباط بین مصرف تاموکسیفن و ضخامت آندومتر بررسی شد. هم‌چنین ارتباط بین مدت مصرف تاموکسیفن و شیوع ضخامت غیر طبیعی آندومتر بررسی شد. ارتباط متقابل بین خونریزی غیر طبیعی واژینال و یافته‌های سونوگرافی هم مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس بررسی آماری با استفاده از آزمون‌های کای اسکوئر و آزمون تی انجام شد.

**یافته‌ها:** بین مصرف تاموکسیفن و ضخامت آندومتر ارتباط وجود داشت و بیشترین ارتباط در سال اول درمان بود. ارتباط بین خونریزی غیر طبیعی واژینال و سونوگرافی غیر طبیعی آندومتر نیز معنی‌دار بود ( $p=0/001$ ). شیوع سرطان آندومتر در مصرف کنندگان تاموکسیفن بیشتر از جمعیت عمومی بود (۰/۶۶ درصد در مقابل ۰/۱ درصد).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج به دست آمده، در مصرف کنندگان تاموکسیفن در صورت علائم بالینی دال بر خونریزی غیر طبیعی واژینال و یا وجود سونوگرافی غیر طبیعی باید کورتاژ آندومتر و بررسی آسیب شناسی آندومتر انجام شود. **واژگان کلیدی:** آمنوره، بیوپسی آندومتر، تاموکسیفن، سرطان پستان، سرطان آندومتر، ضخامت آندومتر

\*نویسنده مسئول: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه زنان و مامایی

Email: yousefiz@mums.ac.ir

## مقدمه

مطالعه انجام شده از سونود توسط لیندال و همکاران با هدف بررسی اثر تاموکسیفن بر ضخامت آندومتر در سرطان پستان نشان داد که با پی‌گیری مکرر و منظم این بیماران و بررسی ضخامت آندومتر با سونوگرافی، سرطان آندومتر در این بیماران در مراحل اولیه تشخیص داده می‌شود (۶). مارکوویچ و همکاران نیز با هدف پی‌گیری طولانی مدت بیماران مصرف کننده تاموکسیفن گزارش کردند که اگرچه در ابتدای قطع درمان تاموکسیفن افزایش ضخامت آندومتر وجود داشته است، ولی با پی‌گیری مکرر به تدریج کاهش ضخامت آندومتر در این بیماران دیده شده است و در بررسی آسیب شناسی هیچ موردی از سرطان آندومتر در این مطالعه دیده نشده است (۷). اگرچه محققین دیگر معتقدند طول مدت درمان مصرف تاموکسیفن بیشتر از مقادیر درمانی آن در تغییرات آندومتر و پیشرفت آن به سوی بدخیمی مؤثر است (۱۰-۸).

با توجه به شیوع سرطان آندومتر و پستان و نیاز به مصرف تاموکسیفن، لزوم بررسی اثرات متقابل آنها به صورت خاص در جامعه وجود دارد. در این راستا با توجه به اهمیت مراتب فوق تحقیقی پیرامون اثر تاموکسیفن بر روی ضخامت آندومتر و رابطه آن با نتایج بیوپسی آندومتر در مبتلایان به سرطان پستان انجام شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی - تحلیلی در بخش‌های پر تودرمانی بیمارستان‌های قائم و امید مشهد و با استفاده از روش نمونه‌گیری ساده و با مراجعه به پرونده‌های موجود در این بخش‌ها طی مدت ۷ سال (۱۳۸۶-۱۳۷۹) انجام شد.

خانم‌های مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با تاموکسیفن که قاعدگی آنها قطع شده بود برای این پژوهش انتخاب شدند. در پرونده همه این بیماران سونوگرافی لگن و ضمائم که به طور مرتب و دوره‌ای انجام شده بود وجود داشت. بیماران با وضعیت نامشخص قاعدگی، عدم انجام سونوگرافی در طی مصرف تاموکسیفن، و یا افراد با سابقه هیستریکتومی از مطالعه حذف شدند و در نهایت ۱۶۲ بیمار

یکی از درمان‌های هورمونی رایج بعد از جراحی سرطان پستان تاموکسیفن است. عمل اصلی این دارو اثر ضد استروژنی آن است. اما در بعضی از بیماران اثر استروژنی در آندومتر رحم ایجاد می‌کند. اکثر محققین معتقدند که خطر سرطان آندومتر در مصرف کنندگان تاموکسیفن افزایش می‌یابد. اولین گزارش ارتباط بین تاموکسیفن و سرطان آندومتر در سال ۱۹۸۵ منتشر شد (۱). تغییرات ناشی از مصرف تاموکسیفن بر ضخامت آندومتر با سونوگرافی قابل ارزیابی است. استفاده از تزریق سالیین (سونوهایستروگرافی) می‌تواند کمک کننده باشد. اما چون میزان اختصاصی بودن و ارزش پیشگویی این تست کم است، لذا به عنوان تست غربالگری مورد قبول واقع نشده است. افزایش ضخامت آندومتر با مصرف تاموکسیفن می‌تواند ناشی از پولیپ یا هیپرپلازی و یا سرطان آندومتر باشد (۲). باید متذکر شد که اثر تاموکسیفن بر آندومتر همیشه بصورت افزایش ضخامت آندومتر نیست، در موارد زیادی از این بیماران اتروفی آندومتر هم گزارش شده است. ارزیابی ضخامت آندومتر به ویژه در بیماران بعد از سن یائسگی و هم‌چنین. استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال در بررسی ضخامت آندومتر ارزش بیشتری دارد (۳).

این که چگونه این بیماران را پی‌گیری کنیم تا افراد در معرض خطر مشخص شود، مورد سوال است. در بعضی از مطالعات تاکید شده است که بررسی آندومتر در مصرف کنندگان تاموکسیفن باید محدود به افرادی شود که دارای علائم بالینی مثل خونریزی غیرطبیعی واژینال هستند (۴). اما محققین دیگر معتقدند که انجام معاینه دقیق لگنی و سنجش ضخامت آندومتر با سونوگرافی در تمام مصرف کنندگان هر ۶-۱۲ ماه یک بار باید انجام شود.

نتیجه بررسی گریبر و همکاران حاکی از این بود که خانم‌های مصرف کننده تاموکسیفن از روش‌های غربالگری سونوگرافی واژینال و بیوپسی آندومتر سودی نمی‌برند (۵).

یائسه شده بودند. شایع ترین نوع سرطان پستان، سرطان داخل مجرای مهاجم (۶۳ درصد). در ۵۷ درصد موارد وضعیت گیرنده‌های هورمونی پروژسترون و استروژن مشخص نشده بود. در ۲۶/۵ درصد افراد این افراد دارای گیرنده‌های پروژسترون و استروژن بودند و مدت مصرف تاموکسیفن بین ۲-۷۲ ماه و به طور متوسط ۲۹/۳۵ ماه بود. ارتباط متقابل مدت مصرف تاموکسیفن و تغییرات غیرطبیعی آندومتر در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. توزیع فراوانی واحدهای پژوهش بر اساس ارتباط متقابل مدت مصرف تاموکسیفن و شروع تغییرات غیرطبیعی آندومتر

مدت مصرف تاموکسیفن	طبیعی		غیرطبیعی		مجموع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
کمتر از ۲۴ ماه	۶۳	۵۲/۵	۳۸	۹۰/۵	۱۰۱
۲۴-۳۶ ماه	۲۱	۱۷/۵	۳	۷/۱	۲۴
بیش از ۳۶ ماه	۳۶	۳۰	۱	۲/۴	۳۷
جمع کل	۱۲۰	۱۰۰	۴۲	۱۰۰	۱۶۲

در این مطالعه، زمان در ۷۴ درصد موارد سونوگرافی لگنی طبیعی داشتند و در ۲۵/۸ درصد که نتیجه سونوگرافی غیرطبیعی بود، ضخامت آندومتر ۳۵-۷ میلی‌متر و به طور متوسط ۱۱/۸۱ میلی‌متر بود.

خونریزی غیرطبیعی واژینال در ۴/۳ درصد بیماران وجود داشت، که ۷۱/۴۲ درصد آنها سونوگرافی غیرطبیعی هم داشتند. ۱۲/۸ درصد افراد بدون علامت هم سونوگرافی غیرطبیعی داشتند. ارتباط بین خونریزی غیرطبیعی واژینال و سونوگرافی غیرطبیعی معنی‌دار بود ( $p=0/001$ ) (جدول ۲).

جدول ۲. توزیع فراوانی واحدهای پژوهش براساس ارتباط متقابل خونریزی غیرطبیعی رحمی و سونوگرافی طبیعی یا غیرطبیعی

خونریزی غیرطبیعی رحمی	طبیعی		غیرطبیعی	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
خونریزی دارد	۲	۲۸/۵۸٪	۵	۷۱/۴۲
خونریزی ندارد	۱۱۸	۷۶/۲٪	۳۷	۲۳/۸

در موارد افزایش ضخامت آندومتر، متوسط قطر آندومتر در بیماران با خونریزی غیرطبیعی واژینال

برای انجام مطالعه انتخاب شدند. جمع‌آوری اطلاعات با استفاده از پرسش‌نامه بود، که شامل اطلاعات سن بیمار، وضعیت قاعدگی و یافته‌های مربوط به آسیب شناسی سرطان پستان از نظر نوع ضایعه، مرحله بیماری، وضعیت رسته‌ورهای استروژنی و پروژسترونی، درمان جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی بود. اطلاعات دیگر مربوط به درمان با تاموکسیفن و مدت مصرف این دارو بود. شکایت بیمار شامل خونریزی و یا ترشح غیرطبیعی واژینال بررسی می‌شد و سپس ارزیابی اقدامات تشخیصی مثل سونوگرافی لگن و یا بیوپسی آندومتر انجام می‌شد. کورتاژ تشخیصی به دو علت افزایش ضخامت غیرطبیعی آندومتر و یا خونریزی واژینال انجام می‌گردید. جهت بررسی ارتباط بین مصرف تاموکسیفن و ضخامت آندومتر، بیشتر از ۵ میلی‌متر را به عنوان ضخامت غیرطبیعی آندومتر تلقی کرده و در آمار منظور می‌کردیم. برای کسب نتایج بهتر مدت مصرف تاموکسیفن به سه دسته کمتر از یک سال، ۲-۱ سال و بیشتر از دو سال تقسیم شد و سپس ارتباط متقابل بین مدت مصرف تاموکسیفن و تغییرات غیرطبیعی آندومتر را در این افراد بررسی کردیم.

هم‌چنین ارتباط بین خونریزی غیرطبیعی واژینال و سونوگرافی هم در این مطالعه بررسی شد و رابطه بین ضخامت آندومتر با خونریزی غیرطبیعی رحمی هم مورد ارزیابی قرار گرفت. هم‌چنین کسب رضایت آگاهانه از بیماران و رعایت موازین اخلاقی در پژوهش در این مطالعه مورد نظر محقق بود.

اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS و بیان شاخص‌های میانگین و انحراف معیار، و هم‌چنین آزمون‌های تی و کای-اسکوئر تجزیه و تحلیل شد.

## نتایج

متوسط سن بیماران ۵۳/۳۱ سال و با دامنه بین ۸۱-۲۹ سال بود. از این بیماران ۶۳/۳ درصد سن یائسگی (۵۰ سال) بودند و ۳۶/۴ درصد افراد قبل از این سن

۱/۵۵ درصد پس از سونوگرافی چهارم صورت گرفته بود. از کل این بیماران ۲ مورد (۵/۸ درصد) نتایج غیرطبیعی (هیپرپلازی) داشتند که هر دو مورد همراه با سونوگرافی غیرطبیعی هم بودند (جدول ۳).

۱۳/۶ میلی‌متر و در افراد بدون خونریزی غیرطبیعی ۱/۵ میلی‌متر بود. ( $p=0/498$ ). در مجموع در ۳۸ بیمار (۲۳/۴ درصد) کورتاژ تشخیصی صورت گرفته بود که از این بین ۴۷/۳۶ درصد پس از سونوگرافی اول، ۱۵/۷۸ درصد پس از سونوگرافی دوم و ۲۶/۳۱ درصد پس از سونوگرافی سوم و

جدول ۳. توزیع فراوانی نتیجه آسیب شناسی حاصل از کورتاژ بدنبال اولین سونوگرافی تا چهارمین سونوگرافی در بیماران مبتلا به سرطان پستان مصرف کننده تاموکسیفن

نتیجه آسیب‌شناسی	هیپرپلازی		آندومتر		بافت ناکافی	جمع کل
	خفیف	بدون	آتروفیک	ترشحي		
سونوگرافی اول	۱	۱	۵	۱	-	۸
سونوگرافی دوم	-	-	۲	-	۱	۳
سونوگرافی سوم	-	-	۱	-	۱	۲
سونوگرافی چهارم	۱	-	۱	۱	۲	۴

با هدف تعیین میزان ارزش سونوگرافی واژینال جهت غربالگری سرطان آندومتر حاکی از این است که با وجود افزایش ضخامت آندومتر در سونوگرافی بعد از انجام نمونه‌برداری نتیجه بیوپسی در ۴۶ درصد از بیماران آندومتر آتروفیک گزارش شده بود، لذا سونوگرافی واژینال را یک ابزار ضعیف در غربالگری تلقی کرده که موارد مثبت کاذب زیادی داشته است، در نتیجه در زنان بدون علامت آن را فاقد ارزش دانسته‌اند (۱۲). اگر چه در منابع دیگر توصیه شده است که کورتاژ آندومتر بهتر است در زنان با علائم ترشح یا خونریزی غیرطبیعی رحمی انجام شود (۱۳). در مطالعه ما ۱۲/۸ درصد افراد بدون علامت، سونوگرافی غیرطبیعی داشتند و بین خونریزی غیرطبیعی واژینال و سونوگرافی غیرطبیعی ارتباط معنی‌دار وجود داشت.

مطالعه لووست و همکاران در آمریکا پیرامون ارزش تشخیص ضخامت آندومتر در سونوگرافی در مصرف کنندگان تاموکسیفن نشان دادند، که حداکثر قابلیت سونوگرافی صرفاً به تنهایی به عنوان شاخص تعیین بیماری‌های آندومتر در ضخامت بیشتر از ۹ میلی‌متر است و میزان کمتر از این ضخامت ارزش واضحی در تشخیص بیماری‌های آندومتر نداشته است. در این مطالعه پاسخ

شیوع آندومتر آتروفیک و بافت ناکافی آندومتر علیرغم نمونه‌برداری به صورت دیلاتاسیون و کورتاژ در این مطالعه ۳۴/۲ درصد بود. ۳/۷ درصد افراد هیستریکتومی شده بودند که علت هیستریکتومی در ۳۳/۳ درصد به دلیل خونریزی غیرطبیعی و پاسخ آسیب شناسی غیرطبیعی رحمی بود. نتایج آسیب شناسی در این افراد در ۰/۶۱ درصد آدنوکارسینوم آندومتر گزارش شد. این بررسی نشان داد که بین مدت مصرف تاموکسیفن با شیوع آدنوکارسینوم آندومتر ارتباط وجود دارد و بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم به مدت ۵ سال تاموکسیفن مصرف کرده بود.

## بحث

اثر تاموکسیفن بر ضخامت آندومتر وابسته به میزان مصرف و مدت زمان تجویز دارو دارد. مدت زمان بیشتر از دو سال باعث افزایش تقریبی دو برابر سرطان آندومتر و استفاده ۵ سال و بیشتر باعث افزایش چهار تا هشت برابر این سرطان می‌شود (۱۱). در مطالعه ما هم بین با افزایش مدت مصرف تاموکسیفن با سرطان آندومتر رابطه معنی‌داری مشاهده شد.

تحقیقات انجام شده پیرامون ارزیابی تغییرات آندومتر در بیماران بدون علامت تحت درمان با تاموکسیفن

ادامه درمان همراه با هیستریکتومی باید مورد بررسی قرار گیرد.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر، اطلاعات ناقص موجود در پرونده‌ها، عدم وجود سونوگرافی اولیه پایه در شروع درمان و عدم انجام سونوگرافی واژینال در اکثریت قریب به اتفاق بیماران و هم چنین عدم پی‌گیری تعدادی از بیماران بود.

پیشنهاد می‌شود که بهتر است سونوگرافی در بیماران با نشانه‌ها و علائم غیرطبیعی مانند خونریزی غیرطبیعی واژینال انجام شود و به طور مکرر درخواست نگردد تا هم موجب هزینه اضافی برای بیمار و هم منجر به اقدامات تشخیصی غیر ضروری نگردد.

### نتیجه‌گیری

در مصرف کنندگان تاموکسیفن در صورت علائم بالینی دال بر خونریزی غیرطبیعی واژینال و یا وجود سونوگرافی غیرطبیعی باید کورتاژ آندومتر و بررسی آسیب شناسی آندومتر انجام شود.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان مراتب قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به دلیل تأمین اعتبار این طرح اعلام می‌دارند.

### منابع

1. Salazar EL, Paredes A, Calzada L. Endometrial thickness of postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecological endocrinology*. 2005;21(6):312-16.
2. Dimitrakakis C, Keramopoulos D, Vourli G, Gaki V, Bredakis N, Keramopoulos A. Clinical effects of tibolone in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for breast cancer. *Climacteric*. 2005;8(4):342-51.
3. Decensi A, Gandini S, Serrano D, Cazzaniga M, Pizzamiglio M, Maffini F, et al. Randomized dose-ranging trial of tamoxifen at

بیوپسی آندومتر در افراد با ضخامت آندومتر بیشتر از ۵ میلی‌متر در ۲۶/۵ درصد آتروفی آندومتر بود. شیوع بافت ناکافی آندومتر در دیگر مطالعات هم افزایش داشته است (۱۴).

شیوع آتروفی آندومتر و بافت ناکافی آندومتر هم با وجود افزایش ضخامت آندومتر و انجام بیوپسی به صورت دیلاتاسیون و کورتاژ و نه به صورت سرپایی ۳۴/۲ درصد بود که به نظر می‌رسد میزان بالایی باشد. شاید دلیل این عدم هماهنگی بین یافته‌های بیوپسی و سونوگرافی خطای سونوگرافی و یا پولیپ آندومتر غیر قابل برداشت حین کورتاژ باشد که این امر نیاز به بررسی بیشتر در مطالعات بعدی خواهد داشت. در مطالعات دیگر هم رابطه بین افزایش ضخامت آندومتر و خونریزی غیرطبیعی رحم گزارش شده است که این امر مشابه مطالعه ما است گرچه افزایش ضخامت آندومتر در مصرف کنندگان تاموکسیفن ایجاد می‌شود، اما بعد از قطع دارو این ضخامت به تدریج کاهش می‌یابد که این امر در مطالعه ما بررسی نشده است (۱۵).

در این تحقیق تنها یک بیمار مبتلا به سرطان آندومتر شده بود، که تقریباً از نظر شیوع معادل ۰/۶۱ درصد است که قابل مقایسه با ابتلاء کلی جامعه به سرطان آندومتر می‌باشد (۰/۱ درصد) که به نظر می‌رسد شیوع سرطان آندومتر در این بیماران بیشتر از کل جامعه می‌باشد.

بیشترین احتمال بروز تغییرات غیرطبیعی سونوگرافی در مصرف تاموکسیفن در ۲۴ ماه اول درمان ایجاد شده بود که این امر می‌تواند به دلایل متعددی از جمله عدم پی‌گیری بسیاری از بیماران پس از یک سال از درمان باشد. عدم پی‌گیری تعدادی از بیماران و عدم انجام سونوگرافی که عمدتاً به دلیل مشکلات مالی بود از دلایل دیگری باشد. با توجه به مراتب فوق مصرف تاموکسیفن حتی در حضور سونوگرافی غیرطبیعی هم می‌تواند ادامه یابد و در صورت آسیب شناسی غیرطبیعی لزوم قطع دارو و یا

- low doses in hormone replacement therapy users. *Journal of clinical oncology*. 2007; 25(27): 4201-4.
4. 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(1):137-50.
- 5- Hauth E, Libera H, Kimmig R, Forsting M. MR Imaging of the pelvis in the diagnosis of the endometrium in breast cancer patients in tamoxifen therapy. *clin cancer Res* 2006 Mar; 178(3):316-23.
6. Lindahl B, Andolf E, Ingvar C, Ranstam J, Willén 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*. 2008; 28(2B):1259-62.
7. Markovitch O, Tepper R, Fishman A, Aviram R, Cohen I. Long-term follow-up of postmenopausal breast cancer patients following discontinuation of tamoxifen therapy. *Maturitas*. 2008; 59(4):387-93.
8. Capuano I, Caporale A, Vagnetti P, Di Domenico A, Felicetti M, Torella M, et al. Endometrial ablation versus hysterectomy in women treated with tamoxifen]. *Minerva ginecologica*. 2007; 59(5):499-504.
9. 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. *European journal of gynaecological oncology*. 2005;26(6):623-26.
10. Sinawat S, Chiyabutra T, Kleabkaew P. Endometrial Abnormalities in Postmenopausal Breast Cancer Patients. *JOURNAL-MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND*. 2004; 87 (6): 636-40.
11. McGonigle KF, Smith DD, Marx HF, Morgan RJ, Vasilev SA, Roy S, et al. Uterine effects of tamoxifen: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Mar-Apr;16(2):814-20.
12. Giorda G, Crivellari D, Veronesi A, Perin T, Campagnutta E, Carbone A, et al. Comparison of ultrasonography, hysteroscopy, and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81(10):975-80.
13. Premkumar A, Venzon DJ, Avila N, Johnson DV, Remaley AT, Forman MR, et al. Gynecologic and hormonal effects of raloxifene in premenopausal women. *Fertility and sterility*. 2007; 88(6):1637-44.
14. Lucente VR, Navarro NF, Dupree WB, Klasko SK, Reed JF. The predictive value of endometrial thickness in patients receiving tamoxifen. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2000; 55(7):428-29.
15. Fishman M, Boda M, Sheiner E, Rotmensch J, Abramowicz J. Changes in the sonographic appearance of the uterus after discontinuation of tamoxifen therapy. *Journal of ultrasound in medicine*. 2006; 25(4):469-73.