

The evaluation of endometrial sampling results: A single reference centre experience

Endometriyal örnekleme sonuçlarının değerlendirilmesi: Üçüncü basamak bir tek merkez deneyimi

Hatice YILMAZ DOĞRU¹, Asker Zeki ÖZSOY¹, Çiğdem KUNT İŞGÜDER¹, Akgül ARICI², Bülent ÇAKMAK¹,
İlhan Bahri DELİBAŞ¹, Selim GÜLCÜ¹

SUMMARY

In this study, we aimed to assess the relation between indications and histopathological diagnosis of the endometrial sampling procedures performed for various indications in the light of the current literature. The data obtained from the records of 799 patients who had undergone endometrial biopsy due to various causes between January 2012 and May 2015 were evaluated in this retrospective study. The most frequent indication of endometrial biopsy was found as menometrorrhagia in 56.6 % of the patients. Endometrial cancer was found in 1.9% of all patient population. Patients complaining of postmenopausal bleeding (8.1%) showed the highest risk for endometrial cancer. Any histopathological abnormality was not found in endometrial biopsy materials performed preoperatively in patients who were scheduled to undergo hysterectomy for myoma uteri or benign causes. In conclusion, particularly patients complaining of postmenopausal bleeding have the highest risk for endometrial cancer which requires histopathological assessment of the endometrium. In consideration of the risk factors, preoperative endometrial assessment can be performed in patients who will undergo underwent hysterectomy with indications of myoma uteri or benign reasons based on the potential development of premalign or malign lesions.

Key words: Endometrium, histopathology, diagnosis, endometrium cancer

ÖZET

Bu çalışmadaki amacımız, çeşitli nedenler ile yapılan endometrial örnekleme işleminin; endikasyonları ve histopatolojik tanıları arasındaki ilişkiyi güncel literatür eşliğinde değerlendirmektir. Bu çalışmada, Ocak 2012 ve Mayıs 2015 tarihleri arasında kliniğimizde çeşitli nedenler ile endometrial biyopsi yapılan 799 olgunun dosyalarından retrospektif olarak elde edilen veriler değerlendirildi. Endometrial biyopsi için en sık endikasyon menometroraji olup, %56.6 oranında tespit edildi. Tüm hasta popülasyonunda %1.9 endometrium kanseri tespit edildi. Endometrium kanseri için en riskli grup postmenopozal kanama yakınması olan gruptu (%8.1). Myoma uteri ve benign nedenlerden dolayı histerektomi planlanan hastalarda operasyon öncesi yapılan endometrial biyopsilerde premalign ya da malign histopatolojik tanıya rastlanmadı. Sonuç olarak, özellikle postmenopozal kanama yakınması olan hastalar endometrium kanseri için yüksek bir risk içerdiklerinden dolayı endometriumun histopatolojik açıdan değerlendirilmesi gerekir. Myoma uteri ya da diğer benign nedenlerden dolayı histerektomi yapılan olgularda da premalign ve malign lezyonlar görülebileceği için dolayı bu hastalara operasyon öncesi, risk faktörleri de göz önüne alınarak endometrial değerlendirme yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Endometrium, histopatoloji, tanı, endometrium kanseri

GİRİŞ

Tüm jinekolojik yakınmaların neredeyse 1/3'i anormal vajinal kanama ile ilişkilidir. Bu durum perimenopozal ve postmenopozal dönemlerde neredeyse %70'lere ulaşır. Jinekologların çoğu 40 yaşından sonraki anormal vajinal kanamalarda endometrial polip, endo-

metrial hiperplazi ve endometrial karsinomun dışlanması için endometriumun değerlendirilmesi gerektiği konusunda fikir birliği içindedirler. Daha genç kadınlarda, nonsteroid anti-enflematuvar ilaçlar ve oral kontraseptif tabletler ile tedavi edilemeyen anormal vajinal kanamalarda endometriumun değerlendirilmesi gerekir¹. Endometrial biyopsi endometriumun

Received: 12.08.2015

Accepted: 28.08.2015

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji, Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Dr. Hatice Yılmaz Doğru, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tokat

e-mail: hatice_yilmaz47@hotmail.com

değerlendirilmesinde kullanılan geleneksel bir yöntemdir. Bu işlem dilatasyon ve küretaj (D&C), pipelle, novak küret ya da karmen aspirasyon ile yapılabilir². Endometrium histeroskopi ile değerlendirilmesi altın standart iken, histeroskopi kullanımının olmadığı kliniklerde endometrial biyopsi uygulanmaktadır^{3,4}.

Bu çalışmadaki amacımız, kliniğimizde çeşitli nedenler ile yapılan endometrial örnekleme işleminin endikasyonları ve histopatolojik tanıları arasındaki ilişkiyi literatür eşliğinde değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2012 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında çeşitli endikasyonlar ile endometrial örnekleme yapılmış olan hastaların dosyalarının retrospektif olarak taranması ile elde edilen veriler kullanıldı. Dosyalardan hastaların yaşları, endometrial örnekleme endikasyonları ve histopatolojik tanıları elde edildi. Menometroraji, endometrial kalınlaşma, postmenopozal kanama, postmenopozal endometrial kalınlaşma, postmenopozal endometrial kavitede sıvı kolleksiyonu, semptomatik ya da asemptomatik olup, en az 1 yıldır tamoksifen kullanımı, myoma uteri, çeşitli nedenler ile histerektomi planlanan hastalar, önceki patoloji sonucu endometrial hiperplazi olup, tedavi sonrası kontrol amaçlı olarak yapılan örneklemler çalışmaya dâhil edilir iken, gebelik nedeni ile yapılan küretajlar çalışma dışı bırakıldı. Postmenopozal dönemde endometrial kalınlaşma 5 mm ve üzeri olarak kabul edilir iken, postmenopoz dışındaki kadınlarda endometrial kalınlaşma 12 mm üzeri olarak kabul edildi⁵.

Endometrit, sekretuar fazda endometrium, proliferatif fazda endometrium, stromal doku parçaları, endometrial yüzeyel epitel parçaları, benign bulgular başlığı altında toplandı. Diğer histopatolojik tanımlar endometrial polip, atipisiz endometrial hiperplazi, atipili endometrial hiperplazi, tanısal olmayan materyal, atrofik endometrium, endometrial adenokarsinom endometrioid tip, endometrial adenokarsinom, skuamöz karsinom, seröz papiller karsinom, seröz

endometrial intraepitelyal karsinom olarak sınıflandırıldı.

Kalitatif veriler sayı ve yüzde olarak gösterilirken, kantitatif veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin analizlerinde tanımlayıcı istatistik testleri kullanıldı. Tüm analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL) version 20.0 programı ile gerçekleştirildi.

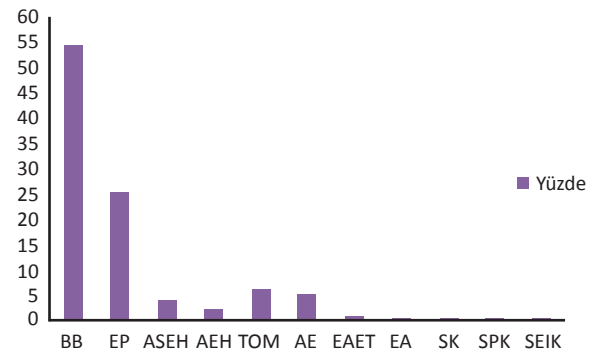
BULGULAR

Bu çalışmada 799 hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 49,02±11,49 iken, en küçük yaş 20, en büyük yaş 102 idi. Endometrial örnekleme işlemi için endikasyonların dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir. Histopatolojik tanıların dağılımları Grafik 1’de

Tablo 1. Endikasyonların dağılımı.

	n	%
Menometroraji	452	56,6
Endometrial kalınlık	81	10,1
Postmenapozal kanama	112	14
Postmenapozal endometrial kalınlık	44	5,5
Tamoksifen kullanımı	21	2,6
Histerektomi öncesi	22	2,8
Myoma uteri	28	3,5
Endometrial hiperplazi tedavi sonrası	36	4,5
Postmenapozal endometrial kavitede sıvı	3	0,4
Toplam	799	100

Grafik 1. Hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımları.



BB, benign bulgu; EP, endometrial polip; ASEH, atipisiz endometrial hiperplazi; AEH, atipili endometrial hiperplazi, TOM, tanısal olmayan materyal; AE, atrofik endometrium; EAET, endometrial adenokarsinom endometrioid tip; EA, endometrial adenokarsinom; SK, skuamöz karsinom; SPK, seröz papiller karsinom; SEIK, seröz endometrial intraepitelyal karsinom.

Tablo 2. Endikasyonlarına göre histopatolojik tanıların dağılımı.

		BB	EP	ASEH	AEH	TOM	AE	EAET	EA	SK	SPK	SEİK	Toplam
Menometroraji	n	277	107	25	10	19	10	1	2	1	0	0	452
	%	61,3	23,7	5,5	2,2	4,2	2,2	0,2	0,4	0,2	0	0	100
Endometrial kalınlık	n	24	44	3	2	4	4	0	0	0	0	0	81
	%	29,6	54,3	3,7	2,5	4,9	4,9	0	0	0	0	0	100
Postmenapozal kanama	n	47	16	1	2	16	21	4	1	1	2	1	112
	%	42	14,3	0,9	1,8	14,3	18,8	3,6	0,9	0,9	1,8	0,9	100
Postmenapozal endometrial kalınlık	n	17	20	0	1	2	3	1	0	0	0	0	44
	%	38,6	45,5	0	2,3	4,5	6,8	2,3	0	0	0	0	100
Tamoksifen kullanımı	n	12	6	0	0	2	1	0	0	0	0	0	21
	%	57,1	28,6	0	0	9,5	4,8	0	0	0	0	0	100
Histerektomi öncesi	n	15	4	0	0	2	1	0	0	0	0	0	22
	%	68,2	18,2	0	0	9,1	4,5	0	0	0	0	0	100
Myoma uteri	n	17	6	1	0	2	2	0	0	0	0	0	28
	%	60,7	21,4	3,6	0	7,1	7,1	0	0	0	0	0	100
Endometrial hiperplazi tedavi sonrası	n	25	0	3	5	3	0	0	0	0	0	0	36
	%	69,4	0	8,3	13,9	8,3	0	0	0	0	0	0	100
Postmenapozal endometrial kavitede sıvı	n	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3
	%	0	66,7	0	0	0	33,3	0	0	0	0	0	100
Toplam	n	434	205	33	20	50	43	6	3	2	2	1	799
	%	54,3	25,7	4,1	2,5	6,3	5,4	0,8	0,4	0,3	0,3	0,1	100

BB, benign bulgu; EP, endometrial polip; ASEH, atipisiz endometrial hiperplazi; AEH, atipili endometrial hiperplazi; TOM, tanısal olmayan materyal; AE, atrofik endometrium; EAET, endometrial adenokarsinom endometrioid tip; EA, endometrial adenokarsinom; SK, skuamöz karsinom; SPK, seröz papiller karsinom; SEİK, seröz endometrial intraepitelyal karsinom.

gösterilmiştir. Endikasyonlarına göre histopatolojik tanıların dağılımı da Tablo 2’de gösterilmiştir.

Bu çalışmada 1 skuamöz endometrial intraepitelyal karsinom, 2 seröz papiller karsinom, 2 skuamöz karsinom, 3 endometrial adeno karsinom, 6 endometrial adenokarsinom endometrioid tip olmak üzere toplam 14 (%1,9) olguda malign patoloji sonucu izlendi.

TARTIŞMA

Endometrial değerlendirme için endometrial örnekler dilatasyon küretaj ya da histeroskopi eşliğinde küretaj gibi yöntemler ile elde edilebilir ve bu yöntemlerin endometrial değerlendirme için güvenilir olduğu düşünülmektedir⁶.

Endometrial örneklemeye düşük yanlış negatiflik oranına sahiptir. Endometrial hiperplazi, endometrial polip, endometrial karsinom için risk altında olan kadınlarda endometrial örneklemeye yapılmaktadır. Ancak bu işlemin temel amacı malign olguları ekarte etmektir. Otuz beş-kırk yaş üstü, obez ve kronik anovülasyon olan hastalarda jinekolojinin rutin pratiğinde bu işlem önerilmektedir⁷.

Endometrial karsinom ABD’de kadınlar arasında en yaygın dördüncü, kadın genital yolunun ise en yaygın kanseridir⁸. Endometrial kanserin prognozu tanı anındaki hastalığın evresine bağlı olarak değişir⁹. Endometrial kanser ağırlıklı olarak 50-60 yaş arasındaki kadınları etkiler. Fakat olguların %20-25 kadarı premenopozal dönemde tanı alır¹⁰. Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda en yaygın semptom anor-

mal vajinal kanamadır ve bu semptom endometrial kansinomu kadınların %90'ında görölür. Postmenopozal kadınların %10'unda anormal uterin kanama endometrial kanser kaynaklı olduğu için bu hastalar araştırılmalıdır¹¹.

Bu çalışmada, tüm hasta grubu değerdendirildiğinde %1,9 oranında endometrial kanser tespit edilmiş iken, postmenopozal kanama yakınması olan hasta grubunda ise %8,1 ile en yüksek oranda endometrial kanser tespit edilmiştir. Pessoa ve ark.¹² çeşitli endikasyonlar ile endometrial değerdendirilme yapılan 2983 hastanın histopatolojik sonuçlarını değerdendirdikleri bir çalışmada, endometrium kanseri prevelansını %2,83 olarak bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise, postmenopozal kanamalı hasta grubunda endometrial kanser oranı %2 olarak bulunmuştur¹³.

Literatür incelendiğinde endometrial kalınlığın 5 mm altında olan olgularda da endometrium kanserinin raporlandığı saptanmıştır^{14,15}. Kliniğimizin rutin pratiğinde endometrial kalınlığa bakmaksızın postmenopozal kanama yakınması olan hastalarda endometrial örnekleme yapılmaktadır. Bundan dolayı çalışmamızda literatüre oranla, postmenopozal kanamalı kadınlarda daha yüksek oranda endometrial kanser görölümü olabilir.

Postmenopozal asemptomatik kadınlarda ultrasonografi ile endometrial malignitenin yüksek riskini dışlamak için, çift kat endometrial kalınlığın sınır değeri, eğer transvajinal ultrasonografide endometrium net olarak izlenebiliyor ise 3 ve 5 mm olarak kabul edilir. Bu değerin üzerindeki endometrial kalınlığa sahip hastalarda endometriumun değerdendirilmesi gerekir¹⁶. Transvajinal ultrasonografi ve endometrial örnekleme ile endometriumun değerdendirildiği 35 çalışmayı içeren derlemede endometrial kalınlık sınırı 5 mm olarak kabul edildiğinde herhangi bir endometrial patoloji taramak için duyarlılık oranı %92 ve endometrial kanseri taramak için duyarlılık oranı %96 olarak belirtilmiştir¹⁷.

Soha ve ark.'nın¹⁸, endometrium 5 mm'den daha kalın, asemptomatik postmenopozal dönemde olan

261 kadını inceledikleri bir çalışmada, endometrium kanserine %7 oranında rastlamışlardır. Bu çalışmada asemptomatik endometrial kalınlığının 5 mm üzerinde olduğu olgularda %2,3 oranında endometrial kanser tespit edildi. Sonuçlardaki bu farklılık çalışmaya dâhil edilen hastaların sayısındaki farklılıktan dolayı olabilir.

T van den doch ve ark.¹⁹ anormal vajinal kanaması olan 1220 kadını inceledikleri bir çalışmada, hastaları premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal olarak gruplandırmışlardır. Anormal uterin kanaması olan premenopozal ve perimenopozal kadınlarda histopatolojik olarak en fazla gözlenen tanı proliferatif ve sekretuar endometriumu içeren benign bulgular olmuştur ve sırası ile %51 ve %45 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada endometrial polip, atipisiz endometrial hiperplazi, atipili endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri premenopozal hasta grubunda sırası ile %18,4, %5,2, %0 ve %0 iken, perimenopozal yaş grubunda sırası ile %19,4, %4,3, %0 ve %1,1 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise postmenopozal hastalar dışında kalan ve anormal vajinal kanaması olan hastalar arasında endometrial polip, atipisiz endometrial hiperplazi, atipili endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri görölme oranları ise %23,7, %5,5, %2,2 ve %0,8 olarak tespit edilmiştir. Atipili endometrial hiperplazi sonuçları farklı olarak bulunmuştur. Bunun nedeni hastaların premenopozal ve perimenopozal olarak ayrılmamış olması ve hasta sayısının farklılığının getirmiş olduğu istatistiksel bir farktan dolayı olabilir.

Çavkaytar ve ark.²⁰ postmenopozal kadınlarda premalign ve malign poliplerin tanısında ultrasonografi ve histeroskopinin doğruluğunu araştırdıkları çalışmalarında, endometrial kalınlık 11,5 mm sınır olarak kabul edildiğinde duyarlılık %53, özgüllük ise %85,8 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda endometrial kalınlık nedeni ile yapılan örneklemede premalign lezyon olan atipili endometrial hiperplazi %2,3, endometrium kanseri ise %2,3 olarak tespit edildi.

Literature incelendiğinde benign ya da malign nedenlerden dolayı yapılan histerektomilerde operasyon öncesi rutin olarak endometrial örneklemenin

gerekliliğini araştıran çalışmalar mevcuttur²¹⁻²³.

Karacan ve ark.'nın²⁴ benign nedenlerden dolayı histerektomi planlanan 144 hastanın histerektomi öncesi yapılan endometrial örnekleme sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada, premalign endometrial patoloji %11,8, malign endometrial patoloji %3 oranında tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, myoma uteri nedeni ile opere edilen hastaların endometrial örnekleme sonucunda %1,7'sinde basit atipisiz endometrial hiperplazi tespit edilmiş iken, myoma uteriye anormal kanamanın eşlik ettiği 12 olgunun ikisinde (%16,6) histerektomi materyallerinde leiomyosarkom tespit edilmiştir.

Yumuşak ve ark.²⁵ preoperatif dönemde alınan endometrial örneklemelerin tanısal doğruluğunu inceledikleri bir çalışmada, myoma uteri nedeni ile histerektomi yapılan hastalarda, myoma uterusinin anormal endometrial bulguyu belirlemede duyarlılık ve özgüllük değerleri sırası ile %27,7 ve %69,6 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda, myoma uteri nedeni ile yapılan endometrial örneklemelerde %3,6 oranında basit atipisiz endometrial hiperplazi tespit edilmiş iken, atipili hiperplazi ve endometrium kanseri tespit edilmedi. Ayrıca benign nedenler ile histerektomi planlanan hastalarda operasyon öncesi yapılan endometrial örneklemelerde anormal endometrial bulguya rastlanmadı.

Tamoksifen 1980'lerden beri meme kanserinin adjuvant tedavisi için kullanılan bir moleküldür. Meme dokusunda östrojen antagonisti gibi davranır iken, vajinal epitel, kemik dokusu ve endometrial doku gibi farklı dokularda östrojen benzeri etkiler yapar²⁶. Yapılan bir çalışma, endometriumdaki steroid hormon reseptörleri üzerine tamoksifenin östrojen benzeri etki oluşturduğunu ortaya koymuştur²⁷. Bazı araştırmalar tamoksifen kullanımı ile endometrial polip ve endometrial hiperplazi arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır²⁸⁻³⁰.

Assikis ve ark.³¹ tamoksifen kullanan kadınlarda endometrial proliferasyonda ve endometrial polip oluşumunda 3 kat endometrial hiperplazi gelişiminde 10

kat artış olduğunu belirtilmiştir. Bu benign endometrial değişikliklerin insidansı yüksektir. Ancak bunların endometrial kansere ilerleme oranları düşüktür. Yalnızca çok yaygın olarak gözlenmeyen atipik endometrial hiperplazi %27 oranında endometrial kansere ilerler³². Çalışmamızda, meme kanseri nedeni ile tamoksifen kullanan kadınlarda %28,6 oranında endometrial polip tespit edilmiş iken, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri tespit edilmedi.

Sonuç olarak, postmenopozal kanama yakınması olan kadınlar ile asemptomatik olup, endometrial kalınlığı olan postmenopozal kadınlar endometrium kanseri açısından en riskli gruptur bu kadınlarda ileri endometrial değerlendirme gereklidir. Myoma uteri ya da benign bir nedenden dolayı yapılan endometrial örnekleme sonuçlarında ender de olsa premalign ya da malign lezyonlar görülebilir ve bu gruptaki hastalarda premalign ya da malign endometrial lezyonlar için risk faktörü var ise endometrial örnekleme yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Spencer CP, Whitehead MI. Endometrial assessment revisited. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 623-632. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08358.x>
2. Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, et al. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2001; 7: 803-805. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01792-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01792-1)
3. Emanuel MH, Wamsteker K, Lammes FB. Is dilatation and curettage obsolete for diagnosing intrauterine disorders in premenopausal patients with persistent abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 65-68. <http://dx.doi.org/10.3109/00016349709047787>
4. Tahir MM, Bigrigg MA, Browning JJ, et al. A randomised controlled trial comparing transvaginal ultrasound, outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy with inpatient hysteroscopy and curettage. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1259-1264. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08179.x>
5. Afsaneh T, Leila B, Somayeh H, et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography compared to endometrial biopsy in pre-menopausal women with abnormal uterine bleeding. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29: 201.
6. Wen J, Chen R, Zhao J, et al. Combining endometrium sampling device and SurePath preparation to screen for endometrial carcinoma: a validation study. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 648-653. <http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.151664>
7. Adams Hillard PJ. Kadın üreme organları benign hastalıkları: semptom ve bulgular. In: The Novak Jinekoloji (Jonathans-Berek, ed) Nobel tıp kitabevleri, 2004: 351-420.
8. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. CA

- Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
<http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.55.1.10>
9. Zhang Y, Wang J. Controversies in the management of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010: 862908.
<http://dx.doi.org/10.1155/2010/862908>
 10. Brand A, Duduc-Lissoir J, Ehlen TG, et al. Diagnosis of endometrial cancer in women with abnormal vaginal bleeding. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2000; 22: 102-104.
 11. Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, et al. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 97-112.
<http://dx.doi.org/10.4065/83.1.97>
 12. Pessoa JN, Freitas AC, Guimaraes RA, et al. Endometrial Assessment: When is it Necessary? *J Clin Med Res* 2014; 6: 21-25.
 13. Izetbegovic S, Stojkanovic G, Ribic N, et al. Features of postmenopausal uterine haemorrhage. *Med Arch* 2013; 67: 431-434.
<http://dx.doi.org/10.5455/medarh.2013.67.431-434>
 14. Krissi H, Bar-Hava I, Orvieto R, et al. Endometrial carcinoma in a post-menopausal woman with atrophic endometrium and intra-cavitary fluid: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77: 245-247.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115\(97\)00253-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115(97)00253-4)
 15. Goldstein SR. Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 738-740.
 16. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Domali E, et al. A thin and regular endometrium on ultrasound is very unlikely in patients with endometrial malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 674-679.
<http://dx.doi.org/10.1002/uog.4031>
 17. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *N Engl J Med* 1997 18; 337: 1792-1798.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199712183372502>
 18. Siam S, Abd El-Hamed AA. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women: Is biopsy mandatory? *Med J Cairo Univ* 2011; 79: 723-727.
 19. Van den Bosch T, Ameye L, Van Schoubroeck D, et al. Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts Views Vis Obgyn* 2015; 7: 17-24.
 20. Cavkaytar S, Kokanali MK, Ceran U, et al. Roles of sonography and hysteroscopy in the detection of premalignant and malignant polyps in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 5355-5358.
<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.13.5355>
 21. Barut A, Barut F, Arıkan I, et al. Comparison of the histopathological diagnoses of preoperative dilatation and curettage and hysterectomy specimens. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 16-22.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01633.x>
 22. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, et al. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1131-1136.
<http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0412.2001.801210.x>
 23. Saygılı H. Histopathologic correlation of dilatation and curettage and hysterectomy specimens in patients with postmenopausal bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 182-184.
 24. Karacan T, Usta TA, Dayan H, et al. Preoperatif Yapılan Dilatasyon ve Küretaj Endometrial Patolojileri Değerlendirmede Yeterli midir? *İKSST Derg* 2014; 6: 14-19.
 25. Yumuşak ÖH, Erkıılınc S, Kahyaoglu S, et al. Evaluation of The Diagnostic Accuracy of Endometrial Sampling Before Hysterectomy. *The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology* 2014; 11: 97-100.
 26. Kangas L. Agonistic and antagonistic effects of antiestrogens in different target organs. *Acta Oncol* 1992; 31: 143-146.
<http://dx.doi.org/10.3109/02841869209088894>
 27. Schwartz LB, Krey L, Demopoulos R. Alterations in steroid hormone receptors in the tamoxifen-treated endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 129-137.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(97\)80025-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(97)80025-7)
 28. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 660-664.
 29. Corley D, Rowe J, Curtis MT, et al. Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 111-1116.
 30. Gal D, Kopel S, Bashevkin M, et al. Oncogenic potential of tamoxifen on endometria of postmenopausal women with breast cancer preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 120-123.
[http://dx.doi.org/10.1016/0090-8258\(91\)90330-8](http://dx.doi.org/10.1016/0090-8258(91)90330-8)
 31. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49: 241-257.
[http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(95\)02387-R](http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(95)02387-R)
 32. Cohen I, Tepper R, Rosen DJD, et al. Continuous tamoxifen treatment in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients does not cause aggravation of endometrial pathologies. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 138-143.
<http://dx.doi.org/10.1006/gyno.1994.1263>