

تأثیر تاموکسیفن روی سیتولوژی سرویکس در مبتلایان سرطان پستان: یک متابالیز

مزگان کریمی زارچی: استادیار زنان، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوqi بزد، فلوشیپ انکولوژی زنان

نادره بهتاش: استاد زنان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ژنیکولوژیست، انکولوژیست

اعظم السادات موسوی: استاد زنان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ژنیکولوژیست، انکولوژیست

راضیه هاشمی: استادیار زنان، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، فلوشیپ انکولوژی زنان

لیلا سخاوت: استادیار زنان، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوqi

چکیده

مقدمه: سرطان پستان شایعترین بدخيصي در زنان است و تعداد زيداي از بيماران به واسطه پيشرفت‌هاي موجود در زمينه تشخيص و درمان سال‌ها زنده می‌مانند. همچنین در ايران پس از سرطان پستان، سرطان سرویکس بيشترین تعداد را در ميان بدخيصي هاي ژنتاليا به خود اختصاص داده است. لذا مطالعه‌اي با هدف بررسی اثر تاموکسیفن روی نتایج سیتولوژی سرویکس و اهمیت پاپ اسمیر در تشخيص به موقع بدخيصي هاي رحم و سرویکس در مبتلایان سرطان پستان انجام شد.

روش بررسی: با بررسی كليه اطلاعات موجود در Medline بين سال‌های ۱۹۸۰-۲۰۰۸ ارتباط تاموکسیفن با بدخيصي هاي سرویکس و رحم و تأثير اين دارو روی سیتولوژی سرویکس ارزیابی شد. در اين متابالیز، مطالعات مورد-شاهدی، كوهورت و مشاهده‌اي مورد بررسی قرار گرفت و در موارد عدم وجود مطالعات كلينيکي، گزارشات موردي منتشر شده در مجلات معتبر علمي مورد ارزیابي و بحث قرار گرفتند. هدف اصلی، مکانيسم عمل تاموکسیفن و اثرش روی اپيتيليوم سرویکس می‌باشد.

يافته‌ها: از مجموع ۸۹۲ ژورنال که در آن ارتباط تاموکسیفن را با ديگر بدخيصي ها بررسی کرده بودند، ۱۸۲ مقاله ارتباط آن را با سرطان‌هاي زنان نشان داده و تنها ۵۵ مقاله ارتباط اين دارو با تغييرات پاپ اسمير را بررسی کرده بودند که فقط ۴ مورد بيانگر متاستاز ابزوله سرویکس در مبتلایان سرطان پستان بود. با توجه به عدم وجود مطالعات تصادفي كلينيکال نمی‌توان شدت ارتباط تاموکسیفن با بدخيصي هاي ژنیکولوژيك را تعیین کرد، اما ارتباط تاموکسیفن با سرطان آندومتر بيشتر شناخته شده است.

نتیجه‌گیری: علیرغم رابطه مشخص تاموکسیفن با سرطان آندومتر، درگيری سرویکس در مبتلایان سرطان پستان به ندرت رخ می‌دهد. اما در تمام موارد، خونریزی واژينال قبل از تشخيص رخ داده است. لذا توجه به معاینه لگنی سالانه و پاپ اسمير و مراجعة سریعتر جهت کورتاژ آندومتر و آندوسرویکس در صورت بروز خونریزی و یا ترشح واژينال مقاوم به درمان برای رد بدخيصي هاي سرویکس و رحم ضرورت دارد.

واژه‌های کلیدی: تاموکسیفن، سرطان پستان، پاپ اسمير، سرطان سرویکس، سرطان رحم، سیتولوژی سرویکس

مقدمه

سرويکس، سرطان رحم کلیه مقالات موجود در Medline بین سال‌های ۱۹۸۰-۲۰۰۸ مورد بررسی قرار گرفت. کلید واژه‌های مورد بررسی عبارتند از: سرطان پستان، تاموکسیفن، بدخیمی رحم، بدخیمی سرویکس، سیتولوزی سرویکس. در این متانالیز، مطالعات موردد شاهدی، کوهورت و مشاهده‌ای مورد بررسی قرار گرفت و بدلیل عدم وجود مطالعات کلینیکی، گزارشات موردن منتشر شده در مجلات معتبر علمی نیز مورد ارزیابی و بحث قرار گرفتند. هدف اصلی، مکانیسم عمل تاموکسیفن و اثرش روی اپیتلیوم سرویکس می‌باشد [۸ و ۱۳].

نتایج

کلید واژه‌های ذکر شده در ۸۹۲ ژورنال بررسی شد. ۱۸۲ مقاله ارتباط آن را با سرطان‌های زنان نشان داده بودند و تنها ۵۵ مقاله ارتباط این دارو با تغییرات پاپ‌اسمیر را بررسی کرده بودند که فقط در ۴ مورد، متاستاز ایزوله سرویکس در مبتلایان سرطان پستان نشان داده شده بود [۱۴ و ۱۵]. ۲ مقاله سرطان سرویکس را در ایران و جهان بررسی نموده و علاوه بر بررسی سابقه سرطان پستان در این افراد، نقش واکسن HPV را در پیشگیری نشان داده بودند [۱۶ و ۱۷].

در متانالیز انجام شده، بیماران مبتلا به سرطان پستان که تاموکسیفن دریافت می‌کردند با پاپ‌اسمیر به روش معمولی (روی لام) پیگیری می‌شدند و روش جدید سیتولوزی بر اساس مایع و تأثیر این روش در شناسائی ضایعات سرویکس مورد بررسی قرار نگرفت.

یک مطالعه که بر روی ۵۲ مورد مبتلا به سرطان پستان که با دوز ۱۰ mg تاموکسیفن دو بار در روز (حداقل به مدت ۶ ماه) تحت درمان بودند، انجام شده بود، نشان داد که از این تعداد ۱۴ بیمار شیمی درمانی ترکیبی نیز دریافت می‌کردند. این بررسی بیانگر این مطلب بود که تاموکسیفن می‌تواند موارد بروز سلول‌های آتیپیک را در پاپ‌اسمیر افزایش دهد (۶۱٪ بیماران)، در حالیکه این رقم در گروهی که تاموکسیفن مصرف نکرده‌اند، ۲۸٪ گزارش شده بود. نکته مهم این است که هیچ یک از پاپ‌اسمیرها تغییرات مربوط به ویروس HPV و دیسپلазی خفیف را نشان نداده‌اند. همچنین از میان موارد وجود سلول‌های آتیپیک در پاپ‌اسمیر، ASCUS (سلول‌های آتیپیک با

سرطان پستان شایعترین بدخیمی در زنان ایرانی است، بطوریکه میزان بروز آن ۱۸/۲ در ۱۰۰ هزار جمعیت نشان داده شده است [۱]. در آمریکا نیز این بدخیمی شایعترین سرطان را در زنان به خود اختصاص می‌دهد و احتمال ابتلای آن در طول عمر یک زن ۱۲/۶٪ است و از هر ۸ زن یک مورد سرطان پستان رخ می‌دهد [۲]. انجام ماموگرافی و دیگر تکنیک‌های غربالگری به همراه درمان‌های کمکی مؤثر، سبب شده اکثر زنان مبتلا به سرطان پستان به مدت طولانی و عاری از تومور، زنده بمانند [۳]. لذا آگاهی از مراقبت‌های لازم حین پیگیری بیماران اهمیت خاصی دارد.

سرطان سرویکس پس از سرطان پستان جزو شایعترین بدخیمی‌ها در زنان ایرانی است [۱ و ۴]. آگاهی از روش‌های مؤثر غربالگری سرطان‌های زنان در مبتلایان بدخیمی پستان و یا تأثیر تاموکسیفن روی سیتولوزی سرویکس و ارتباط آن با بدخیمی‌های سرویکس و رحم اهمیت بیشتری دارد.

تاموکسیفن یک داروی آنتی استروژن غیراستروئیدی است که در درمان تمام مراحل سرطان پستان بکار می‌رود. این دارو سبب افزایش بقای بدون عود و بقای کلی مبتلایان سرطان پستان می‌شود و حتی به عنوان روش پیشگیری از سرطان‌های ثانویه پستان در افراد پرخطر بکار می‌رود [۵]. بواسطه تأثیر روی گیرنده‌های استروژنی می‌تواند تغییراتی در بافت زنیتالیا ایجاد کند [۶ و ۷].

هدف از این مطالعه بررسی تغییرات پاپ‌اسمیر در زمینه مصرف تاموکسیفن در مبتلایان سرطان پستان و تفسیر هر نوع مورد غیرطبیعی در آن است. همچنین موارد بروز سرطان آندومتر، سارکوم رحم و متاستاز سرویکس در زمینه سرطان پستان بین مراجعین کلینیک انکولوزی زنان بیمارستان ولیعصر^(ع) تهران نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است.

روش بررسی

به واسطه عدم وجود مقاله مروری جدید که ارتباط تاموکسیفن با بدخیمی‌های سرویکس را نشان دهد یا نشان‌دهنده تغییرات سیتولوزی سرویکس در مصرف‌کنندگان این دارو باشد، با دادن کلیدواژه‌های تاموکسیفن، سرطان پستان، سیتولوزی سرویکس، سرطان

در مطالعه دیگری که نتیجه جمع‌آوری مطالعات موجود در کلینیک انکولوژی بیمارستان ولی‌عصر^(ع)، مجتمع امام‌حُمَّینی^(ه) تهران طی سال‌های ۱۳۷۶-۸۶ بوده است و موارد بدخیمی‌های رحم و سرویکس در زمینه سرطان پستان و مصرف تاموکسیفن را بررسی کرده بود [۱۸]، نشان داد که از ۳۳۰ مورد سرطان رحم که ثبت شده بود، ۵ مورد سابقه سرطان پستان و مصرف تاموکسیفن داشتند. دوز و مدت زمان تاموکسیفن دریافتی ۲۰ mg روزانه بمدت ۴-۸ سال بود و ۴/۵ بیماران قبل از تشخیص دچار خونریزی واژینال بوده و بقیه با ترشح واژینال مقاوم به درمان مراجعه کرده بودند. فاصله زمانی بین تشخیص سرطان پستان و آندومتر در آنها ۲-۱۱ سال بود و بیماران به جز یک مورد بقیه در مرحله اولیه (Ia) IC بودند. ۲ مورد با پاتولوژی سارکوم از نوع (تومور بدخیم مختلط مولرین) بوده و بقیه از نوع آدنوکارسینوم بودند. این بیماران ۳-۱۲۰ ماه پس از درمان پیگیری شده و به جز یک مورد بقیه زنده‌اند، بطوريکه زمان بقای بیماری عاری از تومور در اینها ۶-۱۲۰ ماه بود. در بررسی دیگری که بر روی موارد سرطان سرویکس در ایران انجام شده سابقه مصرف تاموکسیفن نیز بررسی شده بود [۱۵] و [۱۹].

منشأ ناشناخته) بیشتر دیده می‌شد که اکثریت این موارد بدليل تغییرات التهابی و غیربدخیم رخ داده بود [۶].

در مطالعه دیگری ارزش بررسی پاپ‌اسمیر در تشخیص افراد در معرض خطر ابتلای سرطان آندومتر مورد بررسی قرار گرفته که در این بررسی ۴۸ زن با سابقه ابتلای سرطان پستان به سه گروه تقسیم شده بودند:

۱- موارد سرطان پستان که تاموکسیفن مصرف می‌کردند (۲۰ مورد)

۲- سرطان آندومتر بدون سابقه مصرف تاموکسیفن (۳۲ نفر)

۳- بیماران درمان شده با تاموکسیفن بدون ابتلای به سرطان آندومتر (۱۶ مورد).

مجموعاً ۱۱۴ مورد پاپ‌اسمیر از این تعداد بررسی شد و نشان داده شد که در گروهی که به سمت سرطان آندومتر پیشرفت کرده‌اند، موارد مشاهده سلول‌های آندومتریال در پاپ‌اسمیر افزایش قابل توجهی داشته است. همچنین هیستوسیت نیز در پاپ‌اسمیر این گروه نسبت به دو گروه دیگر بطور قابل ملاحظه‌ای بیشتر دیده شد [۷].

کلیه مطالعات انجام شده در مورد ارتباط تاموکسیفن و سیتولوژی سرویکس در جدول شماره ۱ آمده است [۸ و ۱۳].

جدول شماره ۱- مطالعات انجام شده در مورد تغییرات سیتولوژی سرویکس در اثر تاموکسیفن

| نوبت‌داران | سال مطالعه | نوع مطالعه | تعداد بیماران | تغییر سیتولوژی |
|-------------------|------------|-----------------|---------------|---|
| (۸)Rayter | ۱۹۹۴ | کیس کنترل | ۹۴ | افزایش هیپرپلازی آندوسرویس، عدم تغییر دیسپلازی |
| (۶)Gill | ۱۹۹۸ | کلینیکال ترایال | ۵۲ | افزایش سلول اتیپیک بدون افزایش سرطان سرویکس |
| (۷)Abadi | ۲۰۰۰ | کیس کنترل | ۴۸ | تأثیر استروژنی روی سرویس، ارتباط سرطان آندومتر با سلول آندومتر در پاپ‌اسمیر |
| (۹)Yuce | ۲۰۰۱ | مشاهده‌ای | ۴۹ | ۳ مورد پاپ‌اسمیر غیرطبیعی: کانسر سرویکس و دو مورد سرویسیت |
| (۱۰)Mourtis | ۲۰۰۱ | مروری | ----- | عدم افزایش سرطان سرویکس، افزایش سرطان آندومتر |
| (۱۱)Yang | ۲۰۰۱ | مشاهده‌ای | ۴۸ | افزایش small Blue cell در پاپ‌اسمیر |
| (۱۲)Senkus-onefka | ۲۰۰۳ | مروری | ----- | افزایش سلول اتیپیک بدون افزایش سرطان سرویکس |
| (۱۳)Lesli | ۲۰۰۷ | مشاهده‌ای | ۴۲ | بدون اثر یا اثر آنتی استروژنی روی پاپ‌اسمیر |

بحث و نتیجه گیری

تاموکسیفن یک آنتیاستروژن غیراستروئیدی است که در سال ۱۹۶۰ به عنوان یک روش جلوگیری از بارداری در انگلستان شناخته شد [۲۰] و در سال ۱۹۷۷ توسط کمیته غذا و دارو به عنوان روش درمانی در سرطان‌های متاستاتیک پستان در بیماری پس از یائسگی تأکید شد و

در یک مطالعه که بصورت گزارش موردي متاستاز ایزوله سرویکس در زمینه سرطان پستان از ایران ذکر شده بود [۱۴]، نشان داد که تنها ۲۸ مورد سرطان متاستاتیک سرویکس با منشأ سرطان پستان تا بحال گزارش شده ولی فقط در ۴ مورد این درگیری به صورت منفرد و بدون درگیری در ارگان‌های دیگر رخ داده بود [۱۴].

مطالعات در مورد اثر پاتولوژیک تاموکسیفین روی دیگر ارگان‌های تناسلی زنان دیده می‌شود [۳۴ و ۴۱].

مدارک تجربی وجود دارند که نشان می‌دهند تاموکسیفین با دوزهای بالا می‌تواند ایجاد کننده تومور سرویکس باشد اما با دوز پائین ممکن است رشد سلول‌ها را تحريك کند و به همین جهت فاصله زمانی توصیه شده برای پاپ اسمیر در مبتلايان سرطان پستان و تحت درمان با تاموکسیفین مانند افراد دیگر سالانه می‌باشد [۳۷ و ۴۱]. چندين طالعه نيز وجود گيرنده‌های استروژنی را در سلول‌های مطبق و استوانه‌ای سرویکس در خانم‌های سنين قبل یا بعداز یائسگی توضیح داده‌اند [۳۹-۳۴]. به نظر نمی‌رسد که این گيرنده‌ها تحت تأثیر سیکل قاعده‌گی قرار گيرند و چندان نيز تحت تأثیر عوامل آگونیست آنتاگونیست استروژن نیستند [۳۸].

اما Eells و همکارانش [۴۰] توضیح دادند که در عده کمی از زنان در سنین یائسگی که تحت درمان با تاموکسیفین قرار داشتند، بلوغ سلول‌های مطبق افزایش یافته است. همچنین در مقاله مروری که توسط Fornanders و همکارانش انجام شده بود و تأثیر تاموکسیفین روی کلیه بافت‌های سیستم تناسلی زنان بررسی شد، نشان داده شد که هیچ تفاوتی در احتمال بروز سرطان سرویکس در موارد سرطان پستان مصرف کننده تاموکسیفین در مقایسه با عدم دریافت آن یا گروه کنترل وجود نداشت [۴۱].

Gill و همکارانش نيز نشان دادند [۶] که در مصرف تاموکسیفین با یا بدون شیمی درمانی، وجود اتیپی سلولی در پاپ اسمیر در ۶۲٪ دیده می‌شود که نیمی از این موارد از نوع Ascus و بدون دیسپلازی است که هیچکدام از آنها در بررسی‌های بعدی، ضایعات پیش سرطان یا بدخیم نداشتند.

در مطالعه‌ای که توسط Mousavi و همکارانش انجام شد، مواردی از سرطان متاستاتیک و ایزوله سرویکس در زمینه سرطان پستان و بخصوص مصرف تاموکسیفین نشان داد [۸] که موارد درگیری سرویکس بدنیال سرطان پستان نادر است. فقط ۲۸ مورد ذکر شده بخصوص درگیری ایزوله سرویکس تنها در ۴ مورد گزارش شده است.

نتیجه‌گیری نهایی

امروزه به عنوان درمان کمکی سرطان پستان، انواع متاستاتیک آن و همچنین در پیشگیری از سرطان پستان در افراد در معرض خطر بکار می‌رود [۲۰-۲۲].

تاموکسیفین یک آنتی‌گونیست انتخابی رسپتور استروژن است، بدین معنی که در مبتلايان سرطان پستان روی بافت پستان اثر آنتی استروژنی دارد در حالی که اثر استروژنی آن در بافت‌های دیگر مثل استخوان، آندومتر و سیستم قلبی عروقی اعمال می‌شود [۲۲]. اثر استروژنی تاموکسیفین روی آندومتر سبب شده که نگرانی از ابتلا به سرطان آندومتر در مبتلايان سرطان پستان نکته‌ای مهم و قابل توجه بشمار می‌آید [۲۳]. اولین بار در سال ۱۹۸۵ ارتباط سرطان آندومتر با تاموکسیفین در یک گزارش موردی ذکر شد [۲۰] اما در یک مطالعه بزرگ کوهورت که توسط Curtis و همکارانش انجام شد، نشان داد که از یک طرف در موارد سرطان پستان تحت درمان با تاموکسیفین یا بدون آن، احتمال ابتلای سرطان آندومتر افزایش می‌باید اما این خطر نسبی (RR) در مصرف‌کنندگان تاموکسیفین نسبت به مواردی که با این دارو درمان نمی‌شوند، بیشتر است (خطر نسبی ۲ در مقایسه با ۱/۲) [۲۴]. همچنین Deligdisch و همکارانش نيز نشان دادند که تاموکسیفین احتمال پیشرفت به سمت سرطان آندومتر را افزایش می‌دهد [۲۵].

ارزش پاپ اسمیر در مبتلايان سرطان پستان به خصوص در مواردی که تحت درمان با تاموکسیفین قرار دارند، در تشخیص سریعتر تظاهرات غیرطبیعی در آندومتر اعم از سرطان آندومتر یا سارکومهای رحمی است [۲۶]. وجود سلول‌های آندومتریال و یا سلول‌های گلاندولار می‌تواند نشانه‌ای از سرطان آندومتر در این بیماران باشد [۲۶ و ۲۷] بخصوص اگر فرد دچار خونریزی واژینال و یا ترشح واژینال مقاوم به درمان باشد. لذا به تمام بیماران مبتلا به سرطان پستان که تاموکسیفین مصرف می‌کنند، باید هشدار داد که در صورت خونریزی واژینال یا ترشح مقاوم بخصوص جهت رد سرطان آندومتر، سونوگرافی واژینال انجام شود و سپس با کورتاژ تشخیصی، سرطان آندومتر یا سرویکس رد شود [۲۶ و ۲۷].

علی‌رغم مقالات متعددی که در مورد ارتباط تاموکسیفین با پولیپ آندومتر، سرطان جسم رحم و یا سارکومهای رحمی مشاهده می‌شود [۲۸، ۲۵ و ۳۳، ۱۸]،

لذا با مراجعه سریعتر در صورت بروز خونریزی یا ترشح واژینال و بررسی با سونوگرافی واژینال، کورتاژ آندوسروپیکس و آندومتر، نگرانی از نظر ابتلا به سرطان سروپیکس و آندومتر را تا حد زیادی می‌توان مرتفع کرد.

در مبتلایان سرطان پستان که تاموکسی芬 مصرف می‌کنند، بررسی و پیگیری ژنیکولوژیک شامل معاينه لگنی، پاپ اسمیر سالانه (مانند افراد عادی) است و تاموکسی芬 تأثیر عمده‌ای روی نتیجه پاپ اسمیر ندارد.

منابع

1. موسوی سید محسن. برنامه جامع کنترل سرطان در جمهوری اسلامی ایران. چاپ اول تهران: وزارت بهداشت، درمان و اموزش پزشکی، مرکز مدیریت بیماری‌ها، ۱۳۸۶.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin, 2007; 57:43.
3. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1784.
4. Mousavi A, Karimi Zarchi M, Gilani MM, Behtash N, Ghaemmaghami F, Shams M, Iravani Poor M. Radical hysterectomy in the elderly. World J Surg Oncol 2008; 7: 6-38.
5. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687.
6. 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.
7. Abadi MA, Barakat RR, Saigo PE. Effects of tamoxifen on cervicovaginal smears from patients with breast cancer. Acta Cytol 2000; 44(2): 141-6.
8. Rayter Z, Gazet JC, Shepherd J, et al. Gynaecological Cytology and pelvic ultrasonography in patients with breast cancer taking tamoxifen compared with control. Eur J Surg Oncol 1994; 20(2): 134-40.
9. Yuce K, Tuncer ZS, Onculoglu C, et al. Reproductive tract pathology in asymptomatic women treated with tamoxifen. Eur J Gynecol Oncol 2001; 22(6):466-8.
10. Mourtis MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, et al. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. Obstet Gynecol 2001; 97(5): 855-66.
11. Yang YJ, Trapkin LK, Domeski RK, et al. The small blue cell dilemma associated with tamoxifen therapy. Arch Pathol Lab Med 2001; 125: 1047-50.
12. Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effect of tamoxifen on the female genital tract. Cancer treatment reviews 2004; 30(3): 291-301.
13. Lesli KK, Walter SA, Torkko K, et al. Effect of tamoxifen on endometrial histology, hormone receptors, and cervical cytology: A prospective study with follow-up. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2007; 15(3): 284-93.
14. Mousavi A, Karimi Zarchi M. Isolated cervical metastasis of breast cancer: a case report and literature review. J Low Genit Tract Dis 2007; 11(4): 276-8.
15. Livolsi VA, Salhaney KE, Dowdy YG. Endocervical adenocarcinoma in Tamoxifen-treated patients. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1065.
16. Behtash N, Karimi Zarchi M. Cervical cancer and the role of HPV. TUMJ 2007; 61: 1-5.
17. Behtash N, Mehrdad N. Cervical cancer: screening and prevention. Asian Pac J Cancer Prev 2006; 7(4): 683-6. (Review)
18. Behtash N, Hashemi R. Uterine cancer following Tamoxifen use in breast cancer patients: Case reports and review of article. Iranian J of Gynecologic Oncology 2008; 1(1): 95-101.
19. Ghaemmaghami F, Karimi Zarchi M, Mousavi A, et al. Results of cervical cone excision biopsy in Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2008; 9(1): 45-7.
20. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. Cancer Treat Rep 1985; 69: 237-8.
21. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas V, Mattson A, Silversward C, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Occurrence of new primary cancers. Lancet 1989; 1: 117-20.

22. Rutqvist LE, Johansson H, Signomkla T, et al. Adjuvant Tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast cancer study group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 645.
23. Wickerham L. Tamoxifen-An update on current data and where it can now be used. *Breast cancer Res Treat* 2002; 75:S7.
24. Curtis RE, Boice JD, Shriner DA, Hankey BF, Fraumeni JF. Second cancers after adjuvant therapy for breast cancer [brief communication]. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 332- 4.
25. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, Latour M, Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 181-6.
26. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5091-7.
27. Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30:338.
28. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L, et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2758-60.
29. Sismondi P, Biglia N, Volpi E, Giai M, de Grandis T. Tamoxifen and endometrial cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 734: 310-21.
30. Bissett D, Davis JA, George WD. Gynaecological monitoring during tamoxifen therapy. *Lancet* 1994; 344: 1244.
31. 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: 527-37.
32. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 485-90
33. Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, Lesur A, Luporsi E, Rodier JF, et al. Iatrogenic risk of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). *Int J Cancer* 1998; 76: 325-30.
34. Cohen I, Rosen DJD, 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: 620-1.
35. Sonnendecker HE, Cooper K, Kalian KN. Primary fallopian tube adenocarcinoma in situ associated with adjuvant tamoxifen therapy for breast carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 52(4): 2-407.
36. Wolf DM, Jordan VC. Gynecologic complications associated with long-term adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 118-28.
37. Ferrazzi E, Cartci G, Mattarazzo R, Fiorentino M. Estrogen-like effect of tamoxifen on vaginal epithelium. *Br Med J* 1977; 60: 1351-2.
38. Boccardo F, Bruzzi T, Rubagotti A, Nicolo G, Rosso R. Estrogen-like action of tamoxifen on vaginal epithelium in breast cancer patients. *Oncology* 1981; 38: 281-5.
39. Athanassiadou PP, Kyrou KA, Antoniades LG, Athanassiades PH. Cytological evaluation of the effect of tamoxifen in premenopausal and post-menopausal women with primary breast cancer by analysis of the karyopyknotic indices of vaginal smears. *Cytopathology* 1992; 3: 203-8.
40. EeIIs TP, Alpern HD, Cirzywacz C, MacMillan RW, Olson JE. The effect of tamoxifen on cervical squamous maturation in Papanicolaou stained cervical smears of post-menopausal women. *Cytopathology* 1990; 1: 263 -8.
41. Fornander f, Rutqvist LE, Wilking N. Effects of tamoxifen on the female genital tract. *Ann NYAcad Set* 1991; 622: 469- 76.