

# The Management of Increase of Endometrial Thickness in Aseptomatıc Postmenapousal Women

## Aseptomatik Postmenopozal Endometrial Kalınlık Artışında Yönetim

Rauf Melekođlu<sup>1</sup>, Ercan Yılmaz<sup>1</sup>

### ÖZET

Transvajinal ultrasonografinin klinik kullanıma girmesinden sonra birçok çalışma post- menopozal hastalarda endometriyum kanserinin erken tanısı için transvajinal ultrasonografinin etkin bir tarama metodu olarak önemini değerlendirmiştir. Ancak, postmenopozal kadınlarda rastlantısal olarak tanımlanan artmış endometriyal kalınlığın yönetimi henüz standardize edilmemiştir. Klinik pratikte bu insidental bulgunun saptanması çok sayıda biyopsi yapılmasına yol açmaktadır. Postmenopozal kanaması olan hastalarda transvajinal ultrasonografinin ilk değerlendirme için uygun olduğu, endometriyum kalınlığının 4mm'nin altı olduğu değerlerde endometriyum kanseri için negatif prediktif değerinin %99'un üstünde olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte kanaması olmayan postmenopozal hastalarda transvajinal ultrasonografinin endometriyum kanseri taraması için uygun bir tarama aracı olmadığı, bu hasta grubunda hasta özellikleri ve risk faktörlerine göre bireyselleştirilmiş değerlendirme yapılması gerektiği gösterilmiştir. Tamoksifen kullanan kadınların endometriyum kanseri erken tanısı için rutin endometrial kalınlık ölçümü ile taranması gereksiz invaziv işlemlere ve yüksek maliyetli tanısal prosedürlere neden olabileceği için önerilmemektedir. Postmenopozal aseptomatik polip saptanan hastaların tamamında cerrahi gereklilik bulunmamakla birlikte aseptomatik polip varlığında yönetim polipin çapı, hasta yaşı ve diğer endometriyum kanseri risk faktörlerinin durumuna göre belirlenmesi uygundur. Tek başına aseptomatik postmenopozal endometrial sıvı koleksiyonunun varlığı ise daha ileri tanısal inceleme gerektirmemekte bu hastaların bilinen endometriyum kanseri risk faktörlerinin varlığı ile birlikte değerlendirilmesi daha uygun gözükmektedir.

**Anahtar kelimeler:** endometriyum, endometrial hiperplazi, endometriyum kanseri, hormon replasman tedavisi, tamoksifen, ultrasonografi.

### ABSTRACT

Since the use of transvaginal ultrasonography in clinical practice, many studies have evaluated the importance of transvaginal ultrasonography as an effective screening method for the early diagnosis of endometrium cancer in postmenopausal patients. However, the management of increased endometrial thickness, which is coincidentally defined in asymptomatic postmenopausal women, has not been standardized yet. In clinical practice, the detection of this incidental finding leads to a large number of biopsies. In patients with postmenopausal bleeding, it was reported that transvaginal ultrasonography is suitable for initial evaluation and that the endometrial thickness below 4mm has more than 99% negative predictive value for endometrium cancer. However, in postmenopausal women without vaginal bleeding, it is suggested that transvaginal ultrasonography is not a suitable screening tool for endometrial cancer screening, and that individualized evaluation should be performed according to patient characteristics and risk factors in this group of patients. Endometrial thickness measurement by transvaginal ultrasonography is not recommended for women using tamoxifen because routine screening for endometrial thickness measurement for early endometrial cancer detection may result in unnecessary invasive procedures and costly diagnostic procedures. Although postmenopausal asymptomatic polyps are not required for surgery, management of asymptomatic polyps based on polyp diameter, patient age, and other endometrium cancer risk factors is appropriate. The presence of asymptomatic postmenopausal endometrial fluid collection alone does not require further diagnostic evaluation, and it is more appropriate to evaluate these patients with the presence of known endometrial cancer risk factors.

**Key words:** endometrium, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, hormone replacement therapy, tamoxifen, ultrasonography.

Geliş Tarihi: 09/06/2018

Kabul Tarihi: 31/01/2020

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 44280, Malatya, Türkiye

**İletişim:** Rauf Melekođlu

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya

**Tel:** 0506 616 60 23

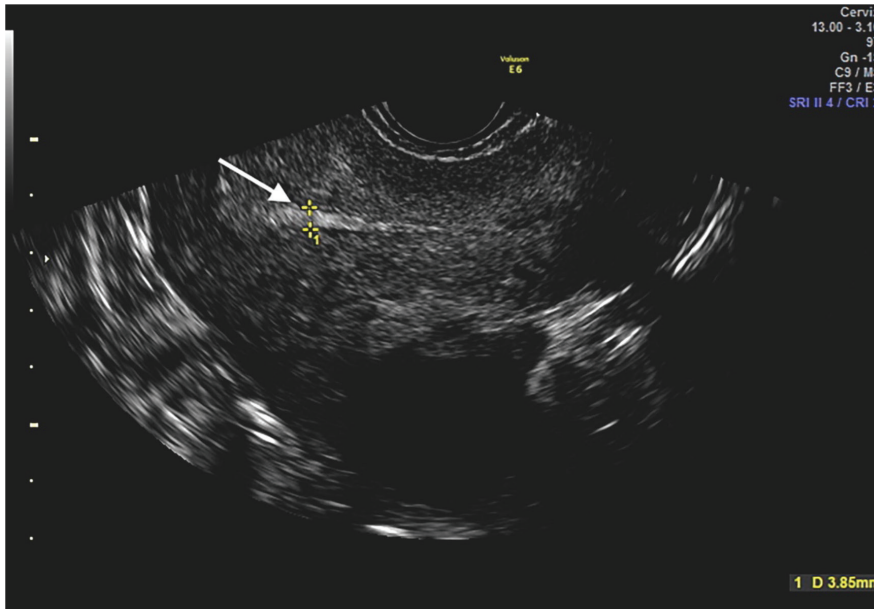
**Fax:** +90422 341 12 17

**E-posta:** rmelekođlu@gmail.com

## Giriş

Endometriyum kanseri en sık görülen jinekolojik kanser olup, sıklığı son zamanlarda giderek artmaktadır [1,2]. Dünyada her yıl yaklaşık 200000 yeni endometrial kanser vakası teşhis edilmekte ve bu hastalıktan yılda yaklaşık 50000 kadın ölmektedir [3]. Endometriyum kanseri çoğunlukla hayatın altıncı veya yedinci dekadında teşhis edilir ve bu vakaların % 70'i postmenopozaldır. Vajinal kanama endometriyum kanseri olan postmenopozal hastaların yaklaşık %90'ında başlangıç semptomudur. Erken ve doğru tanı endometriyum kanseri tanısında önemli olup, postmenopozal kanama uygun bir şekilde araştırılmalıdır. Endometriyum kanseri vakaları en sık postmenopozal kanama semptomu ile prezente olsa da tarama muayenelerinin sıklığı ve duyarlılığına bağlı olarak vakaların %20'si tanı sırasında asemptomatiktir [4]. Birçok çalışma, postmenopozal kanaması olan kadınlarda transvajinal pelvik ultrasonografinin, endometriyum için hassas ve maliyet-etkin bir ilk değerlendirme sağladığını göstermiştir. Endometriyum kalınlığı, uterusun uzun eksen transvajinal görünümünde endometrial ekojenitenin anterior-posterior kalınlığı olarak ölçülür (Resim-1). Endometriyum kalınlığı 4 mm veya daha az olduğunda endometrial örnekleme gereksiz kabul edilir, çünkü bu eşğin altındaki kanser riski son derece düşük olup yapılan çalışmalarda % 0.07 olarak ölçülmüştür [5,6]. Günümüzde endometriyum kanseri taraması sadece yaşam boyu endometriyum kanser riskinin %40-60 ol-

duğu Lynch sendromlu kadınlarda önerilmektedir [7]. Genel popülasyonda, endometriyum kanseri taraması için bu taramanın yararlılığın araştırılması konusunda sınırlı bir yönelim vardır çünkü endometriyum kanseri tanılı kadınlar diğer kanserlere göre iyi bir prognoza sahiptir. Ancak, yaşam beklentisinin artması, diğer solid organ kanserlerinde olduğu gibi endometriyum kanseri taramasında da bu anlayışı sorgulamaktadır [8]. Transvajinal ultrasonografinin klinik kullanıma girmesinden sonra birçok çalışma postmenopozal hastalarda endometrium kanserinin erken tanısı için transvajinal ultrasonografinin etkin bir tarama metodu olarak önemini değerlendirmiştir. Bu çalışmalar transvajinal ultrasonografinin erken tanı şansını arttırsa da geçerli bir tarama metodu olmadığı sonucuna varmışlardır [9,10]. Buna rağmen postmenopozal hastalarda jinekoloji polikliniklerinde vajinal kanama dışında uterin prolapsus, pelvik kitle şüphesi veya pelvik ağrı şikayetleri nedeni ile yapılan transvajinal ultrasonografi muayenelerinin artması nedeni ile tanımlanan asemptomatik benign intrauterin lezyonların sayısı giderek artmaktadır. Endometriyum kalınlığı genellikle transvajinal ultrasonografik görüntüleme çalışmasının bir parçası olarak rutin olarak ölçülmekte ve klinisyenler postmenopozal kanaması olmayan hastalarda kalınlaşmış bir endometriyum yönetmek zorunda kalabilmektedirler. Ancak, postmenopozal kadınlarda rastlantısal olarak tanımlanan artmış endometriyum kalınlığının yönetimi henüz standardize edilmemiştir. Klinik pratikte bu insidental bulgunun saptanması çok sayıda biyopsi yapılmasına yol açmaktadır [11].



**Resim 1.** Postmenopozal hastada endometrial kalınlık ölçümü. Endometrial kalınlık endometriyumun ekojenik sınırının en kalın yerinden uterus orta hat longitudinal hattına dik olarak ölçülmektedir. (İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Prenatal Tanı ve Tedavi Ünitesi arşivinden)

Mevcut kılavuzlar, postmenopozal kanamalı hastalarda biyopsi örnekleme için 4 mm olarak ortaya konan eşik değerin, asemtomatik kadınlara uyarlanamayacağını bildirmişlerdir, çünkü kanser ve atipik hiperplazi riski bu hasta grubunda önemli ölçüde daha düşüktür. Yapılan çalışmalar oldukça küçük örneklem büyüklüklerine sahip olup, 4–15 mm'lik gibi geniş aralıkta biyopsi eşik değerleri ileri sürmüşlerdir [11,12]. Vajinal kanaması olmayan 283 postmenopozal hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, Osmers ve ark. endometriyum kalınlığının 4 mm'nin altında olduğu vakaların hiçbirinde endometriyum kanseri vakası bildirmişlerdir [13]. Schmidt ve ark. 6 mm'nin üzerinde endometriyum kalınlığı saptadıkları 304 asemtomatik postmenopozal kadına transvajinal ultrasonografi sonrası histeroskopi yaptıkları prospektif çalışmaları sonrası bu hasta grubunda endometriyal örnekleme için 6 mm'lik bir endometriyal kalınlık eşik değeri ileri sürmüşlerdir [14]. 50 yaş ve üzerindeki postmenopozal kadınlardan oluşan teorik bir kohort kullanan Smith-Bindman ve ark. ise 11 mm'lik bir eşik değerin, postmenopozal kanamalı kadınlarda 5 mm'lik eşik ile benzer bir kanser riski olduğunu ortaya koymuşlar, postmenopozal vajinal kanaması olup artmış endometrial kalınlık (>5mm) saptanan hastalarda kanser riskini %7.3, endometriyum ince olanlarda ( $\leq$ 5mm) ise kanser riskini <%0.07 saptarken, vajinal kanaması olmayan postmenopozal hastalarda endometriyum kalın saptananlarda (>11mm) kanser riskinin %6.7, ince olanlarda ( $\leq$ 11mm) ise %0.002 olduğunu bildirmişlerdir [11]. Menzies ve ark. ise 142 asemtomatik postmenopozal kadının retrospektif incelemesinde 11 mm'lik bu eşik değerin uygulanabilirliğini doğrulamıştır. Bununla birlikte çalışmacılar lojistik regresyon modeli kullanarak, postmenopozal kanama ve 4 mm'lik endometrial kalınlıktaki kadınlarda endometriyum kanseri olasılığının, kanama olmayan ve 15 mm kalınlığında olan kadınlar ile aynı olduğunu belirlemişlerdir [12]. Yasa ve ark. asemtomatik endometrial kalınlık artışı  $\geq$ 4mm nedeniyle dilatasyon&krüretaj ve histeroskopi yapılan 276 hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri retrospektif kohort çalışmalarında rutin transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlık ölçümünün endometriyum kanseri için etkin bir tanı yöntemi olmadığını bildirmişlerdir [15]. Saatli ve ark. asemtomatik endometrial kalınlık artışı  $\geq$ 5mm nedeniyle endometrial örnekleme yapılan 530 hastanın sonuçlarını derledikleri çalışmalarında hastaların 5 (%0.9)'ine karsinom tanısı koymuşlar, 4 hastada endometriyum kalınlığının 5-10mm arasında olduğunu, 1 hastada ise 11-15mm arasında olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar çalışma kohortlarında bir adenokarsinom saptamak için 106 endometrial örnekleme yapmak gerektiğini ortaya

koymuşlar, asemtomatik endometrial kalınlık saptanan hastalarda ileri araştırma için endometrial kalınlık sınır değerinin ortaya konması için daha geniş katımlı prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir [16]. Seçkin ve ark. postmenopozal semptomatik ve asemtomatik endometrial kalınlık artışı saptadıkları 602 hastada yaptıkları çalışmada semptomatik hastalarda endometriyum kanseri tanısı için sınır değerini yaklaşık 8mm saptarken, asemtomatik hastalarda endometrial kalınlık ve malignite arasındaki ilişkinin belirsiz olduğunu ortaya koymuşlardır [17]. Fleischer ve ark. 1926 asemtomatik postmenopozal hastayı transvajinal ultrasonografi ile değerlendirmişler, endometrial kalınlığı  $\leq$ 6mm saptanan 1833 hastanın sadece 1'inde adenokarsinom olarak raporlanmışlardır (negatif prediktif değer >%99).  $\geq$ 6mm üstü endometrial kalınlık saptanan hastalarda sadece 42 hastaya endometrial biyopsi prosedürü uygulayabilen ve bu hasta grubunda da sadece 1 hastada adenokarsinom saptayan (pozitif prediktif değer %2) araştırmacılar, asemtomatik postmenopozal hasta grubunda yüksek negatif prediktif değerine rağmen transvajinal ultrasonografinin endometrial anormalliklerin taranması için etkin bir tarama metodu olmadığını bildirmişlerdir [18]. Hormon replasman tedavisi almayan asemtomatik postmenopozal hastalarda endometriyum kanseri tanısı için endometrial kalınlık ölçümü kapasitesinin değerlendirildiği bir meta-analizde bu hasta grubunda ortalama endometrial kalınlığın 2.9mm olduğu, endometrial adenokarsinom ve atipik endometrial hiperplazi prevalansının sırası ile %0.62 ve %0.59 olduğu, endometrial adenokarsinom, atipik hiperplazi ve her ikisi için bildirilen tüm endometrial sınır değerlerde pozitif prediktif değerinin 0 ile 0.2 arasında, negatif prediktif değerinin ise 0.98 ve 1.00 arasında olduğu bildirilmiştir. Asemtomatik postmenopozal endometrial kalınlıkta bildirilen bu %0.62 prevalans, semptomatik postmenopozal hastalarda %5 ile %20 arasında değişmektedir. Bu semptomatik hastalarda transvajinal ultrasonografi ile normal endometriyum kalınlığının ölçülmesi bu hastalardaki endometriyum kanseri görülme olasılığını %10'dan %1'e indirmektedir. Fakat asemtomatik hastalarda transvajinal ultrasonografi ile normal endometrial kalınlık ölçülmesinin klinik kullanılabilirliği bu hasta grubunda endometrial kanser prevalansının zaten çok düşük (%0.62) olması nedeni ile kısıtlıdır. Bu derlemede farklı çalışmalarda bildirilen sensitivite ve spesifite değerleri baz alınarak endometrial kalınlık için optimal sınır değerinin belirlenmesi için yeterli data mevcut olmadığı, %95 güven aralığındaki ortalama sensitivitenin çok geniş aralıkta saptandığı,

bunun da yüksek oranda yanlışlık gösterdiğini belirtmiştir [19]. Louie ve ark. vajinal kanaması olmayan endometrial kalınlığı >4mm olan hasta kohortunda yaptıkları araştırmada insidental olarak endometrial kalınlık artışı saptanan hastalarda ölçülen endometrium kalınlığının 15mm'nin altında olduğu durumlarda endometrial kanser riskinin %0.06 olduğunu, bu sınır değerin altında endometrial biyopsi gerekemeyebileceğini ileri sürmüşlerdir [20]. Jokubkiene ve ark. postmenopozal asemptomatik hastaların yaklaşık %12'sinin endometrium kalınlığının ≥5mm olduğunu, bu hastaların salin kontrast sono- histerografi ile tetkik edildiğinde %67'sinde intaruterin fokal lezyon saptandığını, intrauterin fokal lezyon saptanması nedeni ile histeroskopik rezeksiyon yapılanların ise hiçbirinde malignite saptanmadığını, %2'sinde ise atipili kompleks hiperplazi saptandığını göstermişlerdir. Bu nedenle araştırmacılar postmenopozal dönemde rastlantısal olarak ≥5mm endometrial kalınlık saptanan hastaların konservatif yönetiminin daha uygun bir yaklaşım olduğunu ileri sürmüşlerdir [21]. ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) postmenopozal kanaması olan hastalarda transvajinal ultrasonografinin ilk değerlendirme için uygun olduğunu ve endometrial kalınlığın 4mm'nin altı ölçüldüğü değerlerde endometriyum kanseri için negatif prediktif değerinin %99'un üstünde olduğunu bildirmiştir. Yine de endometriyum kanserlerinin bir kısmı (tip II) endometrial kalınlığın <3mm olduğu hastalarda da görülebileceği akıld tutularak

persistan veya rekürren uterin kanaması olan hastalarda endometrial kalınlıktan bağımsız olarak histolojik değerlendirme gerekliliğinin altı çizilmiştir. Bununla birlikte kanaması olmayan postmenopozal hastalarda transvajinal ultrasonografinin endometrial kanser taraması için uygun bir tarama aracı olmadığı, bu hasta grubunda hasta özellikleri ve risk faktörlerine göre bireyselleştirilmiş değerlendirme yapılması gerektiği ileri sürülmüştür [22]. SOGC (*Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada*) ise transvajinal ultrasonografinin endometriyum kanseri taranmasında kullanılmaması gerektiğini, postmenopozal asemptomatik hastalarda endometriyal örnekleme rutin olarak önerilmemesi gerektiğini, semptomatik postmenopozal kadınlarda endometriyal kalınlığın 4-5 mm ve üzerinde olmasında önerilen endometrial örnekleme ise asemptomatik postmenopozal kadınlarda uygulanmamasını tavsiye etmiştir. Bununla birlikte endometriyal kalınlık artışı ile birlikte artmış vaskülarite, heterojenite, belirgin intaruterin sıvı varlığı olan ve/veya endometriyum kalınlığı 11 mm üzerinde olan asemptomatik hastalar için ileri araştırma yapılmasını önermiştir. Aynı zamanda endometriyum kanseri için risk faktörleri olan geç menopo, obezite, hipertansiyon ile birlikte endometriyal kalınlık artışı saptanan asemptomatik postmenopozal hastalar için de ileri tetkik ve araştırma yapılması önerilmiştir [23]. Asemptomatik postmenopozal endometrial kalınlık artışı ve endometrium kanseri ilişkisini ortaya koyan çalışmaların özeti Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 2 • Asemptomatik endometriyal kalınlık saptanan postmenopozal kadınlar ve endometrium kanseri ilişkisini ortaya koyan çalışmaların özeti**

Çalışmalar	Endometriyum kalınlığı	EK saptanan olgu sayısı	Ortalama hasta yaşı (yıl)	Ortalama HSK (ay)
Fleischer ve ark. 2001	>6 mm	93	1	Yok
Schmidt ve ark. 2009	≥6 mm	304	12	≥6 mm
Menzies ve ark. 2011	>11 mm	142	2	>11 mm
Saatli ve ark. 2014	≥5 mm	530	5	Yok
Seçkin ve ark. 2015	≥5 mm	328	3	Yok
Louie ve ark. 2015	>4 mm	462	9	≥15 mm
Yasa ve ark. 2016	≥4 mm	276	8	Yok
Jokubkiene ve ark. 2016	≥5 mm	510	0	Yok
Smith-Bindman ve ark. 2004		Karar analizi		>11 mm
Breijer ve ark. 2012		Sistemik derleme ve meta-analiz		Yok
ACOG 2018		Komite görüşü		Yok
SOGC 2018		Komite görüşü		>11 mm

EK; endometrium kanseri

## **Hormon Replasman Tedavisi Kullanan Postmenapozal Hastalarda Asemtomatik Endometriyal Kalınlık Artışına Yaklaşım:**

Menopoz menstruasyonun kesilmesi olarak tanımlanmakta olup genelde 45-55 yaş arası kadınlarda gerçekleşmektedir (ortalama 51 yaş). 12 ay süre ile menstruasyon kesilmesi ve kan serum folikül stimule edici hormon seviyesinin en az 49 IU/L seviyelerine yükselmesi postmenopoz olarak tanımlanmaktadır. Dolaşımdaki östrojenin menopoz süresince azalmasına bağlı kadın sağlığını etkileyen sıcak basması, uykusuzluk, kemik kütlelerinde azalma, duyu durum değişikliği ve vajinal kuruluk gibi östrojen eksiklik semptomlarına neden olmaktadır. Bu menopozal semptomların birçoğunun tedavisinde östrojen tedavisi kullanıma girmiştir. Hormon replasman tedavisi (HRT) karşılanmamış östrojen veya östrojen ve progesteron kombinasyonunu içermektedir. Birçok çalışma endometrial hiperplazi ve karsinom gelişimi ile karşılanmamış östrojen maruziyeti arasında ilişkiyi ortaya koymuştur [24,25]. Endometrial hiperplazi endometriyum kanseri için prekürsör olarak kabul edilip endometriyum kanserine progresyon hiperplazinin tipine bağlıdır. Endometrial hiperplazi gelişimi basit atipisiz, kompleks atipisiz, basit atipili ve kompleks atipili hiperplazi tiplerinde sırasıyla %1, %3, %8 ve %29 olarak bildirilmiştir [26]. Endometrial hiperplazi ve karsinom gelişim riski karşılanmamış östrojenin dozu ve tedavi süresi arttıkça artmaktadır. Östrojen tedavisine progesteron eklenmesi hiperplazi riskini önemli oranda azaltmaktadır [27]. Bununla birlikte östrojen+progesteron kombinasyonu hormon replasman tedavisi alan bazı kadınlarda premenstrual sendrom, lekelenme tarzı vajinal kanamalar görülebilmekle birlikte bu ilaçlarla ilgili endişeyi arttıran diğer yan etkiler özellikle artmış kardiyovasküler hastalık ve meme kanseri riski olarak gösterilmiştir [28]. Bu nedenle HRT başlanan kadınlarda 1 yıl sonra tedavinin devamı konusunda görüşülmelidir. Çünkü postmenopozal semptomların büyük kısmı 1 yıl içinde azalacaktır. Bu nedenle hastaların çoğunluğu HRT tedavisine devam etmeye gerek duymamakta, hastaların 1/3'lük kısmında ise vazomotor semptomlar 5 yıl veya daha fazla süre devam edebilmektedir [29]. Yakın zamanda yapılan bir derlemede karşılanmamış östrojenin tüm dozlarda 2-3 yıl kullanımının artmış endometrial hiperplazi riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte ardışık veya sürekli progesteronun eklendiği kombine HRT'lerin endometrial hiperplazi riskini azalttığı gösterilmiş, menopozal semptomları olan kadınlarda etkin olan en düşük HRT dozunun kullanılması gerektiği ve

tedavi süresi hakkında tedavinin olası yarar ve zararları göz önüne alınarak her hasta için bireyselleştirilerek karar verilmesi önerilmiştir [30]. Mossa ve ark. 10 yıllık periyotta ile HRT alan 3400 hastanın sonuçlarını irdelenmiş HRT alan hasta grubunda endometrial kalınlık artışı ve anormal uterin kanama görülme sıklığını anlamlı derecede yüksek saptasalar da bu hasta grubunda endometrial adenokarsinom sıklığında anlamlı artış olmadığını göstermişlerdir. Asemtomatik HRT alan hastalarda ise histereskopi ve endometrial biyopsi önerilmesi gereken endometrium kalınlığı sınır değerinin 8 mm olduğunu öne sürmüşlerdir [31]. Affinito ve ark. ları da sürekli progesteron ile kombine preparat kullananlarda endometrial kalınlık artışının ardışık progesteronla kombine preparat kullananlara göre anlamlı oranda fazla olduğunu, her iki grupta da endometrial kalınlığın  $\leq 4$ mm olmasının atrofik endometrium tanısı için yüksek duyarlılığının olduğunu ve postmenopozal hastalarda HRT kullanımı sırasında endometrial kalınlığın transvajinal ultrasonografi ile ölçümünün bu hasta grubunda endometrial anormalliklerin saptanması için yeterli olduğunu bildirmişlerdir [32].

## **Tamoksifen Kullanan Postmenopozal Hastalarda Asemtomatik Endometriyal Kalınlık Artışına Yaklaşım:**

Tamoksifen meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan nonsteroid anti-östrojen bir ajandır. U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından meme kanseri adjuvan tedavisinde, metastatik meme kanseri tedavisinde ve yüksek riskli kadınlarda meme kanseri insidansını azaltma endikasyonlarında onay almıştır. Kadın doğum hekimleri meme kanseri olan veya meme kanseri riski olan kadınlarla sıklıkla karşılaşmakta veya tamoksifen kullanan hastaların uygun bir şekilde takibi açısından kadın doğum hekimlerinden konsültasyon istenebilmektedir.

Tamoksifen selektif östrojen reseptörü modülatörü sınıfı ilaçlardır. Primer terapötik etkisi anti-östrojen etki ile olsa da bu ajanların hafif östrojenik etkisi de vardır. Standart dozlarda tamoksifen endometrial proliferasyon, hiperplazi, polip oluşumu, invaziv karsinom ve uterin sarkom ile ilişkilidir. Birçok çalışma tamoksifen kullanan kadınlarda rölatif olarak endometriyum kanseri gelişim riskinin 2-3 kat fazla olduğunu bildirmiştir [33,34]. Bu hastalarda endometriyum kanseri gelişim riski tamoksifen dozu ve kullanım süresi ile ilişkilidir. 20 mg/gün tamoksifen dozunda gelişen tümörün evresi, grade'i, histolojisi ve biyolojisi genel popülasyondan farklı olmamakla birlikte, 40 mg/gün ve üstü dozlar bi-

yolojik olarak daha agresif tümörler geliştirmeye daha yatkındır [35,36]. Son dönemde yapılan bir çalışmada tamoksifen kullanan meme kanseri hastalarında endometriyum kanseri gelişim insidansı 1.26/1000 olarak saptanmışken, plasebo alan grupta bu oran 0.58/1000 olarak izlenmiştir [37]. Fishman ve ark. tamoksifen kullanan 99 hastanın tedavi süresince endometrium kalınlık ölçüm değerlerini incelemiş ve tamoksifen kullanımı ile endometriumda yaklaşık 0.75mm/yıl kalınlık artışı olduğunu, 5 yıllık kullanım sonrasında ortalama endometrial kalınlığın 12 mm olduğunu ve tamoksifenin bırakılması ile endometrial kalınlıkta 1.27mm/yıl azalış olduğunu göstermiştir [38]. Kazerooni ve ark. ise tamoksifen kullanan postmenopozal hastalarda endometrial kalınlık ölçümü ile endometrial biyopsi sonuçları ile uyumsuzluk olduğunu, bu nedenle tamoksifen kullanan asemptomatik postmenopozal hastalarda transvajinal ultrasonografinin tek başına tarama için etkin olmadığını böyle bir tarama stratejisinin çok yüksek oranda gereksiz invaziv tanısal prosedürlerin uygulanmasına yol açacağını ileri sürmüştür [39].

Tamoksifen kullanan asemptomatik kadınların anormal endometrial proliferasyon veya endometrial kanser açısından taranması için farklı yaklaşımlar ileri sürülmüştür. Asemptomatik tamoksifen kullanıcılarındaki anormal patoloji ile ultrasonografik olarak ölçülen endometrial kalınlık ölçümü arasında korelasyon tamoksifenin indüklediği subepitelial stromal hipertrofi nedeni ile zayıftır [40]. Asemptomatik tamoksifen kullanan kadınların endometriyum kanseri taraması için rutin transvajinal ultrasonografi, endometrial biyopsi veya her ikisi ile taranmasının etkin olmadığı gösterilmiştir [41]. Asemptomatik tamoksifen tedavisi alan postmenopozal kadınların endometrial patolojilerin tanısı için rutin taranmaması gerekmesine rağmen, gerektiği durumlarda sonohisterografi anatomik değişikliklerin taranması veya dışlanması için ultrasonografinin doğruluğunu arttırmaktadır [42]. Karşılanmamış östrojen alan hastalarda eşzamanlı progesteronun kullanımı endometriyal hiperplazi ve kansere yakalanma riskini azaltsa da, progesteronun meme kanseri seyrinde ve tamoksifen alan kadınların endometriyumu üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle, tamoksifen alan kadınlarda, riskin azaltılması için progesteron kullanımı önerilmemektedir. ACOG tamoksifenin ek faydalarını gösteren yeni çalışmalarını da göz önüne alınarak meme kanseri hastalarında tamoksifen kullanımının 10 yıla kadar uzatılabileceğini, fakat kullanıma başlamadan önce hastaların endometrial proliferasyon, endometrial hiperplazi, endometriyum kanseri ve uterin sarkom riski konusunda bilgilendirilmesi ve bu nedenle hastaların vajinal kanama, lekelenme, akıntı gibi anormal vajinal semptomlar konusunda uyarılması gerektiği-

ni bildirmişdir. Tamoksifen kullanan premenopozal hastalarda artmış uterin kanser riski bildirilmese de tamoksifen kullanan postmenopozal hastalar endometrial hiperplazi veya kanser semptomları açısından yakın bir şekilde monitorize edilmelidir. Bununla birlikte bu hastalarda artmış endometriyum kanseri riski olsa da endometriyum kanseri erken tanısı için rutin endometrial kalınlık ölçümü ile taramanın etkin olmaması ve gereksiz invaziv işlemlerle birlikte yüksek maliyetli tanısal prosedürlerin artmasına yol açması nedeni ile önerilmemektedir [43]. SOGC de asemptomatik tamoksifen kullanan hastalarda endometriyal kalınlık için rutin ultrasonografi ile endometrial kalınlık ölçümünü önermemektedir [23].

## Postmenopozal Asemptomatik Hastalarda Endometrial Polip:

Postmenopozal dönemde ayaktan hasta bakımında ultrasonografik muayene sıklığının artması tanımlanan intrauterin lezyonların da sayısında artmaya neden olmuştur. Endometrial polipler irregüler dağılımlı endometrial gland ve stroma içeren endometrial yüzeyden protrüze olan benign nodüler oluşumlardır. Premenopozal 30 yaş üstü asemptomatik kadınlarda endometrial poliplerin görülme insidansı yaklaşık %8-10 olarak bildirilmiş olup, anormal uterin kanaması olan preveya postmenopozal hasta grubunda görülme insidansı %25'e çıkabilmektedir [43]. Endometrial poliplerin etyolojisi ve patogenezi belirsiz olup, %0.8-4.9'unda polip zemininden endometrial kanser gelişebilmektedir [44]. Anormal uterin kanamalarda klasik olarak endometrial biyopsi yapılsa da direkt vizualizasyon yapılmadan uygulanan bu teknikte fokal lezyonların büyük oranda atlanabileceği özellikle poliplerde bu oranın %57-58 civarında olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle uterin kavitenin direkt vizualizasyonunu sağlayan ve fokal lezyonların rezeksiyonuna olanak veren histereskopi endometrial polip tanısında gold standart hale gelmiştir [45]. Schimidt ve ark. prospektif olarak 304 asemptomatik endometrial kalınlık artışı (>6mm) olan hastayı histereskopi ve fraksiyonel küretaj ile değerlendirmiş, hastaların %74.3'ünde endometrial polip, %11.2'sinde basit endometrial hiperplazi, %5.9'unda endometrial atrofi, %1'inde atipik hiperplazi ve %3.9'unda endometrial adenokarsinom saptamışlardır [46]. Gregoriou ve ark. ise premalign ve malign endometrial polipler ile ilişkili klinik parametreleri ortaya koymak amacıyla yürüttükleri retrospektif çalışmalarında endometrial polip tanısı alan 516 hastaya histereskopik polipektomi prosedürü uygulamışlar ve histolojik olarak hastaların %96.9'nun benign, %3.1'nin ise premalign/malign

olduğunu saptamışlardır. Klinik parametreler ile ilişkisi incelendiğinde ileri yaş (>60), menopoz, diyabet ve obezitenin premalign/malign polipler ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanırken, hipertansiyon, polip boyutu (<2cm), anormal kanama, kontrasepsiyon kullanımı, tamoksifen veya HRT kullanımı ile premalign/malign polipler arasında korelasyon gösterilememiştir [47]. Fernandez- Parra ve ark. ise endometrial poliplerin sayısı, büyüklüğü ve histeroskopik görünümüne dayanarak endometriyum kanserini öngörmede histeroskopinin değerini araştırdıkları çalışmalarında, poliplerde karsinom insidansının polip sayısı (>3) ve atipik görünüm (irregular yüzey, atipik vaskularizasyon veya kalınlaşmış beyazımsı alanlar) ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu, polip boyutu ile ise ilişkili olmadığını saptamışlardır. Bununla birlikte histeroskopik rezeksiyon yapılan ve karsinom saptanan tüm hastaların menopozal metroraji şikayeti olan hastalardan oluştuğunu, premenopozal veya asemtomatik postmenopozal hasta grubunda ise malignite izlemediklerini bildirmişlerdir [48]. Ferazzi ve ark. ise asemtomatik hastalardaki poliplerde anormal histoloji (kanser, polipoid kanser, atipik hiperplazi) ile anlamlı ilişkili olan tek değişkenin polip çapı (ortalama çap >18mm OR:6.9; CI:2.2-21.4) olduğunu bulmuşlar, asemtomatik postmenopozal hastalarda rastlantısal olarak teşhis edilen endometriyal poliplerin polip çapına ve lezyonun düzensiz şekline göre güvenli bir şekilde takip ve/veya tedavi edilebileceğini öne sürmüşlerdir [49]. SOGC ise postmenopozal asemtomatik polip saptanan hastaların tamamında cerrahi gerekliliğin bulunmadığını, asemtomatik polip varlığında yönetimin polipin çapı, hasta yaşı ve diğer risk faktörlerinin durumuna göre belirlenmesi gerektiğini bildirmiştir [23].

## Postmenopozal Asemtomatik Hastalarda Endometrial Sıvı:

Uterin sıvı toplanması, postmenopozal kadınların %7.8'inde izlenmekte olup pyometra, hematometra ve endometrial maligniteler, endometrial sıvı koleksiyonu ile sonuçlanabilmektedir. Endometrial kalınlıktan bağımsız olarak endometrial sıvı birikimi endometrial, servikal veya tubal kanser için önemli bir belirti olabilmekle birlikte, servikal stenoz ile ilişkili normal atrofik postmenopozal endometrium da endometrial sıvıya neden olabilmektedir. Klinik pratikte, bu kadınlar için rutin endometriyal örnekleme, çok sayıda invaziv tanısal prosedüre ve artan ekonomik maliyete yol açmaktadır. Postmenopozal asemtomatik endometriyal sıvı birikiminin yönetimi hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bar-Hava ve ark.ları 1175 asemtomatik postmenopo-

zal hastayı değerlendirmişler ve hastaların % 14.1'inde endometrial sıvı saptamışlardır. Bu hasta grubunda endometrial biyopsi yapılan hastaların %70'inde histolojik değerlendirme yetersiz materyal olarak %30'unda ise normal histoloji olarak raporlanmıştır. Araştırmacılar postmenopozal intrauterin sıvı birikiminin, tipik olarak geç postmenopozal yaş alt gruplarında görülen, genellikle benign bir durum olduğunu, yaşının bu aşamasında gerçekleşen atrofik mekanizmanın bir parçasını temsil ettiğini ve hormon replasman tedavisinin ise bu fenomene karşı bir 'koruma' gibi görüldüğünü ileri sürmüşlerdir [50]. Debby ve ark. ise servikal stenozu olan ve postmenopozal intrauterin sıvı birikimi olan 82 hastanın endometrial biyopsi sonuçlarını iredelenmiş hastaların hiçbirinde endometriyum kanser saptamamış, servikal stenozu olan postmenopozal hastalarda intrauterin sıvı birikiminin benign bir kondisyon olduğunu bildirmişlerdir [51]. Topçu ve ark. da 141 endometrial sıvı koleksiyonu olan hastanın sonuçlarını incelemiş, çalışma kohortunda endometrial hiperplazi veya kanser saptamamış ve tek başına endometrial sıvı koleksiyonunun varlığının daha ileri inceleme gerektirmediğini, bu hastaların bilinen risk faktörleri (örn., endometrial kalınlık) ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuşlardır [52]. Inceboz ve ark. da transvajinal ultrasonografi ile postmenopozal endometrial sıvı koleksiyonu saptadıkları 31 hastanın sonuçlarını incelemiş, bu hasta grubunda endometrial kalınlık saptanmadıkça endometrial sıvı koleksiyonunun bir malignite işareti olmayacağını ileri sürmüşlerdir [53].

## Sonuç

Sonuç olarak semptomatik postmenopozal hastalarda endometrial biyopsi için önerilen endometriyal kalınlık sınırı 4 mm olarak kabul edilmekte, asemtomatik hastalarda ise endometriyal biopsi uygulanması için tanımlanan bir endometrial kalınlık cut-off değeri bulunmamaktadır. Postmenopozal asemtomatik endometriyal kalınlık saptanan hastalarda rutin endometrial örnekleme önerilmemekle birlikte, bu hasta grubunda tanısal prosedürlerin uygulanması için hastaya ait diğer endometrium kanseri risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. HRT kullanan asemtomatik hastalarda endometriyal örnekleme için endometrial kalınlık cut-off değeri tanımlanmamış olup, semptomatik hastalarda eşik değer 8 mm olarak önerilmiştir. Asemtomatik tamoksifen kullanan hastalarda endometriyal kalınlık için rutin transvajinal ultrasonografi ile tarama önerilmemekte, tamoksifen kullanan hastalarda endometriyum kanseri için ek bir risk faktörü olmadıkça, erken teşhis için rutin örnekleme gerek görülmemektedir. Endometriyal polipten

şüphe ediliyorsa, polip varlığı tek başına cerrahi nedeni olmamakla birlikte tanısal prosedür için polip çapı, yaş ve endometriyum kanseri risk faktörleri değerlendirilmelidir. Postmenopozal asemptomatik endometriyal sıvı koleksiyonu ise tek başına endometrial örnekleme endikasyonu sayılmamaktadır.

## Kaynaklar

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):43–66.
- Munstedt K, Grant P, Woenckhaus J, Roth G, Tinneberg HR. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J Surg Oncol* 2004;2:24.
- Bray F, Loos AH, Oostindier M, Weiderpass E (2005) Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre- and postmenopausal women in Europe. *Int J Cancer* 117:123–131.
- Malkasian Jr GD, Annegers JF, Fountain KS. Carcinoma of the endometrium: tage I. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136(7):872–88.
- Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2):401–8.
- Epstein E, Valentin L. Rebleeding and endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness < 5 mm managed by dilatation and curettage or ultrasound follow-up: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(5):499–504.
- Lynch HT, Lynch JF. Lynch syndrome: history and current status. *Dis Markers* 2004; 20: 181– 198.
- Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 11–25.
- Kondo E, Tabata T, Koduka Y, et al. What is the best method of detecting endometrial cancer in outpatients? Endometrial sampling, suction curettage, endometrial cytology. *Cytopathology* 2008;19(1):28–33.
- Kanat-Pektas M, Gungor T, Mollamahmutoglu L. The evaluation of endometrial tumors by transvaginal and Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277(6):495–9.
- Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(5):558-65.
- Menzies R, Wallace S, Ennis M, et al. Significance of abnormal sonographic findings in postmenopausal women with and without bleeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(9):944–51.
- Osmer R, V lksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma. *Lancet* 1990;335(8705):1569–71.
- Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F, et al. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas* 2009;62(2):176–8.
- Yasa C, Dural O, Bastu E, Ugurlucan FG, Nehir A, İyibozkurt AC. Evaluation of the diagnostic role of transvaginal ultrasound measurements of endometrial thickness to detect endometrial malignancy in asymptomatic postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(2):311-6.
- Saatli B, Yildirim N, Olgan S, Koyuncuoglu M, Emekci O, Saygılı U. The role of endometrial thickness for detecting endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(1):36-40.
- Seckin B, Cicek MN, Dikmen AU, Bostancı EI, Muftuoğlu KH. Diagnostic value of sonography for detecting endometrial pathologies in postmenopausal women with and without bleeding. *J Clin Ultrasound*. 2016 Jul 8;44(6):339-46.
- Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(2):70-5.
- Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(6):621-9.
- Louie M, Canavan TP, Mansuria S. Threshold for endometrial sampling among postmenopausal patients without vaginal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):314-7.
- Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Transvaginal ultrasound examination of the endometrium in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):390-6.
- ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):e124- e129.
- Wolfman W. No. 249-Asymptomatic Endometrial Thickening. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):e367-e377.
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995;85(2):304-13.
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(13):1131-7.
- Kurman RJ, Kaminshi PF, Norm HJ. The behaviour of endometrial hyperplasia. A long term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403–12.
- Rozenberg S, Caubel P, Lim PC. Constant estrogen, intermittent progestogen vs continuous combined hormone replacement: tolerability and effect on vasomotor symptoms. *Int J Gynecol Obstet*. 2001;72:235–43.



28. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290 (13):1739–48.
29. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now?. *Lancet* 2005;366(9483):409–21.
30. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD000402.
31. Mossa B, Imperato F, Marziani R, et al. Hormonal replacement therapy and evaluation of intrauterine pathology in postmenopausal women: a ten-year study. *Eur J Gynecol Oncol*. 2003;24(6):507-12.
32. Affinito P, Palomba S, Pellicano M, et al. Ultrasonographic measurement of endometrial thickness during hormonal replacement therapy in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11(5):343-6.
33. Sismondi P, Biglia N, Volpi E, Giai M, de Grandis T. Tamoxifen and endometrial cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1994;734:310–21.
34. Bissett D, Davis JA, George WD. Gynaecological monitoring during tamoxifen therapy. *Lancet* 1994;344:1244.
35. Barakat RR, Wong G, Curtin JP, Vlamis V, Hoskins WJ. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994; 55:164–8.
36. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. Highgrade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:485–90.
37. 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.
38. Fishman M, Boda M, Sheiner E, Rotmensch J, Abramowicz J. Changes in the sonographic appearance of the uterus after discontinuation of tamoxifen therapy. *J Ultrasound Med*. 2006 ;25(4):469-73.
39. Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Mosalaei A, Kazerooni Y. The value of transvaginal ultrasonography in the endometrial evaluation of breast cancer patients using tamoxifen. *Med Princ Pract*. 2010;19(3):222-7.
40. Achiron R, Lipitz S, Sivan E, et al. Changes mimicking endometrial neoplasia in postmenopausal, tamoxifen-treated women with breast cancer: a transvaginal Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:116–20.
41. Fung MF, Reid A, Faught W, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003;91:154–9.
42. Markovitch O, Tepper R, Aviram R, Fishman A, Shapira J, Cohen I. The value of sonohystero- rography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 2004;94:754–9.
43. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:102–8.
44. Savelli L, de Iaco P, Santini D, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:927–31.
45. Gebauer G, Hafner A, Siebzehnrqbl E, Lang N. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:59– 63.
46. Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F, et al. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas*. 2009;62(2):176-8.
47. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric*. 2009;12(5):454-8.
48. Fernández-Parra J, Rodríguez Oliver A, López Criado S, Parrilla Fernández F, Montoya Ven- toso F. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95(2):144-8.
49. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):235.e1-6.
50. Bar-Hava I, Orvieto R, Ferber A, et al. Asymptomatic postmenopausal intrauterine fluid accumulation: characterization and significance. *Climacteric*. 1998;1(4):279-83.
51. Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. *Maturitas*. 2006;55(4):334-7.
52. Topçu HO, Taşdemir Ü, İslimye M, Bayramoğlu H, Yılmaz N. The clinical significance of endometrial fluid collection in asymptomatic postmenopausal women. *Climacteric*. 2015;18(5):733- 6.
53. Inceboz U, Uyar Y, Baytur Y, Kandiloglu AR. Endometrial fluid in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;107(2):154-5.