

会長指定シンポジウム 1 婦人科がんスクリーニング

乳癌術後選択的エストロゲン受容体調節薬内服婦人の子宮体癌検診

福岡大学医学部産科婦人科学教室

蜂 須 賀 徹

Endometrial Cancer Screening for the Selective Estrogen Receptor
Modulator (SERM)-Treated Breast Cancer Women

Toru HACHISUGA

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka***Key words :** Screening · Endometrial cancer · Tamoxifen · Estrogen receptor · K-ras

要旨 選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM) であるタモキシフェン (TAM) 使用患者のスクリーニングを行った。方法は内診、子宮腔部細胞診、子宮内膜細胞診、経膈超音波検査を施行し、検診間隔は 6 カ月とした。また、必要に応じて子宮内膜生検または子宮鏡を施行している。今回の 136 名のスクリーニングにおいて以下のことを明らかにできた。1. 経膈超音波検査所見である子宮内膜の肥厚は、ポリープ状に発育する例と子宮内膜下に子宮腺筋症様に発育する例がある。また、このような変化は閉経後婦人を中心に起こる。2. 閉経後 TAM 内服婦人で子宮内膜肥厚を認めた場合、通常の子宮内膜生検では十分な検体を得ることが難しく正確な診断が困難であり、子宮鏡下に検索するべきである。3. 子宮内膜ポリープの免疫組織学的検討では、子宮内膜腺では estrogen receptor (ER) α , ER β , progesterone receptor (PR) A, PR B 共に強く染色されており、子宮内膜の増殖期に一致した。Ki-67 指数では、その亢進がみられた。以上の結果より、ER α が増殖亢進の鍵となるリセプターと考えられた。4. K-ras の変異の検索では 11 例中 7 例に変異を認め、GAT 変異 4 例、GCT 変異 2 例であり、enrich PCR-ELMA では 1 例変異を決定できなかったが、これは、それぞれの検査の感度によるものと推測された。この結果は、これまでの報告と比して高頻度であり、また通常の子宮内膜癌で報告されている変異は GTT 変異が多く、TAM に関連した子宮内膜ポリープの K-ras 変異は通常の子宮内の発癌過程で起こる変異と異なる可能性が示唆された。

TAM に関連した子宮内膜癌の背景病変を検索すると、TAM 内服中に発見された子宮内膜癌は、通常の子宮内膜癌と変化がなく、TAM 内服終了後発見された子宮内膜癌は、背景病変に拡張した腺管や、ポリープ状病変を随伴していた。以上より、子宮内膜ポリープはその後の子宮内膜癌発生と少なからず関係があることが推測された。

日本においては多くの地域で子宮頸癌検診受診者のうち、最近 6 カ月以内に不正出血を訴えたことのある者で、1. 年齢 50 歳以上の者、2. 閉経後の者、3. 未妊婦であって月経不規則の者、4. その他医師が必要と認めた場合が子宮体癌検診の対象となっている。TAM に関連した子宮体癌が通常の子宮体癌の性状と変化がないのなら、TAM 内服婦人にしても不正出血があった時に、検診を受けるように推奨にすればよいという考えもある。しかし、TAM 内服婦人の子宮内膜癌のスクリーニングについては、そのリスクを限定してスクリーニングを行うには、十分な情報が集積されておらず、今回の検討で TAM 使用患者には特徴的な子宮内膜変化が起こることも判明した。この点からも、TAM 服用患者はすべて投与開始直後より無症状でも少なくとも 1 年に 1 回婦人科検診の対象とすべきであると考えている。

目 的

選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)であるタモキシフェン(TAM)は、乳癌術後補助療法として広く用いられ、その臨床的有用性については大規模共同研究によっても証明されている。しかし、いくつかの無作為臨床試験により TAM 内服が子宮内膜癌の発生頻度を上昇させることが報告された¹⁾²⁾。日本でも日本産科婦人科学会腫瘍委員会が、TAM 服用患者はすべて子宮内膜癌のリスク因子として投与開始直後より婦人科検診の対象とすべきである。検診間隔としては、無症状でも少なくとも1年に1回、検診の方法としては経膈超音波検査と細胞診が主体となると報告している³⁾。我々はTAMに関連した子宮内膜癌の自然史を明らかにすることが、TAM 使用患者の発癌のリスクを明らかにし、効率的な検診を可能にするものと考え、SERM 使用患者のスクリーニングを行ってきたので報告する。

方 法

症例

1994年1月から2002年8月までに、当院外科ならびにその関連病院から乳癌術後婦人科検診のため婦人科外来に紹介登録された患者は193名であった。検診は、内診、子宮腔部細胞診、子宮内膜細胞診、経膈超音波検査よりなり、検診間隔は6カ月とした。細胞診異常や不正性器出血を認めた場合、必要に応じて子宮内膜生検または子宮鏡を施行している。術後補助療法として、初回投与されたのは、TAM 136例、TAM と GnRH アゴニストの併用が17例、トレミフェン(TOR)15例、アロマターゼ阻害剤6例、その他5例、また術後補助療法はないが婦人科検診を希望した婦人が14例であった。TAM 以外の症例がそれぞれ少数のため、以下の検討はTAM 使用症例のみにてなされた。平均年齢は52歳であった。経膈超音波検査での子宮内膜の厚さの正常値は閉経前が2.0cm、閉経後が0.5cmを越えるとした。子宮内膜癌は5例認めた。さらに他施設より8例のTAMに関連した子宮内膜癌を追加して検討を加えた。経過観察中に遠隔転移を来した例が33例あり、12例の死亡が確認されている。乳癌によるものが10例、胃

癌と大腸癌による例がそれぞれ1例あり、子宮内膜癌による死亡例はない。

免疫組織学的検討

手術摘出組織を10%中性緩衝ホルマリンで固定後パラフィン包埋ブロックを作製し厚さ4 μ に薄切した。免疫染色はDako社のEnvision/AP systemにて行った。切片は、PH7.0のクエン酸緩衝液でオートクレイブ120度10分の処理を行った。一次抗体は、estrogen receptor(ER) α (clone 6F1, Novocastra), 1:40倍希釈, ER β (clone H-150, Santa Cruz), 1:100倍希釈, progesterone receptor(PR)A(clone 16, Novocastra), 1:100倍希釈, PR B(clone SAN27, Novocastra), 1:100倍希釈, Ki-67(MIB-1, Dako), 1:100倍希釈であった。核染色は、ヘマトキシリンで行った。Ki-67指数は最も染色されている病変で、細胞500個中の陽性率で表した。

K-ras 変異の検討

液体窒素にて凍結された標本から、フェーノールとクロロホルムでDNAの抽出を行った。得られたDNAを材料として、mutant-allele specific amplification(MASA)法によってK-ras codon 12における点突然変異の有無を検討し、さらにenriched polymerase chain reaction(PCR)-enzyme linked minisequence assay(ELMA)にて点突然変異のタイプを決定した。MASA法におけるプライマーは1セットとして(5'-ACTTGTGGTAGTTGG-AGCTC-3', 5'-ACTTGTGGTAGTTGGAGCTT-3' and 5'-ACTTGTGGTAGTTGGAGCTA-3') また2セットとして(5'-CTTGTGGTAGTTGGAGCTGC-3', 5'-CTTGTGGTAGTTGGAGCTGT-3' and 5'-CTTGTGGTAGTTGGAGCTGA-3')を使用した。

統計

t-testにて二群間の有意差を検定した。p<0.05を有意とした。

成 績

136例のTAM内服婦人で、TAM内服中に正常月経周期を保っているのは26例、稀発月経は22例、TAM内服後無月経(抗癌剤併用による無月経を含む)は26例、閉経後が62例であった。不正出血を訴えた婦人は、正常または稀発月経群が2例、

無月経群が7例, 閉経後群は15例であった。

子宮内膜細胞診は, 疑陽性以上が44例あったが, その後の子宮内膜生検では萎縮内膜27例, 増殖期8例, 分泌期4例, 診断不可3例, 脱落膜1例, ポリープ1例であった。

経膈超音波検査にて, TAM 内服中正常または稀発月経婦人に子宮内膜の厚さが測定できたのは51例あり, その範囲は0.3cm から2.1cm, 平均は0.9cm, 2.0cm 以上は3例のみであった。無月経婦人は20例で測定し, 範囲は0.2cm から1.8cm, 平均0.7cm, 閉経後婦人は55例で測定し, その範囲は0.2cm から2.7cm(図1)。平均は1.0cm, 子宮内膜の厚さが5mm を越える例は36例であった。

経膈超音波検査と子宮内膜細胞診との関係を検討すると, 閉経前患者では有意な関係は指摘できなかったが, 閉経後において, 子宮内膜細胞診異常を示す例は子宮内膜の厚さが1cm 以上の例に有意に多いことがわかった(表1)。

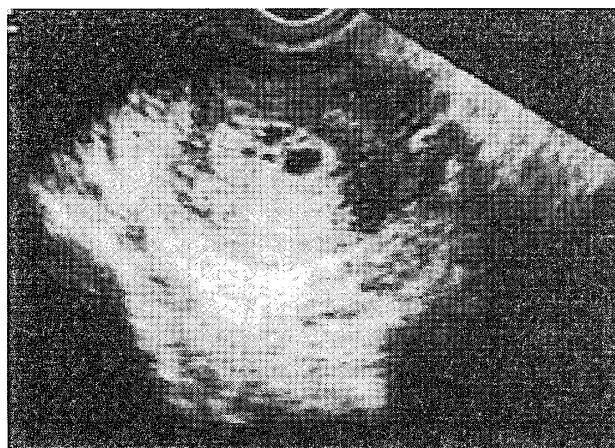


図1 Transvaginal ultrasonographic appearance of the Tamoxifen-treated postmenopausal woman

子宮鏡検査は, 経膈超音波検査にて, 子宮内膜の肥厚を認め, さらに出血または子宮内膜細胞診異常を認めた26例に施行された。子宮内膜癌例を除く21例の内訳は閉経後例が18例, 無月経例が2例, 閉経前症例の1例である。閉経後症例の子宮鏡所見としては, ポリープを認める例が15例(図2), ポリープを認めない例が3例であった。組織学的にポリープは幅広い間質に萎縮拡張した子宮内膜腺と共に, すべての例で巣状に増殖した子宮内膜を認め, 子宮内膜増殖症の所見であった(図3)。子宮筋腫, 子宮脱または子宮頸癌にて子宮全摘術を受けた11例について, 摘出子宮における子宮内膜の組織像と経膈超音波検査所見とを比較すると経膈超音波検査で子宮内膜の肥厚を認め, ポリープの発見できない例は, 子宮内膜下に子宮腺筋症様に发育している内膜腺を確認した(図4)。

凍結組織が得られた11例について検討してみると, K-ras の点突然変異は7例(64%)に認め, GAT 変異が4例, GCT 変異が2例であり, あと1例は決定できなかった(図5)。その例について, 免疫組織学的に検討してみると, 内膜腺はER α は強く発現しており(図6), ER β の発現はER α より弱く, PR A と PR B は共に強く発現していた。間質においてはER α は内膜腺より弱く, ER β の発現はER α と変化はなかった。PR A は強く発現しており, PR B の発現は弱かった。Ki-67 指数は2% から38% であり(図7), その平均は14.7% であった(表2)。

登録患者の中の子宮内膜癌例では, 5例のうち性器出血は2例に認めた。子宮内膜の厚さは閉経前症例が1.7cm と2.1cm, 無月経症例が1.4cm と2.0cm, 閉経後症例が1.9cm であった。子宮内膜細

表1 Endometrial cytology and transvaginal ultrasonography

		Thickness of the endometrium			
		Premenopause		Postmenopause	
		< 1cm	≥ 1cm	< 1cm	≥ 1cm
Endometrial cytology test	negative	53	22	56	24
	suspicious	6	7	7	11
		p = 0.08		p < 0.02	



図2 Hysteroscopic appearance of the Tamoxifen-treated postmenopausal woman

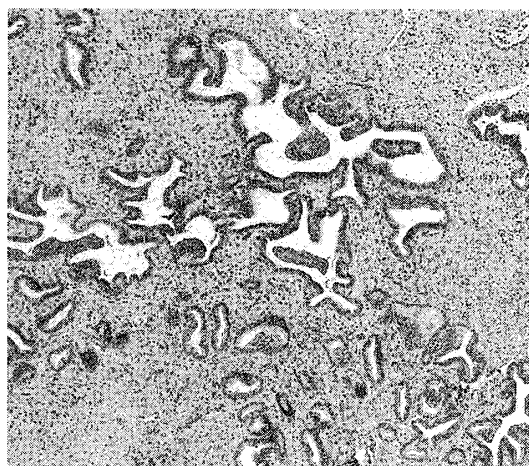


図3 Histologic appearance of the Tamoxifen-related endometrial polyp



図4 Hysterectomy specimen of the Tamoxifen-treated postmenopausal woman. The HE section shows adenomyotic focus in the myometrium

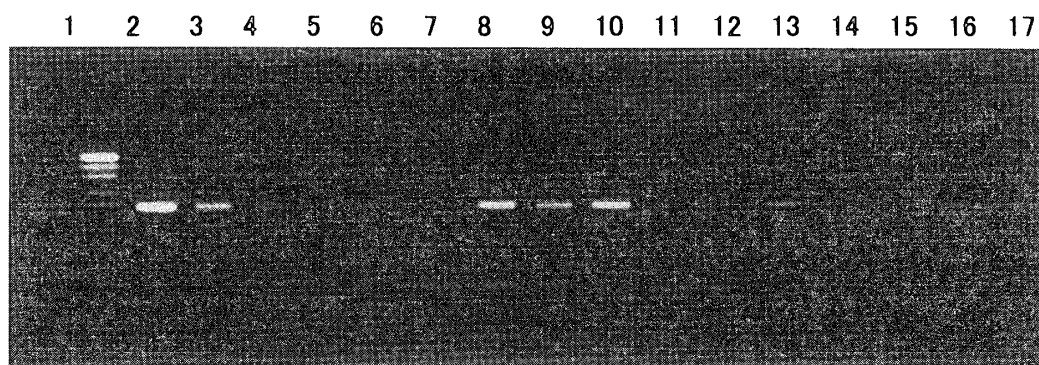


図5 The detection of K-ras codon 12 mutations in TAM-related endometrial polyps. Lane 1 : maker (puc/MspI 9). Lanes 2,3 and 4 : Positive controls (5×10^5 copies, 5×10^2 copies and 5×10 copies, respectively). Lanes 5,6 and 7 : Negative control. Lanes 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16 and 17 : TAM-related endometrial polyps (Patient Nos. 9, 4a, 4b, 1, 2, 7, 8, 6 and 10, respectively). Lane 14 : Hysterectomy specimen of patient No 7

胞診は4例で疑陽性以上であるが、その後の子宮内膜生検では癌の診断が得られなかった。最終的には、子宮内膜の肥厚または細胞診異常のため、子宮鏡下の生検で確定診断されている。13例のTAM内服中または内服後に発生した子宮内膜癌子宮全摘例を検討することができた(表3)。術後

進行期は、Ia期5例、Ib期4例、Ic期2例、IIIc期2例であった。分化度は、grade 1が6例、grade 2が6例、grade 3が1例であった。筋層浸潤は認めないが5例、1/2以内が5例、1/2を越えるが3例であった。組織型は12例が類内膜型であり、1例が漿液性腺癌であった(表4)。経過観察は2カ月から72カ月に亘るが、2例が子宮内膜癌のため死亡している。TAM内服中の子宮内膜癌は、通常の子宮内膜癌とその周辺内膜の検索も含めて、変化はなかったが、TAM内服後に発生した子宮内膜癌はその周辺に拡張した腺管やポリープ病変を認める傾向があった(図8)。



図6 Immunohistochemical staining of estrogen receptor alpha

結 論

TAM内服婦人を定期的に検診することによって、以下のことを明らかにできた。1. 経膈超音波検査所見である子宮内膜の肥厚は、子宮鏡やその後の組織検査で検討するとポリープ状に発育する例と子宮内膜下に子宮腺筋症様に発育する例がある。また、このような変化は閉経後婦人を中心に起こる。2. 閉経後TAM内服婦人で子宮内膜肥厚を認めた場合、通常の子宮内膜生検では十分な検体を得ることが難しく正確な診断が困難であり、病変が推測されたら子宮鏡下に検索するべきである。3. 子宮内膜ポリープの免疫組織学的検討では、

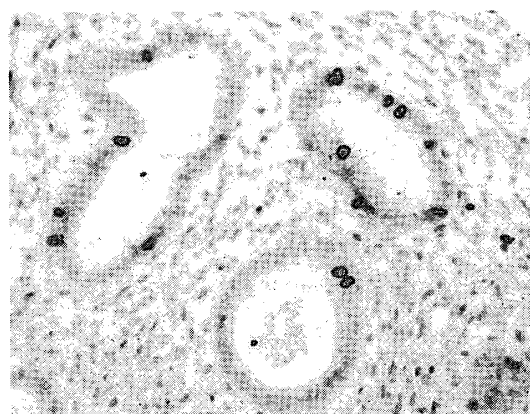


図7 Immunohistochemical staining of MIB-1 (Ki-67)

表2 Immunohistochemical data and the presence of a K-ras mutation

Patient No.	ER Alpha		ER Beta		PR A		PR B		Ki-67 index		K-Ras mutation	
	G	S	G	S	G	S	G	S	G	S	MASA	PCR-ELMA
1	++	+	+	-	++	++	++	-	11	0	-	
2	++	+	+	+	++	++	++	+	8	1	-	
3	++	+	+	+	++	++	++	+	16	0	+	GCT
4a	++	+	+	+	++	++	++	+	18	0	+	GAT
4b	++	+	+	+	++	++	++	+	38	4	+	GAT
5	++	+	+	+	++	++	++	+	17	3	+	GAT
6	++	+	+	-	++	++	++	+	18	2	+	GAT
7	++	-	+	+	++	+	++	-	7	2	+	ND
8	++	-	+	-	++	++	++	-	22	0	-	
9	++	+	-	-	++	++	++	+	2	0	+	GCT
10	++	+	+	+	++	++	++	++	3	2	-	

ER: estrogen receptor, PR: progesterone receptor, G: gland, S: stroma, MASA: mutant-allele specific amplification method, PCR-ELMA: enriched polymerase chain reaction-enzyme linked minisequence assay, ND: not detected

表3 Clinical data of the tamoxifen-related endometrial carcinoma

No.	Age at BC diagnosis (in years)	Age at EMC diagnosis (in years)	Interval between the development of the two cancers (months)	Duration of tamoxifen treatment (months)	Dose of tamoxifen (g)	Clinical outcome	Survival after EMC (months)
1	45	46	12	12	7.3	NED, contralateral BC	62
2	50	52	17	17	10.3	NED	26
3	45	47	18	18	10.9	NED	38
4	62	64	24	24	14.6	NED	9
5	54	57	35	35	21.3	NED	52
6	50	54	45	45	27.4	NED	6
7	58	65	84	84	51.1	NED	64
8	45	49	48	24	14.6	NED	24
9	52	60	94	24	14.6	DOD, EMC	2
10	53	65	144	24	14.6	NED	64
11	58	65	87	24	14.6	DOD, EMC	9
12	64	67	36	24	14.6	NED	30
13	58	75	201	60	36.5	NED	52

BC; breast cancer, EMC; endometrial cancer, NED; no evidence of disease, DOD; dead of disease

表4 Histopathologic data of tamoxifen-related endometrial carcinoma

No.	Surgical stage	grade	Myometrial invasion	Cervical invasion	LVSI	Lymph node metastases	Ovarian metastases	Histologic subtype
1	Ib	2	< 1/2	—	mild	—	—	endometrioid
2	Ia	1	none	—	—	—	—	endometrioid
3	Ic	2	> 1/2	—	—	—	—	endometrioid
4	Ia	1	none	—	—	—	—	endometrioid
5	Ia	1	none	—	—	—	—	endometrioid
6	Ia	1	none	—	—	—	—	endometrioid
7	Ib	2	< 1/2	—	—	—	—	endometrioid
8	Ia	1	none	—	—	not examined	—	endometrioid
9	IIIc	3	> 1/2	deep	mild	+	—	serous
10	Ib	2	< 1/2	—	mild	—	—	endometrioid
11	IIIc	2	< 1/2	—	mild	+	—	endometrioid
12	Ib	2	< 1/2	—	mild	—	—	endometrioid
13	Ic	1	> 1/2	—	—	not examined	—	endometrioid

LVSI; lymphovascular space invasion

子宮内膜腺では $ER\alpha$, $ER\beta$, PR A, PRB 共に強く染色されており, 子宮内膜の増殖期に一致した。Ki-67 指数では, その亢進がみられた。以上の結果より, $ER\alpha$ が増殖亢進の鍵となるリセプターと考えられた。4. K-ras の変異の検索では 11 例中 7 例に変異を認め, GAT 変異 4 例, GCT 変異 2 例であり, enrich PCR-ELMA では 1 例変異を決定できなかったが, これは, それぞれの検査の感度によるものと推測された。これまでの報告では, K-ras

変異は子宮内膜増殖症で 4% から 20%, 子宮内膜癌でも 23% が最も高い頻度であり, また報告されている変異は GTT 変異がかなり含まれており, TAM に関連した子宮内膜ポリープの K-ras 変異は通常の子宮内の発癌過程で起こる変異と異なる可能性が示唆された^{4)~6)}。

TAM に関連した子宮内膜癌の背景病変を検索すると, TAM 内服中に発見された子宮内膜癌は, 通常の子宮内膜癌と変化がなく, TAM 内服終了後

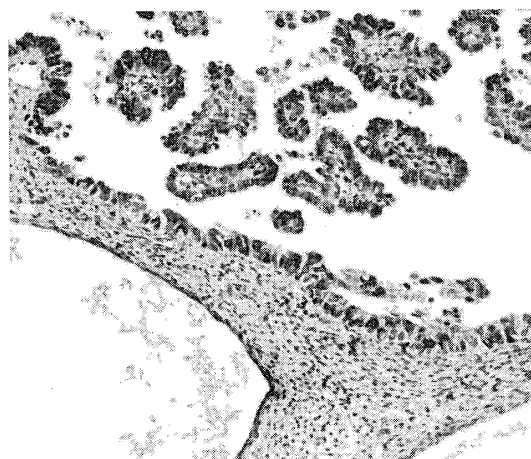


図8 The HE section shows endometrial carcinoma with endometrial polyp

発見された子宮内膜癌は、背景病変に拡張した腺管や、ポリープ状病変を随伴していた。以上より、TAM 内服閉経後婦人にみられる子宮内膜ポリープはその後の子宮内膜癌発生と少なからず関係があることが推測された⁷⁾。

日本における子宮内膜癌の婦人科がんスクリーニングの実施手段としては子宮内膜細胞診が行われており、子宮頸癌受診者のうち、最近6カ月以内に不正出血を訴えたことのある者で、1. 年齢50歳以上の者、2. 閉経後の者、3. 未妊婦であって月経不規則の者、4. その他医師が必要と認めた場合が子宮体癌検診の対象となっている。TAMに関連した子宮体癌が通常の子宮体癌の性状と変化がないのなら、現行通りに、TAM 内服婦人にしても不正出血があった時に、検診を受けるよう推奨にすればよいという考えもある。しかし、TAM 内服婦人の子宮内膜癌のスクリーニングについては、そのリスクを限定してスクリーニングを行うには、十分な情報が集積されておらず、今回の検討でTAM 使用患者には特徴的な子宮内膜変化が起こることも判明した。この点からも、TAM 服用患者はすべて投与開始直後より無症状でも少なくとも1年に1回婦人科検診の対象とすべきであると考えている。

共同研究者

宮川 孝, 辻岡 寛, 西村典子, 田村理子, 有働俊啓, 江本精, 江口冬樹, 瓦林達比古(福岡大学医学部産科婦人科学教室), 松尾文恵, 池田靖洋(福岡大学医学部第一外科), 馬場美樹, 白日高歩(福岡大学医学部第二外科), 濱田雄蔵(及川病院), 齋藤俊章(国立病院九州がんセンター)

謝 辞

本シンポジウムに発表の機会を与えていただきました学会長の中野仁雄教授, 座長の労をおとりくださいました柏村正道教授, 宇田川康博教授に深謝いたします。

文 献

1. Formander T, Rutqvist LE, Cedermark B, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; i: 117—120
2. 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 Projects (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527—537
3. 婦人科腫瘍委員会報告. SERM が発生誘因となる婦人科腫瘍に関する調査小委員会報告. *日産婦誌* 2001; 53: 788—800
4. Lagarda H, Catasus L, Arguelles R, Guin XM, Prat J. K-ras mutations in endometrial carcinomas with microsatellite instability. *J Pathol* 2001; 193: 193—199
5. Mutter GL, Wada H, Faquin WC, Enomoto T. K-ras mutations appear in the premalignant phase of both microsatellite stable and unstable endometrial carcinogenesis. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1999; 52: 257—262
6. Sasaki H, Nishii H, Takahashi H, Tada A, Furusato M, Terashima Y, Siegal GP, Parker SL, Kohler MF, Berchuck A, Boyd J. Mutation of K-ras protooncogene in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 1906—1910
7. Nishimura N, Hachisuga T, Saitou T, Kawarabayashi T. Subsequent endometrial carcinoma with adjuvant tamoxifen treatment in Japanese breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 272—276

Abstract

Between October, 1993 and September, 2002, 136 patients have been screened for endometrial cancer among women receiving tamoxifen (TAM) as adjuvant hormonal treatment after undergoing surgery for breast cancers using both endometrial cytologic test and transvaginal ultrasonography. The thickened endometrium (>2.0 cm) were only found in 3 of 51 premenopausal patients by transvaginal ultrasonography, whereas the thickened endometrium (>0.5 cm) were found in 36 of 55 postmenopausal patients by transvaginal ultrasonography. Abnormal findings of the endometrial cytologic test were shown in 44 patients. The histologic findings of the subsequent endometrial biopsy showed atrophic endometrium in 27, proliferative endometrium in 8, secretory endometrium in 4, no diagnosis in 3, decidua in 1 and polyp in 1. Among postmenopausal patients, there is a significant relationship between abnormal findings of the endometrial cytology and the thickened endometrium (>1.0 cm). Hysteroscopy was performed in 26 patients who showed an ultrasonographically endometrial thickness of >0.5 cm and who complained of vaginal bleeding and/or were suggested to have either premalignant or malignant lesions, based endometrial cytology studies. The hysteroscopic appearances included a polyp in 14, multiple polyps in 4, cystically atrophic change of the endometrium in 3 and endometrial carcinoma in 5. All endometrial polyps showed cystically dilated atrophic and proliferative glands in abundant fibrotic stroma with focal endometrial hyperplasia. These data probably indicate volume of the endometrial biopsy specimen to be too small for making an accurate diagnose. If the endometrial cytology would show abnormal, the histologic sampling should be done under hysteroscopy.

DNA was extracted from 11 frozen endometrial polyps in TAM-treated breast cancer patients. Mutations were detected by the Mutant-allele-specific amplification (MASA) method. The results were subsequently correlated with immunohistochemical data using antibodies of estrogen receptors (ER alpha and ER beta), progesterone receptors (PR A and PR B) and Ki-67. K-ras codon 12 mutations were seen in 7 of 11 TAM-related endometrial polyps. The expressions of ER alpha and PR B were high in the glandular epithelium and low in the stroma. The expression of PR A was high in both the glandular epithelium and stroma. The expression of ER beta in glandular epithelium appeared lower than that of ER alpha in glandular epithelium. Ki-67 index of glandular epithelium ranged from 2 to 38, whereas that of stroma ranged from 0 to 4 ($P < 0.01$). The incidence of K-ras codon 12 mutation (64%) in TAM-related endometrial polyps was higher than that of K-ras codon 12 mutation in sporadic endometrial hyperplasias (4 to 23%). A high expression of the ER alpha, PR A and PR B in the glandular epithelium was observed in all polyps regardless of K-ras codon 12 mutations and Ki-67 index.

Thirteen endometrial carcinomas in tamoxifen-treated breast cancer patients were collected from two medical centers. The endometrial carcinomas included 5 stage Ia, 4 stage Ib, 2 stage Ic and 2 stage IIc. Six tumors were Grade 1, 6 Grade 2 and 1 Grade 3. The tumor was limited to the endometrium in 5. Myometrial invasion was limited to the inner half of the myometrium in 5 and involved the outer half in 3. Five of eight postmenopausal endometrial carcinomas were associated with polypoid endometrial lesions composed of cystically dilated atrophic and proliferative glands widely separated by fibrotic stroma. We did not demonstrate a higher frequency either high grade tumors or unfavorable histologic subtypes in tamoxifen-treated Japanese breast cancer patients.

The author's findings may support that hypothesis of the polyp-carcinoma sequence partly indicates the development of the endometrial carcinoma in TAM-treated postmenopausal women. All tamoxifen-treated breast cancer patients should have annual endometrial cancer screening including endometrial cytologic test and/or transvaginal ultrasonography.