

# Avaliação endometrial em pacientes usuárias de tamoxifeno

Endometrial assessment in patients taking tamoxifen

Alexandre de Almeida Barra<sup>1</sup>  
Annamaria Massahud Rodrigues dos Santos<sup>2</sup>  
Cristovão Pinheiro de Barros<sup>3</sup>  
Daniel Sad Silveira<sup>4</sup>  
Débora Balabram<sup>4</sup>  
Karina Ferreira Soares<sup>4</sup>  
Silmara Teixeira Alves Trota<sup>4</sup>

## Palavras-chave

Neoplasias da mama  
Tamoxifeno  
Endométrio

## Keywords

Breast neoplasms  
Tamoxifen  
Endometrium

## Resumo

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres tanto no Brasil quanto no mundo. A doença é mais comum acima dos 50 anos, coincidindo com a faixa etária de risco para o câncer de endométrio. O tamoxifeno é um modulador seletivo de receptor de estrogênio (SERMs), usado na terapêutica das mulheres portadoras de câncer de mama. Assim como os outros SERMs (raloxifeno, toremifeno, arzoxifeno e lasoxifeno), o tamoxifeno pode atuar como antagonista ou agonista, dependendo do tecido-alvo. Nestas pacientes, o uso destes agonistas seletivos embora apresente maior benefício do que risco para o tratamento do câncer de mama, pode causar efeitos secundários no endométrio, com aumento do risco para doenças malignas. Consensos atuais, porém, não demonstram benefício de nenhum método de rastreio para câncer endometrial de rotina. O que se recomenda, nas pacientes na pré e pós-menopausa com câncer de mama, é o exame ginecológico com intervalo anual e o prosseguimento com propeidêutica, através de biópsia do endométrio nas pacientes pós-menopausa que apresentam sangramento vaginal.

## Abstract

Breast cancer is the most common malignancy in women both in Brazil and in the world. The disease is more common over 50 years, coinciding with the age of risk for endometrial cancer. Tamoxifen is a selective modulator of estrogen receptor (SERMs) used in the treatment of women with breast cancer. Like other SERMs (raloxifene, toremifene, arzoxifeno and lasoxifeno), tamoxifen may act as antagonist or agonist depending on the target tissue. In these patients, although showing greater benefit of what risk for the treatment of the breast cancer, can cause side effects on the endometrium, with increased risk for malignant diseases. Current consensus, however, do not demonstrate any benefit from routine screening method for endometrial cancer. Women with breast cancer should undergo annual gynecologic examinations for premenopausal and postmenopausal patients and further workup by means of biopsy in patients with postmenopausal vaginal bleeding.

<sup>1</sup>Mestre e Doutor em Ginecologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil; Professor Adjunto de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) – Ouro Preto (MG), Brasil; Mastologista do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

<sup>2</sup>Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação do IPSEMG; Mastologista do IPSEMG – Juiz de Fora (MG), Brasil.

<sup>3</sup>Mastologista do IPSEMG – Juiz de Fora (MG), Brasil.

<sup>4</sup>Residente do Serviço de Mastologia do IPSEMG – Juiz de Fora (MG), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Alexandre de Almeida Barra – Rua Padre Marinho, 49, sala 405 – CEP: 30140-040 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: barraalexandre@hotmail.com

**Conflito de interesse:** não há.

## Introdução

O câncer da mama é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres não só no Brasil, mas também em todo mundo. Em 2012, esperou-se, para o Brasil, 52.680 casos novos da doença, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres por ano<sup>1</sup> (D). A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico na população, em países desenvolvidos, está em torno de 85%. Apesar de ser de relativamente bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade continuam elevadas, principalmente nos países subdesenvolvidos, devido ao diagnóstico tardio.

A idade, história familiar positiva, menarca precoce, menopausa tardia e idade da primeira gravidez após os 30 anos são considerados fatores de risco estabelecidos para o câncer de mama. A idade, após o gênero, é o principal fator de risco. A doença é mais comum acima dos 50 anos, coincidindo com a faixa etária de risco para o câncer de endométrio. Nesta faixa etária, frequentemente, faz parte da terapia sistêmica a hormonioterapia, que inclui drogas que, de modo geral, agem inibindo algum receptor ou enzima responsável pelo metabolismo hormonal. O tamoxifeno é um hormônio agonista seletivo dos receptores de estrogênio, usado na terapêutica coadjuvante das mulheres portadoras de câncer de mama, com ação antagonista na mama e agonista no endométrio. Nestas pacientes, embora o seu uso apresente maior benefício do que risco, pode causar efeitos secundários no endométrio, com aumento da ocorrência de doenças malignas<sup>2</sup> (B). O objetivo deste trabalho de revisão foi avaliar evidências científicas e protocolos que normatizam a avaliação endometrial de pacientes usuárias de tamoxifeno.

## Metodologia

Trata-se de uma revisão da literatura, na qual foram consultadas as bases de dados do MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, o site Up to Date e protocolos do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC). Realizou-se a busca por artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, classificados de acordo com seu nível e grau de recomendação. Utilizando-se as palavras chave descritas anteriormente, foram encontrados 582 artigos; desses, 490 foram excluídos por não estarem relacionados ao foco de interesse. Foram lidos 41 artigos. Ao final, 19 foram selecionados por tratarem de estudos clássicos ou mais recentes, com maior nível de evidência ou por serem consensos de sociedades médicas e possuírem valor teórico relevante para a elaboração do texto.

## Discussão

Atualmente, o tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio (*Selective Estrogen Receptor Modulator* – SERM), é liberado pela agência norte americana de controle de drogas e alimentos (*Food and Drug Administration* – FDA) para tratamento hormonal adjuvante de pacientes com carcinoma invasivo ou “*in situ*” de mama com receptor de estrógeno (RE) e/ou receptor de progesterona (RP) positivo, como tratamento paliativo em carcinomas metastáticos e como quimioprevenção em pacientes de risco elevado<sup>3-5</sup> (A). Pode ser utilizado tanto na pré quanto na pós menopausa, em dose padrão de 20 mg/dia. O seu uso por cinco anos levou a reduções das taxas de recidiva (41%) e de morte por câncer de mama (34%), além da redução na incidência de câncer de mama contralateral (39%)<sup>6</sup> (A). Trata-se de uma pró-droga que necessita ser metabolizada através do citocromo P450 CYP2D6 à sua forma metabolicamente ativa, o endoxifeno. Assim como os outros SERMs (raloxifeno, toremifeno, arzoxifeno e elosoxifeno). (O tamoxifeno pode atuar como antagonista ou agonista, dependendo do tecido-alvo)<sup>6</sup> (A).

Na mama, o endoxifeno atua inibindo a proliferação celular através dos seguintes mecanismos: inibindo a transformação do fator de crescimento alfa, reduzindo o fator de crescimento insulina like, estimulando a transformação do fator de crescimento beta, ligando-se à calmodulina e inibindo a atividade da proteína quinase. Os mecanismos de resistência à droga ainda não estão totalmente elucidados<sup>7</sup> (A).

Em outros tecidos, como o ósseo e o uterino, o tamoxifeno atua como agonista estrogênico e pode aumentar a incidência de lesões endometriais, embora a grande maioria delas não evolua para câncer<sup>8</sup> (B). Outros conhecidos efeitos colaterais dos SERMs são: eventos tromboembólicos, artralgias, acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, fogaços, cefaléia e aumento do risco de sarcomas uterinos<sup>7</sup> (A).

### Tamoxifeno no endométrio

No útero, foram observados aumento da incidência de proliferação endometrial, hiperplasia e pólipos endometriais, carcinoma de endométrio e sarcoma<sup>9</sup> (D). Pacientes usuárias de tamoxifeno tiveram incidência de carcinoma endometrial aumentada em três vezes em relação às não usuárias (1,9x0,6 por 1000/ano). No entanto, o risco absoluto da doença é baixo, mesmo nas usuárias do tamoxifeno<sup>10</sup> (A).

No estudo NSABP Prevention Trial p-1<sup>11</sup> (A), o risco relativo (RR) de desenvolver carcinoma de endométrio foi de 2,53 (IC95% 1,35–4,97) em mulheres usando tamoxifeno em relação às usuárias de placebo. Quando analisado por subgrupos de idade

(49 anos ou menos *versus* acima de 50 anos), o RR foi respectivamente de 1,21 (IC95% 0,41–3,60) e de 4,01 (IC95% 1,70–10,90). Em outro estudo, não foram encontradas diferenças quanto ao espessamento endometrial e volume uterino nas pacientes em pré-menopausa usuárias de tamoxifeno ou placebo, mas nas pacientes em pós-menopausa usando tamoxifeno ocorreu um aumento significativo de alterações<sup>12</sup> (A).

Em um estudo caso controle, Swerdlon e Jones encontraram aumento de risco de carcinoma de endométrio em mulheres em pré-menopausa e pós-menopausa (OR=2,4; IC95% 1,8–3,0; p<0,001). O risco ocorreu durante o tratamento e permaneceu até cinco anos após o término do mesmo<sup>13</sup> (B).

Estudos têm demonstrado que a maioria dos casos de câncer de endométrio ocorridos em mulheres que usaram tamoxifeno foi diagnosticada nos estádios iniciais e o tratamento foi instituído com sucesso<sup>11,14</sup> (A). Entretanto, nas pacientes que desenvolveram câncer de endométrio e cujo diagnóstico foi feito em estágios mais avançados, o prognóstico foi pior. Tendo em vista esses achados, foi recomendada a monitoração do endométrio de pacientes tratadas com tamoxifeno, com intuito de diagnosticar precocemente essas lesões<sup>14</sup> (A).

Utilizando a ultrassonografia transvaginal (USTV) em pacientes usuárias de tamoxifeno, não existe na literatura um ponto de corte padronizado da espessura endometrial para indicação de procedimentos invasivos. No rastreamento de pacientes não usuárias de tamoxifeno, podemos verificar, conforme verificado na Tabela 1, que quanto maior o valor de corte da espessura endometrial, menor será sua sensibilidade (maior número de falso-negativos) e maior a sua especificidade (menor número de casos falso-positivos)<sup>15</sup> (B).

O achado ultrassonográfico mais comum em usuárias de tamoxifeno é um espessamento endometrial com espaços císticos. Este espessamento tem baixa especificidade e valor preditivo positivo para anormalidades histológicas. O tamoxifeno induz a proliferação estromal subepitelial, obstruindo o lume glandular e levando a alterações císticas. Esta condição anatômica mimetiza a hiperplasia endometrial ao USTV, enquanto o epitélio está normal ou atrófico na maioria dos casos. O resultado falso positivo é identificado como um fator de risco para o carcinoma de endométrio, causando ansiedade e medo entre pacientes e médicos, levando a procedimentos invasivos desnecessários<sup>10,16</sup> (A,B).

Embora a recomendação atual seja pelo controle ginecológico de rotina para mulheres usuárias de tamoxifeno, Polin e Ascher comentam que metade destas mulheres fazem ultrassom transvaginal periodicamente<sup>17</sup> (B).

O *Guideline* do NCCN recomenda que mulheres com útero que estiverem usando tamoxifeno, se tiverem sangramento va-

ginal, devem ter uma rápida avaliação ginecológica, pois a vasta maioria das mulheres com carcinoma endometrial associado ao uso de tamoxifeno, apresentam sangramento. A avaliação com USTV ou biópsia endometrial em mulheres assintomáticas não é recomendada, pois nenhum dos dois testes tem demonstrado utilidade como rastreamento<sup>18</sup> (D).

O ACOG recomenda que nas mulheres em pré-menopausa, em uso de tamoxifeno, apenas os cuidados ginecológicos de rotina devem ser tomados, pois este grupo não apresenta risco aumentado para câncer uterino. Já as mulheres na pós-menopausa, em uso de tamoxifeno, devem ser monitorizadas rigorosamente para sintomas ou sinais de hiperplasia ou câncer endometrial<sup>9</sup> (D). Sugere-se uma avaliação endometrial ao USTV, anterior ao início do tratamento para afastar anormalidades prévias.

Em uma mais recente reunião de consenso da SOGC não se recomenda em mulheres assintomáticas, usando tamoxifeno, USTV de rotina para avaliação endometrial<sup>19</sup> (D). Até a data desta publicação, não se encontrava na literatura médica estudos avaliando o efeito das várias modalidades de rastreamento de câncer endometrial na mortalidade das mulheres usando tamoxifeno para tratamento ou prevenção do câncer de mama.

## Conclusões

O tamoxifeno é uma droga usada há muito tempo no tratamento de câncer de mama e mais recentemente, também na quimioprevenção. Apresenta um perfil de tolerabilidade aceitável. Na abordagem terapêutica, é relevante a identificação do perfil das pacientes em uso da hormonioterapia, favorecendo a elaboração de estratégias de intervenção próprias e adequadas a cada mulher, a fim de minimizar os possíveis efeitos colaterais do seu uso. Quanto ao risco de carcinoma endometrial, este mostra-se aumentado nas pacientes pós-menopausadas, mas mesmo neste subgrupo não existe consenso na literatura a respeito do benefício de rastreamento, por qualquer método,

**Tabela 1** - Sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de câncer endometrial usando diferentes medidas da espessura do endométrio

Endométrio(mm)	Nº de Mulheres	Sensibilidade % (IC95%)	Nº de Mulheres	Especificidade % (IC95%)
3	31	100 (89–100)	204	38 (32–45)
4	284	96 (93–98)	2422	53 (51–55)
5	457	96 (94–98)	2986	61 (59–63)
6	454	95 (92–97)	2661	55 (53–57)
7	131	95 (89–98)	442	64 (59–69)
8	151	97 (92–99)	530	60 (56–64)
10	51	90 (79–97)	532	79 (75–82)

IC: Intervalo de confiança  
Fonte: Bindman et al.<sup>15</sup>

nas pacientes assintomáticas. Os guidelines do NCCN, AGOG e SOBC recomendam investigação apenas nas mulheres que apresentam sangramento vaginal. Entretanto, cabe ressaltar que um grande número de mulheres apresentam receio em relação ao câncer de endométrio durante o uso do tamoxifeno, o que

poderia suscitá-las o desejo de abandonar o tratamento. Dessa forma, conhecer esse dado reforça a importância de inseri-las em um programa que viabilize orientações e esclarecimentos quanto aos benefícios, riscos e efeitos colaterais da medicação da qual farão uso, podendo favorecer a adesão ao tratamento.

## Leituras suplementares

1. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Incidência de câncer no Brasil. Available from: [www.inca.gov.br/estimativa/2012](http://www.inca.gov.br/estimativa/2012)
2. Machado F, Rodrigues JR, León JP, Parrilla JJ, Abad L. Tamoxifen and endometrial cancer. Is screening necessary? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26:257-65.
3. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cechini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA*. 2006;295(23):2727-42.
4. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM, et al. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients: findings from NSABP B-14. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:527-37.
5. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1268-73.
6. EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. *Lancet*. 1998;351:1451-67.
7. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, Col NF, Ropka M, Collyar D, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Pharmacologic Interventions Including Tamoxifen, Raloxifene, and Aromatase Inhibition for Breast Cancer Risk Reduction. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3235-58.
8. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;78(2):181-6.
9. ACOG Committee Opinion No 336. Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1475-8.
10. Bertelli G, Hall E, Ireland CF, Snowdon CF, Jassen J, Drosik K, et al. Long-term endometrial effects in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES) – a randomized controlled trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2-3 years tamoxifen. *Ann Oncol*. 2010;21(3):498-505.
11. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1371-88.
12. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol*. 1997;66:233-7.
13. Swerdlow AS, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(5):375-84.
14. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraad J, Van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres ALERT Group. Assessment of liver and endometrial cancer risk following tamoxifen. *Lancet*. 2000;356:881-7.
15. Bindman RS, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998;280:1510-7.
16. Karen FKF. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynaecology Oncol*. 2003;91(1):154-9.
17. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging*. 2008;8:135-45.
18. NCCN. Treatment guidelines for breast cancer. [cited 2013 Feb. 23]. Available from: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
19. SOC. Clinical Practice Guideline No 249. Asymptomatic endometrial thickening. *JOGC*. 2010;249:990-9.