USO DE TAMOXIFENO E DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER ENDOMETRIAL: REVISÃO DE LITERATURA

Tamoxifen use and development of endometrial cancer: literature review

Natalia Dalfré[1], Anastasio Berrettini Junior[2]

[1,2]Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF). Bragança Paulista, SP.

Resumo

O tamoxifeno é medicamento usado no tratamento de pacientes com câncer de mama receptor positivo, com efeitos antiestrogênicos no tecido mamário e efeitos estrogênicos no endométrio. Sua administração em longo prazo pode causar alterações no endométrio e o efeito mais sério é o desenvolvimento de câncer endometrial. Este estudo tem por objetivo apresentar evidências sobre a associação entre o tamoxifeno e o desenvolvimento de câncer endometrial. Para isso foi realizada uma revisão narrativa da literatura com pesquisas nas bases de dados Medline (via PubMed) e SciELO dos últimos 10 anos. Primeiramente foi realizada uma caracterização do endométrio, seu papel e sua relação com os estrógenos; do tamoxifeno, sua ação, indicação e tempo de uso; a seguir foram apresentadas patologias endometriais geralmente associadas ao tamoxifeno (pólipos endometriais, sangramento uterino anormal e espessamento endometrial); e por fim foi relatado sobre o câncer endometrial. Foram apresentados também resultados de alguns estudos que confirmam a influência do tamoxifeno na ocorrência do câncer endometrial. De acordo com esses resultados, a maioria das pacientes que desenvolve câncer endometrial ao usar o tamoxifeno para tratar o câncer de mama está na pós-menopausa, geralmente com 50 anos de idade ou mais, embora existam casos de malignidade em mulheres com menos idade. O risco de câncer endometrial também está associado ao tempo de uso do tamoxifeno: pacientes em uso do tamoxifeno por longos períodos de tempo (mais de cinco anos) podem desenvolver tumores malignos. Pode-se dizer que o aumento do risco de câncer endometrial não está associado à dose diária de tamoxifeno, mas sim à longa duração do tratamento e ao uso cumulativo. Por fim, os estudos relatam sobre a importância de realização semestral ou anual de ultrassonografia transvaginal nessas pacientes com mais de 50 anos e até mesmo eventual histeroscopia. Conclui-se que existe uma correlação significativa entre o tamoxifeno e a ocorrência de câncer endometrial, estando relacionada à duração do tratamento, principalmente em mulheres mais velhas, na pós-menopausa.

Palavras-chave: Tamoxifeno. Câncer Endometrial. Hiperplasia.

Abstract

Tamoxifen is a drug used to treat patients with positive breast cancer, with antiestrogenic effects on breast tissue and estrogenic effects on the endometrium. Its long-term administration can cause changes in the endometrium and the most serious effect is the development of endometrial cancer. This study aims to present evidence on the association between tamoxifen and the development of endometrial cancer. For this, a narrative review of the literature was carried out with researches in the Medline (via PubMed) and SciELO databases of the last 10 years. Firstly, a characterization of the endometrium, its role and its relationship with estrogens was performed; tamoxifen, its action, indication and time of use; the following was presented endometrial pathologies generally associated with tamoxifen (endometrial polyps, abnormal uterine bleeding and endometrial thickening); and

finally it was reported about endometrial cancer. The results of some studies that confirm the influence of tamoxifen on the occurrence of endometrial cancer have also been presented. According to these results, the majority of patients who develop endometrial cancer when using tamoxifen to treat breast cancer are postmenopausal women, usually 50 years or older, although there are cases of malignancy in younger women. The risk of endometrial cancer is also associated with the time of tamoxifen use: patients using tamoxifen for long periods of time (more than five years) can develop malignant tumors. It can be said that the increased risk of endometrial cancer is not associated with the daily dose of tamoxifen, but with the long duration of treatment and cumulative use. Finally, studies report on the importance of conducting transvaginal ultrasound every six months or annually in these patients over 50 years of age and even eventual hysteroscopy. It is concluded that there is a significant correlation between tamoxifen and the occurrence of endometrial cancer, being related to the duration of the treatment, mainly in older women, in the post-menopause.
Keywords: Tamoxifen. Endometrial Cancer. Hyperplasia.

Introdução

Mulheres com câncer de mama apresentam maior risco de câncer endometrial. O câncer de mama raramente pode causar metástase ao endométrio e cânceres endometriais primários são mais prováveis em sobreviventes do câncer de mama por causa de fatores de risco comuns. Em mulheres com câncer de mama que subsequentemente desenvolveram câncer endometrial, o risco de desenvolver um câncer endometrial seroso é 2,6 vezes maior do que o risco de desenvolver carcinoma. O risco adicional de câncer endometrial tem sido relacionado ao uso do tamoxifeno para tratar o câncer de mama porque este medicamento triplica o risco de câncer endometrial e aumenta a chance de desenvolver lesões endometriais benignas (JEON et al., 2020).

O câncer endometrial é a malignidade ginecológica mais comum que afeta mulheres em países desenvolvidos, sendo considerado o quarto tipo de câncer mais comum em mulheres, depois dos cânceres de mama, pulmão e colorretal (BRAUN; OVERBEEK-WAGER; GRUMBO, 2016; SANDERSON et al., 2017).

O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM – *selective estrogen receptor modulator*) usado para o tratamento de mulheres com câncer de mama, mas ele pode aumentar o risco de patologias endometriais, como hiperplasia endometrial e carcinoma endometrial por sua atividade estrogênica neste tecido. O uso do tamoxifeno em mulheres na pós-menopausa e com câncer de mama está especificamente associado a um risco aumentado de hiperplasia endometrial (IGNATOV; ORTMANN, 2020).

O tamoxifeno é um derivado do trifeniletileno não esteroide, que provou ser eficaz no tratamento adjuvante do câncer de mama com receptor hormonal positivo, aumentando tanto a sobrevida livre de doença quanto a sobrevida global. Foi relatado pela primeira vez em 1971 para o tratamento do câncer de mama e em 1973, o *Committee on the Safety of Medicine*, no Reino Unido, aprovou o medicamento como tratamento adjuvante do câncer de mama e, em 1977, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o mesmo fim. Desde então, é considerado a medicação hormonal de primeira linha para tratar pacientes com essas neoplasias (FENG et al., 2017). Hipotetisa-se que, compreender o mecanismo molecular do câncer endometrial induzido pelo tamoxifeno seja essencial para o desenvolvimento de estratégias que minimizem os efeitos do medicamento no endométrio, sem prejudicar seus efeitos no tratamento do câncer de mama (HU et al., 2015).

O objetivo desta revisão apresentar as evidências existentes sobre a associação entre o tamoxifeno e o desenvolvimento de câncer endometrial. Para isso serão apresentados os seguintes

objetivos específicos: (1) descrever o endométrio, o tamoxifeno e patologias associadas ao uso do tamoxifeno; (2) caracterizar o câncer endometrial e seu tratamento; (3) apresentar resultados de estudos que demonstrem a relação entre o tamoxifeno com o câncer endometrial.

Esta pesquisa se justifica pela alta prevalência de pacientes com câncer de mama em tratamento com o tamoxifeno e estas pacientes correm o risco de desenvolver câncer endometrial com tal medicamento. Este estudo apresenta uma fundamentação teórico que descreve, primeiramente, o endométrio, seu papel e sua relação com os estrógenos. Descreve também o tamoxifeno, sua ação, indicação e tempo de uso. Apresenta também a relação do tamoxifeno com outras patologias endometriais (pólipos endometriais, sangramento uterino anormal e espessamento endometrial) que estão relacionadas ao câncer endometrial, e por fim é relatado o câncer endometrial.

No capítulo "Resultados" são apresentados resultados de alguns estudos que confirmam a influência do tamoxifeno na ocorrência do câncer endometrial.

Fundamentação Teórica

O Endométrio

O endométrio, derivado do revestimento mucoso dos dutos de Müller, é um tecido multicelular cuja função primária é sustentar uma gravidez viável e forma o revestimento interno do útero. Possui notável capacidade regenerativa, podendo crescer de 0,5 e 1 mm após a menstruação, chegando até a 6 e 8 mm de espessura. É dividido em uma camada basal e uma camada luminal com um epitélio que estabelece os limites do tecido ao lúmen uterino. O compartimento estromal é composto por fibroblastos de origem mesenquimal e hospeda um grupo diverso de células imunes sustentadas por um rico suprimento vascular, bem como células epiteliais que revestem o lúmen uterino e as glândulas. As células no endométrio são sensíveis aos esteroides derivados do ovário por meio de extensa interferência intercelular que coordena a proliferação, diferenciação, apoptose e recrutamento de células de uma maneira espaço-temporal. A desregulação desses processos resulta em patologias associadas ao endométrio. Uma característica chave da função endometrial em mulheres e primatas superiores é a quebra mensal e a eliminação da porção luminal do tecido durante a menstruação (MONTOYA-BOTERO; POLYZOS, 2019; SIMITSIDELLIS; SAUNDERS; GIBSON, 2018).

Observa-se que o endométrio passa por alterações (ciclo de proliferação, secreção e menstruação/eliminação) durante o ciclo menstrual. Este ciclo envolve uma interação entre dois hormônios sexuais femininos: estrogênio e progesterona. O estrogênio promove a proliferação das células epiteliais, levando ao espessamento do útero, e a progesterona estimula a diferenciação das células epiteliais e a fase secretora do ciclo endometrial. O equilíbrio perfeito entre a proliferação endometrial e a apoptose é mantido por um processo que envolve equilíbrio hormonal, mecanismos moleculares, ambiente, idade etc., estando sujeito a vários distúrbios que podem causar anormalidades endometriais (CHANDRA et al., 2016).

Constantine et al. (2019) comentam que quando o equilíbrio de progesterona e estrogênio muda no momento da menopausa, com uma diminuição na produção de progesterona, mesmo pequenas quantidades de estrogênios circulantes podem não ser adequadamente contrabalançadas e podem levar ao espessamento do endométrio e potencial câncer endometrial subsequente.

De acordo com Gupta, Desai e Bhatt (2017), o endométrio varia em aparência com a idade e ao longo dos estágios da menstruação. Por exemplo, ao exame ultrassonográfico, o endométrio espessado da fase proliferativa inicial é normal em uma mulher na pré-menopausa, secundário ao aumento da secreção de estradiol. Posteriormente, a fase proliferativa tardia se apresenta caracteristicamente como uma linha tripla, com camadas centrais e basais hipoecoicas funcionais e

hiperecogênicas. Durante a fase secretora, o endométrio se apresenta ecogênico espessado e, por fim, aparece como uma linha ecogênica diluída durante a fase menstrual.

Ainda segundo Gupta, Desai e Bhatt (2017), ao se considerar que um endométrio ecogênico espessado de até 16 mm pode ser normal em pacientes na pré-menopausa, este grau de espessamento seria anormal em uma paciente na pós-menopausa, com causas como hiperplasia endometrial induzida por tamoxifeno e carcinoma endometrial servindo como considerações diferenciais importantes. Pacientes pós-menopáusicas que apresentam sangramento vaginal devem ser submetidas à ultrassonografia transvaginal (USTV), com a espessura da camada endometrial (> 5 mm em mulheres pós-menopáusicas que não recebem terapia de reposição hormonal [TRH] ou > 8 mm em pacientes que recebem TRH ou terapia com tamoxifeno) desempenhando um papel integral no manejo desses pacientes.

O Tamoxifeno

O tamoxifeno foi originalmente desenvolvido como um anticoncepcional ou pílula do dia seguinte, mas falhou nessas indicações até serem descobertas suas propriedades antiestrogênicas contra o câncer de mama. Assim, nas últimas décadas, ele tornou-se um dos medicamentos anticâncer mais prescritos em todo o mundo, também utilizado para a quimioprevenção do câncer de mama em mulheres de alto risco (EMONS; MUSTEA; TEMPFER, 2020).

O tamoxifeno é metabolizado principalmente no fígado por duas vias. A primeira é a 4 hidroxilação, catalisada pelo citrocromo P450 2D6 (CYP2D6), resultando na formação do componente mais antiestrogênico, o 4-hidroxitamoxifeno (4OHTAM). No entanto, sua contribuição para o efeito do tamoxifeno é considerada baixa, inferior a 10%. Aproximadamente 92% do metabolismo do tamoxifeno é devido à N-desmetilação para formar N-desmetiltamoxifeno (NDTAM), que é então metabolizado em uma série de moléculas, como endoxifeno (ENDO), formado após hidroxilação por CYP2D6, mas também desmetilação por CYP3A4 de 4OHTAM. O tamoxifeno pode ser considerado um pró-fármaco, pois seus metabólitos são mais ativos do que o próprio fármaco. As atividades antiestrogênicas de ENDO e 4OHTAM são semelhantes, mas as concentrações plasmáticas de ENDO em pacientes recebendo terapia com tamoxifeno são cinco vezes maiores do que 4OHTAM, com grande variabilidade interpaciente, principalmente devido aos polimorfismos do CYP2D6 (BOBIN-DUBIGEON et al., 2019).

Este medicamento faz parte da primeira geração de moduladores SERMs e é um derivado do trifeniletileno. Embora já existam novas gerações de SERMs como o toremifeno, raloxifeno e anastrozol, o tamoxifeno ainda é a droga dominante para o tratamento em longo prazo de pacientes com câncer de mama na pré-menopausa (FENG et al., 2017).

A dose usual recomendada é de 20 mg/dia; doses mais altas aumentam a toxicidade sem quaisquer benefícios adicionais comprovados. O efeito é paradoxal com efeito antiestrogênico no tecido mamário, enquanto estrogênico no endométrio e no sistema de coagulação, levando a um risco potencial de desenvolver câncer de endométrio e trombose venosa durante o tratamento do câncer de mama. No endométrio, o tamoxifeno tem um efeito que varia conforme a concentração de estrogênio: em mulheres na pré-menopausa (altos níveis de estrogênio), o tamoxifeno exibe um efeito antagonista do estrogênio, enquanto em mulheres na pós-menopausa (baixos níveis de estrogênio), o tamoxifeno exibe um efeito agonístico de estrogênio modo de ação (GULTEKIN et al., 2019).

O tamoxifeno tem sido usado na quimioprevenção do câncer de mama receptor positivo, tendo efeitos antiestrogênicos no tecido mamário e efeitos estrogênicos no endométrio e miométrio. Sua administração em longo prazo causa várias alterações no endocérvice e no endométrio e o efeito mais sério no endométrio é o aumento do risco de desenvolver carcinoma endometrial. Portanto, mesmo

que sejam assintomáticas, as pacientes em uso de tamoxifeno devem ser avaliadas com cuidado (KORKMAZER; SOLAK; TOKGÖZ, 2014).

Nas últimas décadas o tamoxifeno tem sido a terapia padrão para mulheres não menopáusicas com câncer de mama com super expressão de receptores de estrogênio, pois reduz o risco de recorrência e diminui a mortalidade por câncer de mama. Esse medicamento é capaz de antagonizar competitivamente os receptores de estrogênio no tecido mamário. No entanto, é ambivalente em relação aos seus tecidos-alvo, com efeitos agonistas do estrogênio nos ossos, endométrio e também no fígado. Isso explica seus efeitos benéficos, como aumento da densidade mineral óssea, e também seus efeitos colaterais como eventos tromboembólicos e aumento do câncer endometrial (DECENSI et al., 2014; GIERACH et al., 2017).

Alguns estudos mostram que o medicamento continua sendo o tratamento hormonal adjuvante padrão para mulheres na pré-menopausa. O conceito de duração ideal de uso de cinco anos do tamoxifeno foi desafiado recentemente com mudança para uma terapia estendida por 10 anos em mulheres mais jovens e de alto risco porque acredita-se haver uma redução da recorrência local e melhora da sobrevida livre de câncer de mama (DAVIES et al., 2013; GRAY et al., 2013; AL-MUBARAK et al., 2014).

Fleming et al. (2018) confirmam que o tamoxifeno é um SERM e no câncer de mama ele tem benefícios como o seu efeito antagônico sobre o receptor-α de estrogênio no tecido mamário. No entanto, os efeitos agonísticos do receptor-β no endométrio estão associados a um aumento da incidência de anormalidades endometriais, incluindo hiperplasia, atipia e malignidade. Estudos mostraram que os efeitos uterotróficos do tamoxifeno dependem da dose e da duração, havendo poucas evidências quanto ao risco aumentado de malignidade do endométrio em pacientes que receberam tamoxifeno por 10 anos (terapia prolongada).

Existe um consenso de que todas as pacientes que recebem tamoxifeno para o câncer de mama e que apresentam sintomas ginecológicos anormais (pólipos endometriais, espessamento do endométrio, sangramento anormal, dentre outros) devem ser investigadas. O método mais apropriado de vigilância também permanece controverso, porém, a avaliação da espessura endometrial por meio da USTV não é invasiva e é acessível (FLEMING et al., 2018).

Estudos mostraram que a terapia com tamoxifeno por 10 anos está associada a menores taxas de recorrência e mortalidade por câncer de mama do que o tratamento de cinco anos. Um exemplo disso é o estudo de Davies et al. (2013), que avaliou os efeitos adicionais de se continuar o tamoxifeno por 10 anos, em vez de parar em cinco anos. O estudo mundial *Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter* (ATLAS) contou com a participação de 12.894 mulheres com câncer de mama precoce que completaram cinco anos de tratamento com tamoxifeno e foram alocadas aleatoriamente (1:1) para continuar com o medicamento por 10 anos ou parar nesses cinco anos (grupo controle). Foi constatado que as mulheres que continuaram o tratamento tiveram redução do risco de recorrência do câncer de mama (617 recorrências em 3.428 mulheres alocadas para continuar *versus* 711 em 3.418 mulheres controles), redução da mortalidade por câncer de mama (331 mortes *versus* 397 mortes) e redução da mortalidade geral (639 mortes *versus* 722 mortes). O risco cumulativo de recorrência durante os anos 5-14 anos foi de 21,4% para mulheres que continuaram o tamoxifeno *versus* 25,1% dos controles; a mortalidade por câncer de mama durante os anos 5-14 foi de 12,2% para mulheres que continuaram *versus* 15% para os controles. Os pesquisadores concluíram que continuar o tamoxifeno por 10 anos reduz a recorrência e pode reduzir aproximadamente pela metade a mortalidade por câncer de mama durante a segunda década após o diagnóstico.

O tamoxifeno parece mediar seu efeito nas células endometriais por meio de vias estrogênicas e não genômicas, em vez de introduzir uma alteração genômica como carcinógeno. Embora o

tamoxifeno funcione como um agonista e promova a proliferação celular no câncer endometrial, ele também exibe atividade antagonista para alguns alvos de estrogênio (HU et al., 2015).

O Tamoxifeno e as patologias endometriais

O tamoxifeno tem sido amplamente utilizado para o tratamento adjuvante do câncer de mama, mas vários efeitos colaterais ginecológicos após seu uso foram observados, incluindo hiperplasia endometrial, pólipos endometriais, carcinoma endometrial e complicações raras, como endometriose, adenomiose e pólipos cervicais (CHOI et al., 2015).

No endométrio, diferentemente de sua ação na mama, o tamoxifeno tem atividade agonista ao receptor de estrogênio, que é capaz de estimular a proliferação e causar um risco aumentado dessas patologias uterinas (LE DONNE et al., 2013; JEON et al., 2020).

De acordo com Gultekin et al. (2019), além do câncer endometrial, vários outros efeitos do tamoxifeno no endométrio podem ser observados durante o exame ultrassonográfico, dentre eles: espessamento endometrial, pólipos endometriais, textura heterogênea do eco endometrial e acúmulo de fluido endometrial. Exames histopatológicos de amostras de tecido endometrial variaram de pólipos endometriais adenomatosos, atrofia cística endometrial, hiperplasia adenomatosa a aderências endometriais mucosas.

Pólipos endometriais

Os pólipos endometriais são supercrescimentos intrauterinos endometriais (protrusões nodulares benignas de glândulas, estroma e vasos típicos na superfície endometrial), recobertos por epitélio único ou múltiplo, medindo de alguns milímetros a centímetros, séssil ou pedunculado, compostos por glândulas endometriais, estroma e vasos sanguíneos. A super expressão de receptores esteroides encontrados no epitélio glandular dos pólipos sugere o papel crucial desempenhado pela exposição hormonal. Os pólipos geralmente são encontrados ao se investigar mulheres com sangramento uterino anormal e também acidentalmente em mulheres sem sangramento investigadas para outras patologias (AZEVEDO et al., 2016; GHOUBARA; SUNDAR; EWIES, 2018; YELA et al., 2019).

Fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de pólipos endometriais são: aumento da idade, hipertensão arterial, obesidade, uso de tamoxifeno e uso de TRH. Mulheres que usam tamoxifeno estão mais propensas a ter pólipos endometriais (prevalência de 30-60%). E a prevalência de hiperplasia e câncer endometrial em pacientes com pólipos endometriais pode variar entre 0,24% e 23,8% e entre 1,5 e 12,9%, respectivamente (GHOUBARA; SUNDAR; EWIES, 2018; YELA et al., 2019).

Esses pólipos são a patologia uterina mais comum em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno na pós-menopausa. No entanto, existem algumas pesquisas sobre o risco de transformação maligna desses pólipos em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno na pré-menopausa (prevalência de 40,7%), e a maioria dessas pacientes era assintomática. A ressecção de pólipos endometriais diagnosticados por ultrassonografia em pacientes pós-menopáusicas tratadas com tamoxifeno é recomendado devido ao risco relativamente alto de malignidade (LEE; PIAO; JEON, 2020).

Azevedo et al. (2016) realizaram estudo retrospectivo para determinar a prevalência de pólipos endometriais malignos e pré-malignos, e investigar a associação de malignidade com fatores específicos. Participaram do estudo 349 mulheres submetidas à ressecção histeroscópica de pólipos endometriais entre janeiro de 2005 e julho de 2013 em um hospital universitário no sul do Brasil. Deste total de pacientes, 87,2% apresentaram pólipos benignos e 9,9% hiperplasia sem atipia.

Hiperplasia atípica foi encontrada em 2,6% da amostra. Adenocarcinoma endometrial foi encontrado em uma mulher (0,3%). Foi observada uma correlação entre pólipos malignos/pré-malignos e idade da paciente, estado da menopausa e sangramento uterino. Todas as pacientes com doenças malignas/pré-malignas apresentaram sangramento uterino anormal. Maior frequência de pólipos malignos foi observada em usuárias de tamoxifeno.

Dependendo da dose e do tempo de uso, o tamoxifeno aumenta os riscos de ocorrências dessas patologias. Em estudo de coorte longitudinal observacional que investigou o endométrio de 151 pacientes em uso do tamoxifeno com histeroscopia e histologia, os achados histeroscópicos mostraram que 100% das pacientes encaminhadas para acompanhamento simples não apresentavam evidência de doença endometrial. Mas, foi encontrada uma forte correlação entre história prévia de sangramento uterino anormal (com ou sem espessamento endometrial) e suspeita histeroscópica de atipia endometrial confirmada pela histologia (SACCARDI et al., 2013).

Sangramento uterino anormal

O sangramento uterino anormal é um dos motivos mais frequentes para a avaliação ginecológica e suas causas podem ser: pólipos, adenomiose, leiomioma, malignidade, coagulopatia, disfunção ovulatória, endometrial, iatrogênica etc. Mesmo que geralmente esse sangramento não esteja associado a uma lesão maligna ou pré-maligna, ele não deve ser subestimado. Em mulheres pós-menopáusicas com sangramento uterino anormal existe um risco de câncer endometrial de 10%. E uma USTV mostrando uma espessura endometrial <4 mm, esse risco cai abaixo de 1% (VAN HANEGEN et al., 2011; GIANNELLI et al., 2014; GIANNELLI et al., 2019).

Gonçalves e Umpierre (2018) explicam que em pacientes menopáusicas com sangramento uterino deve-se considerar a possibilidade de alguma neoplasia maligna, especialmente naquelas com sangramento uterino aumentado ou persistente que apresentam fatores de risco (como o uso de tamoxifeno) para câncer de endométrio.

Hetta et al. (2019) avaliaram a eficácia da USTV na detecção de alterações endometriais em 50 pacientes com câncer de mama em terapia com tamoxifeno em correlação com os resultados histopatológicos das biópsias endometriais. Os resultados mostraram que 22 pacientes (44%) tinham endométrio normal e 28 pacientes (56%) tinham aspecto ultrassonográfico anormal com diferentes tipos de patologia; havia 24 pacientes (85,7%) com anormalidade endometrial e quatro pacientes (14,3%) com patologia anexial. As 24 pacientes com anormalidade endometrial apresentaram: atrofia endometrial, carcinoma endometrial, hiperplasia endometrial e pólipo endometrial, com sensibilidade de 92,9% e precisão de 96% em comparação com os resultados histopatológicos. A USTV demonstra ser um método sensível e bastante específico para avaliação das lesões endometriais, sendo uma ferramenta de rastreamento necessária para detecção de anormalidades endometriais em pacientes com câncer de mama em terapia com tamoxifeno.

Espessamento endometrial

Mulheres com câncer de mama e em uso do tamoxifeno também apresentam espessamento do endométrio. De acordo com Barra et al. (2013), o achado ultrassonográfico mais comum em mulheres que utilizam o tamoxifeno é um espessamento endometrial com espaços císticos. O espessamento tem baixa especificidade e valor preditivo positivo para anormalidades histológicas. Isso acontece porque o tamoxifeno induz a proliferação estromal subepitelial, obstruindo o lume glandular e levando a alterações císticas.

Jindal et al. (2015) realizaram estudo com 50 mulheres com câncer de mama e em uso de tamoxifeno, selecionadas de acordo com USTV. Espessura endometrial maior que 5 mm,

histeroscopia e histopatológico endometrial eram realizados e os dados analisados. Na ultrassonografia, 35 pacientes (70%) apresentaram espessura endometrial de até 5 mm; 15 pacientes (30%) apresentaram espessura endometrial superior a 5 mm. Destas, 11 delas tinham espessura endometrial de 5,1 a 10 mm e duas pacientes tinham espessura endometrial de mais de 20 mm. A histeroscopia foi realizada em 11 pacientes, sendo que oito delas apresentaram aparência histeroscópica normal e três tinham um quadro histeroscópico anormal. O histopatológico endometrial dessas 11 pacientes revelou que duas delas tinham alterações secretoras, uma tinha alteração do pólipo, uma com endométrio atrófico, três com hiperplasia endometrial simples, uma com adenocarcinoma endometrial e quatro com curetagem escassa. Os pesquisadores também constataram existir uma relação entre a duração do uso do tamoxifeno e a incidência de carcinoma endometrial, mas não se correlacionou com a espessura endometrial.

Outro estudo também avaliou as alterações histológicas endometriais em mulheres tratadas com tamoxifeno para câncer de mama com receptor de estrogênio positivo. Foi realizada USTV para a espessura endometrial e biópsia do endométrio em 125 mulheres sintomáticas em terapia com tamoxifeno para câncer de mama com receptor de estrogênio positivo. As peças endometriais foram processadas histologicamente para diagnóstico histológico. Foi constatado que do total de pacientes, 49,6% delas apresentavam patologia endometrial (mulheres com hemorragia funcional) e 32% endométrio atrófico. A hiperplasia endometrial simples (17,6%) e a hiperplasia endometrial complexa (8,8%) foram as patologias endometriais mais relatadas. A hiperplasia endometrial complexa com atipia foi encontrada em 5,6%, pólipos endometriais em 11,2%, carcinoma endometrial em 4,8% e tumor mülleriano misto em 1,6%. Os pesquisadores ainda constataram que as patologias endometriais são mais prováveis de diagnóstico em mulheres sintomáticas na pós-menopausa e na pré-menopausa com câncer de mama, tratadas com tamoxifeno. Portanto, é importante o acompanhamento dessas pacientes primeiro com USTV para endométrio e, depois, biópsia de endométrio. Todas as pacientes em terapia de longo prazo com tamoxifeno devem ser examinadas anualmente por biópsia endometrial para patologia endometrial (NEGOIŢĂ; TERINTE; MIHAILOVICI, 2010).

Dalbert et al. (2013) avaliaram a prevalência de doença endometrial em 152 pacientes com câncer de mama, sintomáticas (com sangramento) ou assintomáticas, pré- e pós-menopausa, tratadas com tamoxifeno (20 mg/d) e analisaram os achados epidemiológicos, ultrassonográficos, histeroscópicos e histopatológicos. As pacientes foram acompanhadas de forma prospectiva e observacional, e os métodos de diagnóstico foram: USTV, histeroscopia e biópsia de curetagem. A ultrassonografia foi realizada a cada 12 meses por 12 a 60 meses. Os resultados mostraram doença benigna em 148 pacientes (97,37%) e adenocarcinomas em quatro pacientes (2,63%), um dentro de um pólipo. Os quatro adenocarcinomas foram detectados em mulheres pós-menopáusicas (duas assintomáticas) com espessuras endometriais iguais ou superiores a 16 mm. O risco de câncer aumentou significativamente nas sintomáticas (2,36 *versus* 0,42 em assintomáticas). Três adenocarcinomas foram observados entre 24 e 48 meses de tratamento. Foi sugerida a monitorização USTV nas pacientes assintomáticas tratadas com tamoxifeno e retirada dos pólipos, pois a atipia pode estar oculta.

Jeon et al. (2020) avaliaram os fatores associados a patologias endometriais durante o uso de tamoxifeno em mulheres com câncer de mama. Foram analisadas 821 biópsias endometriais de mulheres que receberam tamoxifeno para o câncer de mama. As características clínicas foram comparadas de acordo com a presença de patologia endometrial (hiperplasia atípica e câncer). Além disso, pacientes com pólipos endometriais foram comparadas com mulheres com histologia normal. Os resultados mostraram que entre 821 biópsias, hiperplasia endometrial atípica e câncer foram diagnosticados em sete mulheres cada. Pólipos endometriais foram encontrados em 173 mulheres e

634 mulheres apresentavam histologia normal. Ao comparar mulheres com patologia endometrial (hiperplasia atípica e câncer, n = 14) e aquelas sem patologia, a paridade foi significativamente menor e a espessura endometrial foi significativamente maior em mulheres com a patologia. Além disso, o sangramento uterino anormal foi mais comum no grupo da patologia. No entanto, idade, índice de massa corporal (IMC), estado menopausal, uso de dispositivo intrauterino, história de diabetes mellitus e tempo de uso de tamoxifeno não diferiram de acordo com a presença da patologia. Ao comparar mulheres com pólipos endometriais e aquelas com endométrio normal, diferenças significativas foram encontradas na paridade, duração do uso de tamoxifeno e espessura endometrial, mas não na presença de anormal sangramento vaginal.

Jeon et al. (2017) revisaram retrospectivamente os prontuários médicos de 120 pacientes com câncer de mama na pré-menopausa com histórico de uso de tamoxifeno que haviam se submetido a um exame ginecológico. O intuito dos pesquisadores era descrever as lesões patológicas endometriais nessas pacientes em uso do tamoxifeno. Os resultados demonstraram que, dentre as 120 pacientes, 53 delas (44,2%) eram assintomáticas com espessura endometrial ≥5 mm, avaliada por USTV. Das pacientes que relataram sangramento uterino anormal, seis delas (5%) tinham espessura endometrial <5 mm e 24 pacientes (20%) tinham espessura endometrial ≥5 mm por USTV. No grupo as pacientes assintomáticas, 37 delas (30,8%) apresentaram uma lesão endometrial anormal, como um pólipo endometrial diagnosticado por USTV. Das 56 lesões benignas que foram revisadas histologicamente, 50 (41,7%) eram pólipos endometriais, três (2,5%) eram miomas submucosos, dois (1,7%) eram hiperplasias endometriais e um (0,8%) era endometrite crônica. Foram constatadas outras 64 (53,3%) condições não patológicas, incluindo: endométrio secretor, proliferativo e atrófico. Apenas um caso apresentou hiperplasia complexa sem atipia decorrente de pólipo endometrial, e uma paciente foi diagnosticada com adenocarcinoma endometrioide. Os pesquisadores sugeriram a realização da avaliação endometrial antes de iniciar o tratamento com tamoxifeno e a triagem endometrial regular durante esse tratamento para pacientes com câncer de mama na pré-menopausa.

Mulheres pós-menopausa com histórico de uso de tamoxifeno têm maior risco de patologia endometrial e são mais propensas a demonstrar endométrio espessado na USTV (ABDAAL et al., 2018).

Abdaal et al. (2018) realizaram uma revisão retrospectiva de 614 pacientes em uso do tamoxifeno e que apresentaram sintomas de sangramento pós-menopausa e foram submetidos à triagem por ultrassom. Os resultados para mulheres com histórico de uso de tamoxifeno (grupo tamoxifeno) foram comparados com aquelas que não haviam tomado (grupo não-tamoxifeno). Das 614 mulheres do estudo, 53 tinham história de tratamento com tamoxifeno atual ou prévio. Uma espessura endometrial de ≥5 mm ou a presença de outras características anormais foi usada para fazer a triagem das mulheres para investigação adicional por histeroscopia e biópsia. A espessura endometrial foi significativamente maior no grupo tamoxifeno (11 mm *versus* 6 mm). Quase todo o grupo de tamoxifeno foi investigado mais a fundo (98,1%) em comparação com o grupo de não-tamoxifeno (68,3%). A incidência de patologia endometrial também foi significativamente maior em pacientes com tamoxifeno (43,4% *versus* 31,7%). Os pesquisadores concluíram que o uso de USTV como ferramenta de triagem é útil na avaliação de mulheres que têm história de uso de tamoxifeno, pois a maioria exigirá investigação adicional com histeroscopia e biópsia.

Câncer endometrial

A hiperplasia endometrial (HE) é uma patologia uterina com um espectro de alterações morfológicas do endométrio, caracterizada predominantemente por um aumento na proporção glândula endometrial para estroma quando comparada ao endométrio proliferativo normal. O

significado clínico da HE está no risco associado de progressão para câncer endometrial endometrioide (FENG et al., 2017; SANDERSON et al., 2017).

O câncer endometrial é a neoplasia maligna mais comum em mulheres em países desenvolvidos e sua incidência é 10 vezes maior do que em países em desenvolvimento. Ocorre geralmente na sexta e sétima décadas de vida, com as mulheres na pós-menopausa em maior risco de desenvolver a doença em comparação com as mulheres na pré-menopausa. O aumento da incidência e prevalência desse câncer pode ser explicado pelo aumento na expectativa de vida, aumento da ingestão calórica, aumento das taxas de obesidade e outras mudanças no estilo de vida e nos fatores reprodutivos (ALI, 2014).

É a doença maligna ginecológica mais comum no mundo ocidental e sua incidência deve aumentar ainda mais nos próximos anos. Os fatores de risco mais importantes para seu desenvolvimento estão relacionados à exposição ao estrogênio exógeno ou endógeno, incluindo: uso prolongado de medicação estrogênica, nuliparidade, infertilidade, menarca precoce, menopausa tardia e obesidade, que contribui para a exposição ao estrogênio pela conversão dependente de aromatase de androgênio em estrogênio (ALI, 2014; SHAW et al., 2016; ZHAO et al., 2016; BRAY et al., 2018).

A proteção contra o câncer endometrial foi detectada com o aumento da paridade, o uso de anticoncepcionais orais combinados e o aumento da idade das mulheres no último parto (ALI, 2014). Sanderson et al. (2017) explicam que o câncer endometrial era historicamente considerado uma doença predominantemente da pós-menopausa, porém, devido em partes às altas taxas atuais de obesidade, houve uma mudança que levou a uma incidência crescente deste câncer entre mulheres na pré- e peri-menopausa.

O câncer endometrial é geralmente classificado em dois tipos: o tipo I (câncer endometrioide) é a forma mais comum, representando mais de 80% dos casos. Os tumores do tipo I geralmente são de baixo grau e estão associados à estimulação estrogênica sem oposição e são conhecidos como adenocarcinoma endometrioide; essa exposição excessiva ao estrogênio, na ausência de efeitos contrários à progesterona, induz a proliferação endometrial e subsequente hiperplasia endometrial e câncer; E os tumores do tipo II, que representam 20% da incidência, têm maior probabilidade de ser de alto grau e do tipo histológico papilar seroso ou de células claras; presume-se que ele se desenvolva independentemente do estrogênio. Eles carregam um prognóstico ruim e têm um alto risco de recidiva e metástase. O tipo II está associado a 40% das mortes relacionadas (BRAUN; OVERBEEK-WAGER; GRUMBO, 2016; FLEMING et al., 2018; VAN WEELDEN et al., 2019).

Uma das características mais importantes do câncer endometrial tipo I é a dependência de estrogênio. O estrogênio estimula a proliferação e o crescimento das células cancerosas do endométrio, enquanto a progesterona e os derivados sintéticos têm o efeito oposto. Assim, várias condições fisiopatológicas, associadas a níveis elevados de estrogênio, podem aumentar o risco de câncer endometrial tipo I (FLEMING et al., 2018).

Os carcinomas tipo I geralmente representam tumores de baixo grau que são frequentemente passíveis de tratamento cirúrgico, estão frequentemente associados à proliferação hiperplásica das glândulas endometriais e são caracteristicamente vistos em mulheres obesas na pós-menopausa. Por outro lado, os do tipo II tendem a ser independentes do estrogênio e incluem os subtipos histológicos clinicamente agressivos. Estão mais associados à atrofia endometrial em mulheres na pós-menopausa do que à hiperplasia endometrial como no tipo I, tendo um prognóstico clínico muito pior. Apesar da divisão aparentemente intuitiva desses dois tipos de cânceres, essa classificação não é perfeita porque pode existir uma sobreposição significativa entre ambos os tipos. Por exemplo, 10% a 19% dos cânceres endometrioides são considerados de alto grau e têm características clínicas, histopatológicas

e moleculares que são mais semelhantes aos cânceres endometriais do tipo II (SANDERSON et al., 17).

Os fatores de risco para câncer de endométrio tipo I estão relacionados à exposição sem oposição do endométrio ao estrogênio, incluindo terapia com estrogênio sem oposição, menarca precoce, menopausa tardia, terapia com tamoxifeno, nuliparidade, infertilidade ou falha na ovulação e síndrome do ovário policístico (SOP). Outros fatores de risco que não envolvem estrogênio sem oposição incluem: histórico familiar de câncer endometrial, idade acima de 50 anos, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, doença da tireoide e Síndrome de Lynch (BRAUN; OVERBEEK-WAGER; GRUMBO, 2016).

Tratamento do câncer endometrial

A terapia padrão para o câncer endometrial consiste em cirurgia (histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral) seguida de radioterapia e/ou quimioterapia adjuvante, dependendo das características finais do tumor. A terapia hormonal é uma alternativa de tratamento para pacientes que desejam preservar sua fertilidade e para aquelas com doença metastática ou recorrente sem opções curativas (COLOMBO et al., 2016; AMANT et al., 2018).

A linfadenectomia permite a identificação de pacientes com linfonodo positivo que precisam de tratamento adjuvante, incluindo radioterapia e quimioterapia. A radioterapia adjuvante é usada em pacientes nos estágios I-II com fatores de alto risco e pacientes no estágio III negativos para linfonodos. Na doença avançada, uma combinação de cirurgia sem doença residual e quimioterapia resulta no melhor resultado. A cirurgia para doença recorrente só é defendida em pacientes com bom desempenho e com um intervalo relativamente longo sem doença (AMANT et al., 2018).

As drogas antiestrogênicas atualmente usadas são os SERM ou os reguladores negativos seletivos do receptor de estrogênio (SERD – *selective estrogen receptor degrader*) e inibidores da aromatase. A aromatase é a enzima limitadora da taxa na biossíntese de estrogênio. O estrogênio biologicamente ativo, estradiol (ou 17β-estradiol), exerce suas ações ligando-se aos seus receptores, receptor de estrogênio-α (REα) e receptor de estrogênio-β (REβ) (ZHAO et al., 2016).

SERMs e SERDs, como tamoxifeno e fulvestrant, têm um efeito antiproliferativo ao bloquear o RE, através do qual os efeitos do estrogênio são mediados. Dentro do grupo de SERMs, o tamoxifeno tem efeitos estimuladores e bloqueadores sobre o RE no endométrio. O fulvestrant, o principal SERD, só tem efeitos antagônicos por meio da regulação negativa do RE. Os inibidores da aromatase, como o anastrozol, o letrozol e o exemestano, limitam a exposição ao tumor estrogênio pela aromatase no tecido adiposo, especialmente em mulheres na pós-menopausa. O uso de antiestrogênios está bem estabelecido no câncer de mama, mas até agora, os dados sobre as taxas de resposta no câncer endometrial são limitados (ETHIER et al., 2017; VAN WEELDEN et al., 2019).

O tratamento com tamoxifeno ou o tratamento combinado de tamoxifeno e progesterona são atualmente as melhores opções na terapia antiestrogênica, devido à taxa de resposta semelhante ou superior quando comparada a outros tratamentos e toxicidade limitada. De preferência, os pacientes com tumor positivo para receptor de estrogênio e histologia endometrioide devem ser selecionados para terapia antiestrogênica a fim de otimizar a chance de resposta (VAN WEELDEN et al., 2019).
De acordo com alguns autores, para as mulheres mais jovens que desejam ter filhos, o tratamento conservador pode ser uma opção. As pacientes com câncer endometrial em estágio inicial têm bom prognóstico, mas aquelas que sofrem de câncer recorrente ou metástase têm poucas opções e sobrevida global curta (LEE; LHEUREUX; OZA, 2017; MOORE; BREWER, 2017; SUAREZ; FELIX; COHN, 2017).

Método

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com a pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados de dados *Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline via PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os estudos foram selecionados de acordo com a aproximação do título ao tema central do estudo. Para tanto, foram escolhidas as seguintes palavras-chaves nas bases de dados nacionais e internacionais, pesquisadas isoladas ou combinadas com o operador booleano "AND": tamoxifeno, câncer endometrial, câncer de mama.

Foram incluídos neste estudo: (1) artigos que apresentassem as palavras-chaves descritas, suas combinações e variantes em inglês; (2) o período de pesquisa de 10 anos (2011-2020), salvo caso de literaturas mais antigas cujo conteúdo era interessante citar no trabalho; e (3) não houve limitação de idiomas na tentativa de se obter quantidade relevante de referencial teórico.

Foram excluídos: (1) cartas ao editor; (2) artigos repetidos que constavam em mais de uma base; e (3) estudo em animais.

Não existem riscos aos pacientes haja vista que se trata de uma revisão de estudos já existentes. E em relação aos benefícios, os resultados desta revisão podem contribuir para que os profissionais de saúde tenham mais conhecimentos, aprimorem o diagnóstico e a abordagem terapêutica, e ajudem as pacientes que apresentam a mesma condição, obtendo assim resultados positivos e solução ou minimização do problema.

Após a seleção dos artigos conforme os critérios de inclusão previamente definidos, foram seguidos os seguintes passos: leitura exploratória, leitura seletiva e escolha do material que se adequasse aos objetivos e tema deste estudo; leitura e análise dos textos para redação. Após estas etapas, constituiu-se o *corpus* do estudo.

Como desfecho, estima-se que esta revisão contribui para a atualização dos profissionais médicos quanto à utilização do tamoxifeno no câncer de mama e sua relação com o câncer endometrial.

Resultados

O câncer de mama e o câncer endometrial são doenças que compartilham vários fatores de risco. O risco de câncer endometrial e de câncer de mama é aumentado em mulheres com níveis mais elevados de estrogênio endógeno (ZHAO et al., 2015).

Zhao et al. (2016) explicam que a exposição excessiva e em longo prazo de estrogênio aumenta o risco de câncer de mama e câncer endometrial tipo I. A maior parte do estrogênio em mulheres na pré-menopausa é sintetizada pelos ovários, enquanto o tecido adiposo subcutâneo extra-ovário é a fonte predominante de estrogênio após a menopausa. O estrogênio e seus metabólitos podem causar hiperproliferação e transformação neoplásica das células da mama e do endométrio por meio do aumento da proliferação e danos ao DNA.

De acordo com estudos, a potencial redução do risco de câncer de mama é realizada com os SERMS tamoxifeno e raloxifeno. Apesar da eficácia desses dois medicamentos na redução da incidência de câncer de mama, o tamoxifeno aumenta a ocorrência de câncer endometrial (CHLEBOWSKI et al., 2015).

O mecanismo fisiopatológico da doença endometrial induzida pelo tamoxifeno pode ser explicado pelo efeito agonístico de estrogênio do medicamento no endométrio, especificamente, por meio do recrutamento de vários co-reguladores no tecido mamário, levando à estimulação da proliferação celular e crescimento do tumor. Além disso, o tamoxifeno promove a remodelação do citoesqueleto e a migração de células cancerosas do endométrio. Por último, o dano ao DNA causado pelo tamoxifeno é um mecanismo adicional envolvido na carcinogênese endometrial induzida pelo

medicamento. Em nível molecular, o tamoxifeno ativa o REα36 e o receptor 1 de estrogênio acoplado à proteína G (GPER-1 – *G-protein-coupled estrogen receptor-1*) (LIN et al., 2010; HU; HILAKIVI-CLARKE; CLARKE, 2015; IGNATOV et al., 2019).

Zhu et al. (2019) relataram em seu estudo que o câncer endometrial é a malignidade mais comum em Ginecologia e Obstetrícia, com taxa de incidência alta e ocorrendo em pacientes cada vez mais jovens. Apesar desse câncer ocorrer frequentemente em mulheres mais velhas, as mais jovens sofrem da doença atualmente. Acredita-se que o aumento dessa taxa de incidência seja devido à hiperinsulinemia desencadeada pela obesidade epidêmica.

Pacientes que tomam tamoxifeno devem ser informadas sobre o risco de malignidade endometrial e aconselhadas a relatar quaisquer sintomas ginecológicos anormais imediatamente, em particular o sangramento vaginal. Todas as pacientes com sintomas devem ser submetidas a uma avaliação ginecológica formal e realização de ultrassonografia (FLEMING et al., 2018).

Barra et al. (2013) comentam que pacientes usuárias de tamoxifeno têm incidência de câncer endometrial aumentada em três vezes em relação às não usuárias. No entanto, o risco absoluto da doença é baixo, mesmo nas usuárias do tamoxifeno. A maioria dos casos de câncer de endométrio em mulheres que usaram tamoxifeno é diagnosticada nos estágios iniciais e o tratamento é instituído com sucesso. Porém, nos casos de diagnóstico em estágios mais avançados, o prognóstico é pior. Considerando esses achados, é recomendada monitoração do endométrio, especialmente com USTV, nas pacientes tratadas com tamoxifeno, para diagnosticar precocemente essas lesões.

Chu et al. (2020) realizaram um estudo de coorte populacional com 39.216 pacientes com câncer de mama recém-diagnosticadas no *Taiwan National Health Insurance Database* no período de 1999 a 2012. Os pesquisadores constataram que durante o período de estudo de 14 anos, de um total de 19.302 pacientes em uso do tamoxifeno, 133 delas foram diagnosticadas com câncer endometrial subsequente. Isso foi observado em grupos de mulheres com mais idade (≥ 50 anos) e também nas mais jovens (40-50 anos). Os pesquisadores sugeriram o monitoramento ginecológico regular não apenas durante o uso ativo do tamoxifeno, mas também durante a fase de acompanhamento.

Estudos também mostraram que a maioria das pacientes que desenvolvem malignidade endometrial ao usarem o tamoxifeno para tratar o câncer de mama está na pós-menopausa. Os cânceres endometriais observados nos estudos geralmente ocorreram em pacientes sintomáticas e foram diagnosticados em um estágio e grau inicial, com um risco de mortalidade de menos de 1% (DAVIES et al., 2013; GRAY et al., 2013).

Uma meta-análise de três estudos prospectivos de prevenção do câncer de mama calculou o risco de câncer endometrial após a administração do tamoxifeno (20 mg/dia) comparado ao placebo por cinco anos em mulheres de alto risco e com menos de 50 anos de idade. Os pesquisadores constataram que o risco de câncer endometrial foi mais elevado em mulheres com 50 anos de idade ou mais que receberam tamoxifeno em comparação com um grupo placebo (IQBAL et al., 2012).

No estudo realizado por Ignatov e Ortmann (2020) também foi constatado que o tamoxifeno está associado a um risco significativamente aumentado de câncer endometrial, com seu uso prolongado aumentando o risco. Porém, este risco aumentado de desenvolver câncer endometrial só é evidente durante o tratamento com o tamoxifeno e não mais após a interrupção do medicamento.

Trevisan, Farias e Dibi (2017) comentam que o risco relativo de câncer endometrial é baixo em mulheres em uso do tamoxifeno com idade inferior a 50 anos; porém, é aumentado significativamente naquelas com mais de 50 anos. As autoras explicam que o aumento do risco de câncer endometrial não está associado à dose diária de tamoxifeno, mas sim à longa duração do tratamento e ao uso cumulativo. Pacientes em uso do tamoxifeno por longos períodos de tempo (mais

de cinco anos) podem desenvolver tumores mesodérmicos mistos malignos ou sarcomas. Os cânceres endometriais do estágio III e IV ocorreram mais frequentemente em pacientes em uso prolongado de tamoxifeno do que em não usuárias. Elas confirmam a importância de realização semestral ou anual de USTV nessas pacientes com mais de 50 anos e até mesmo eventual histeroscopia.

Conclusão

Nesta revisão confirmou-se que o câncer endometrial é um evento adverso sério que pode ocorrer em pacientes com câncer de mama que utilizam tamoxifeno.

Confirmou-se também que o tamoxifeno permanece como tratamento de primeira linha para todos os estágios do câncer de mama e está associado ao desenvolvimento de câncer endometrial, principalmente em mulheres com mais de 50 anos, na pós-menopausa (embora ocorram casos em mulheres mais jovens).

Conclui-se que existe uma correlação significativa entre o tamoxifeno e a ocorrência de câncer endometrial, estando relacionada à duração do tratamento (cinco anos ou dez anos), principalmente em mulheres mais velhas, na pós-menopausa.

Referências

ABDAAL, A. et al. Post-menopausal bleeding - Is transvaginal ultrasound a useful first-line investigation in tamoxifen users? **Post Reproductive Health**, v. 24, n. 2, p. 72-78, 2018.

ALI, A. T. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 24, n. 3, p. 384-393, 2014.

AL-MUBARAK, M. et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, p. e88238, 2014.

AMANT, F. et al. Cancer of the corpus uteri. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 143, Supl. 2, p. 37-50, 2018.

AZEVEDO, J. M. et al. Endometrial polyps: when to resect? **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 3, p. 639-643, 2016.

BARRA, A. A. et al. Avaliação endometrial em pacientes usuárias de tamoxifeno. **Femina**, v. 41, n. 1, p. 5-8, 2013.

BOBIN-DUBIGEON, C. et al. New UPLC–MS/MS assay for the determination of tamoxifen and its metabolites in human plasma, application to patients. **Future Science AO**, v. 5, n. 5, p. FSO374, 2019.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BRAUN, M. M.; OVERBEEK-WAGER, E. A.; GRUMBO, R. J. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. **American Family Physician**, v. 93, n. 6, p. 468-474, 2016.

CHANDRA, V. et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 27, n. 1, p. e8, 2016.

CHLEBOWSKI, R. T. et al. Aromatase inhibitors, tamoxifen, and endometrial cancer in breast cancer survivors. **Cancer**, v. 121, n. 13, p. 2147-2155, 2015.

CHOI, I. H. et al. Tamoxifen-associated polypoid endometriosis mimicking an ovarian neoplasm. **Obstetrics & Gynecology Science**, v. 58, n. 4, p. 327-330, 2015.

CHU, S. C. et al. Younger tamoxifen-treated breast cancer patients also had higher risk of endometrial cancer and the risk could be reduced by sequenced aromatase inhibitor use: A population-based study in Taiwan. **Ci Ji Yi Xue Za Zhi**, v. 32, n. 2, p. 175-180, 2020.

COLOMBO, N. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 26, n. 1, p. 2-30, 2016.
CONSTANTINE, G. D. et al. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. **Journal of Women's Health (Larchmt)**, v. 28, n. 2, p. 237-243, 2019.
DALBERT, D. B. et al. Tamoxifeno y afecciones endometriales en pacientes con cáncer de mama. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 73, p. 97-103, 2013.
DAVIES, C. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. **Lancet**, v. 381, p. 805-816, 2013.
DECENSI, A. et al. Bone mineral density and circulating biomarkers in the BIG 1-98 trial comparing adjuvant letrozole, tamoxifen and their sequences. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 144, n. 2, p. 321-329, 2014.
EMONS, G.; MUSTEA, A.; TEMPFER, C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. **Cancers (Basel)**, v. 12, n. 9, p. 2535, 2020.
ETHIER, J. L. et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. **Gynecology & Oncology**, v. 147, n. 1, p. 158-166, 2017.
FENG, L. et al. Tamoxifen activates Nrf2-dependent SQSTM1 transcription to promote endometrial hyperplasia. Theranostics, v. 7, n. 7, p. 1890-1900, 2017.
FLEMING, C. A. et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. **British Journal of Surgery**, v. 105, n. 9, p. 1098-1106, 2018.
GHOUBARA, A.; SUNDAR, S.; EWIES, A. A. A. Predictors of malignancy in endometrial polyps: study of 421 women with postmenopausal bleeding. **Climacteric**, v. 21, n. 1, p. 82-87, 2018.
GIANNELLA, L. et al. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. **BioMed Research International**, v. 2019, n. 8598152, 2019.
GIANNELLA, L. et al. A risk-scoring model for the prediction of endometrial cancer among symptomatic postmenopausal women with endometrial thickness > 4 mm. **BioMed Research International**, v. 2014, n. 130569, 2014.
GIERACH, G. L. et al. Association of Adjuvant Tamoxifen and Aromatase Inhibitor Therapy With Contralateral Breast Cancer Risk Among US Women With Breast Cancer in a General Community Setting. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 2, p. 186-193, 2017.
GONÇALVES, M. R.; UMPIERRE, R. N. **Telecondutas**: sangramento uterino anormal. Telesaúde. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2018. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/telecondutas/tc_sangramento_uterino.pdf. Acesso em: 20 nov. 2020.
GRAY, R. G. et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, Supl., 2013.
GULTEKIN, I. B. et al. Elastosonographic evaluation of endometrium in women using tamoxifen for breast cancer. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 22, n. 1, p. 92-100, 2019.
GUPTA, A.; DESAI, A.; BHATT, S. Imaging of the Endometrium: Physiologic Changes and Diseases: Women's Imaging. **Radiographics**, v. 37, n. 7, p. 2206-2207, 2017.

HETTA, W. M. et al. Role of transvaginal ultrasound in detection of endometrial changes in breast câncer patients under hormonal therapy. **Egyptian Journal of Radiology** and **Nuclear Medicine**, v. 50, p. 18, 2019.
HU, R.; HILAKIVI-CLARKE, L.; CLARKE, R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review). **Oncology Letters**, v. 9, n. 4, p. 1495-1501, 2015.
IGNATOV, T. et al. G-protein-coupled estrogen receptor GPER-1 expression in hormone receptor-positive breast cancer is associated with poor benefit of tamoxifen. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 174, n. 1, p. 121-127, 2019.
IGNATOV, A.; ORTMANN, O. Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer: Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen. **Cancers (Basel)**, v. 12, n. 7, p. 1766, 2020.
IQBAL, J. et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. **Cancer Treatment Reviews**, v. 38, n. 4, p. 318-328, 2012.
JEON, S. J. et al. Endometrial polyp surveillance in premenopausal breast cancer patients using tamoxifen. **Obstetrics & Gynecology Science**, v. 60, n. 1, p. 26-31, 2017.
JEON, J. et al. Factors associated with endometrial pathology during tamoxifen therapy in women with breast cancer: a retrospective analysis of 821 biopsies. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 179, n. 1, p. 125-130, 2020.
JINDAL, A. et al. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy. **Journal of Mid-life Health**, v. 6, n. 2, p. 59-65, 2015.
KORKMAZER, E.; SOLAK, N.; TOKGÖZ, V. Y. Assessment of thickened endometrium in tamoxifen therapy. **Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 11, n. 4, p. 215-218, 2014.
LE DONNE, M. et al. Endometrial pathology in breast cancer patients: Effect of different treatments on ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings. **Oncology Letters**, v. 5, n. 4, p. 1305-1310, 2013.
LEE, Y. C.; LHEUREUX, S.; OZA, A. M. Treatment strategies for endometrial cancer: current practice and perspective. **Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 29, n. 1, p. 47-58, 2017.
LEE, M.; PIAO, J.; JEON, M. J. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. **Yonsei Medical Journal**, v. 61, n. 4, p. 317-322, 2020.
LIN, S. L. et al. ER-alpha36, a variant of ER-alpha, promotes tamoxifen agonist action in endometrial cancer cells via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways. **PLoS One**, v. 5, n. 2, p. e9013, 2010.
MONTOYA-BOTERO, P.; POLYZOS, N. P. The endometrium during and after ovarian hyperstimulation and the role of segmentation of infertility treatment. **Best Practice** & Research **Clinical Endocrinology** & **Metabolism, v.** 33, n. 1, p. 61-75, 2019.
MOORE, K.; BREWER, M. A. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, v. 37, p. 435-442, 2017.
NEGOIŢĂ, M.; TERINTE, C.; MIHAILOVICI, M. S. Tamoxifen and endometrial pathology. **Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti Din Iasi**, v. 114, n. 4, p. 1114-1117, 2010.
SACCARDI, C. et al. Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study. **Endocrine-Related Cancer**, v. 20, n. 4, p. 455-462, 2013.

SANDERSON, P. A. et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. **Human Reproduction Update**, v. 23, n. 2, p. 232-254, 2017.
SHAW, E. et al. Obesity and Endometrial Cancer. **Recent Results** in **Cancer Research, v.** 208, p. 107-136, 2016.
SUAREZ, A. A.; FELIX, A. S.; COHN, D. E. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. **Gynecology & Oncology**, v. 144, n. 2, p. 243-249, 2017.
TREVISAN, L.; FARIAS, L. C.; DIBI, R. P. Efeito do tamoxifeno sobre o endométrio em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa. **Femina**, v. 45, n. 1, p. 40-44, 2017.
VAN HANEGEM, N. et al. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence-based approach. **Maturitas**, v. 68, n. 2, p. 155-164, 2011.
VAN WEELDEN, W. J. et al. Anti-estrogen Treatment in Endometrial Cancer: A Systematic Review. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 359, 2019.
YELA, D. A. et al. Tamoxifen use as a malignancy risk factor in postmenopausal women with endometrial polyps. **Menopause**, v. 26, n. 8, p. 863-866, 2019.
ZHAO, H. et al. Endogenous estrogen metabolites as biomarkers for endometrial cancer via a novel method of liquid chromatography-mass spectrometry with hollow fiber liquid-phase microextraction. **Hormone and Metabolic Research**, v. 47, n. 2, p. 158-164, 2015.
ZHAO, H. et al. Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 57, n. 1, p. R19-R33, 2016.
ZHU, H. et al. Long noncoding RNA H19 regulates HIF-1α/AXL signaling through inhibiting miR-20b-5p in endometrial cancer. **Cell Cycle**, v. 18, n. 19, p. 2454-2464, 2019.