



Manoel A. G. Gonçalves
Wagner J. Gonçalves
Marcelo M. Matias
Afonso C. P. Nazário
Edmund C. Baracat
Geraldo Rodrigues de Lima

*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
Disciplina de Ginecologia da Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina.
Hospital Geral de Porto Alegre, Rio Grande do Sul.*

AVALIAÇÃO HISTEROSCÓPICA DO ENDOMÉTRIO DE PACIENTES COM CARCINOMA DE MAMA NA PÓS-MENOPAUSA ANTES E APÓS O USO DE TAMOXIFENO

Rev bras Mastol 2000; 10 (2): 69-74

UNITERMOS

Câncer de mama;
Histeroscopia;
Tamoxifeno;
Endométrio;
Menopausa.

RESUMO

Objetivo: avaliar a influência do tamoxifeno no aspecto histeroscópico e histopatológico do endométrio de pacientes com câncer de mama na pós-menopausa, por meio da histeroscopia. **Método:** estudaram-se, prospectivamente, 46 pacientes, das quais 20 utilizaram a droga por período médio de 12 meses. Efetuou-se, antes e após o tratamento pelo fármaco, a histeroscopia associada à biópsia endometrial. **Resultados:** a taxa de endométrio ativo, antes e após a hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno, foi a mesma, atingindo 10%. **Conclusão:** a hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno não aumentou a taxa de atividade proliferativa endometrial em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa. Observaram-se numerosas vesículas disseminadas por toda a cavidade uterina e isso constituiu o aspecto histeroscópico mais usual, talvez devido à atrofia cística do endométrio.

Aceito para publicação em outubro de 1999

INTRODUÇÃO

O tamoxifeno é composto antiestrogênico aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento de pacientes com câncer de mama desde 1978¹. Trata-se de derivado trifeniletilênico cuja meia-vida inicial é de 7 a 14 horas, com ação máxima após 3 horas da sua administração. A meia-vida é de 7 dias e o pico secundário ocorre 4 ou mais dias após, acreditando-se que isso seja devido à circulação enteroepática¹³.

Sabe-se que o tamoxifeno exerce importante efeito bloqueando o local para o receptor estrogênico¹. Com muita

freqüência, as ações antiestrogênicas do tamoxifeno são relatadas, e as ações estrogênicas, agonistas, são esquecidas. Diversos autores assinalaram a importância desse fármaco na gênese de lesões endometriais^{1,11}.

A primeira descrição da ocorrência de câncer de endométrio em usuárias de tamoxifeno foi a de Killakey et al.¹⁴, relatando três casos. Desde então, numerosos autores aludem a essa associação^{10,11,16}.

(1985)

Por outro lado, o endométrio de pacientes com câncer de mama apresenta maior freqüência de lesões proliferativas, previamente ao uso do tamoxifeno¹⁸. Essas

alterações poderiam aumentar o risco de câncer de endométrio nesse grupo de pacientes.

Inúmeros estudos observaram estados de estimulação do endométrio em pacientes tratadas com tamoxifeno^{8,11,16,17}; alguns, contudo, verificaram inativação endometrial⁷.

Todavia, poucos estudos realizaram a avaliação endometrial antecedendo o tratamento com o fármaco. Assim, nosso objetivo foi avaliar o endométrio antes e durante o uso do medicamento, para aquilatar a eventual ação do tamoxifeno, bem como a imagem histeroscópica dessas pacientes.

MÉTODO

Estudaram-se 46 pacientes provenientes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e da Universidade Federal de São Paulo, no período de janeiro de 1996 a maio de 1997.

A primeira avaliação foi realizada entre janeiro e junho de 1996. Em todas as pacientes, após apresentação e assinatura do termo de consentimento pós-informação, realizou-se anamnese, exame físico geral e ginecológico, histeroscopia ambulatorial, biópsia endometrial e estudo anátomo-patológico do material obtido da cavidade uterina.

Em maio 1997, reavaliaram-se todas as pacientes por nova histeroscopia e exame histopatológico da mucosa uterina obtida por biópsia.

O grupo de estudo constou de 20 pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama, que utilizaram tamoxifeno continuamente, na dose de 20 mg/dia entre a primeira e a segunda histeroscopia, que apresentavam amenorréia superior a 1 ano, idade acima de 40 anos, sem antecedentes de reposição estrínica ou qualquer outro

tratamento hormonal antes do tratamento primário para o câncer. Também excluíram-se enfermas com cirurgia prévia uterina ou anexial, hepatopatias, nefropatias, neoplasias de tireóide ou cardiopatias em uso de digitálicos.

O grupo controle constou de 26 enfermas que possuíam os mesmos critérios de seleção do grupo de estudo, apenas sem uso de tamoxifeno.

A idade variou de 45 a 85 anos, com média de 61,2 anos no grupo estudo (45 a 85 anos) e de 61,4 anos no grupo controle (50 a 81 anos). A média do índice de massa corpórea foi de 28,6 (19,4 a 42) no grupo estudo e de 26,1 (16,2 a 41,2) no grupo controle.

O achado histeroscópico foi descrito como normal (atrófico) ou anormal (endométrio proliferativo, pólipos, hiperplasia ou câncer de endométrio).

Os exames anatomopatológicos do endométrio foram classificados segundo Nazário et al.¹⁸ e Ferenczy⁹ como: endométrio inativo ou atrófico e endométrio ativo, o qual inclui o endométrio proliferativo, os pólipos, os estados hiperplásicos simples ou complexos, típicos ou atípicos e o adenocarcinoma.

Esse estudo foi apresentado e aprovado pela Comissão de Ética Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

RESULTADOS

Os grupos foram semelhantes em relação à idade das pacientes e ao índice de massa corpórea, ao se aplicar o teste de Mann-Whitney.

Assinalam-se, na tabela 1, os exames histopatológicos realizados nas biópsias feitas por ocasião das histeroscopias.

Tabela 1: Exame anátomo-patológico (AP) do endométrio das biópsias realizadas na primeira (antes da intervenção) e na segunda (ao final da intervenção) histeroscopias, nos grupos estudo e controle

Antes		Após			
AP	Nº	Pólipo	Proliferativo fraco	Atrófico	Total
Pólipo	6	2	0	4*	6
Proliferativo	1	0	0	1	1
Proliferativo fraco	4	1	2	1	4
Atrófico	35	0	4	31	35
Total	46	3	6	37	46

* Quatro pólipos retirados após a primeira histeroscopia

Considerando-se toda a amostragem, não se demonstrou aumento na atividade endometrial entre os dois exames histeroscópicos.

Nas pacientes em uso de tamoxifeno, apenas uma, entre as duas que apresentavam endométrio ativo prévio ao tratamento, manteve-se ativa no presente estudo; por outro lado, uma paciente, previamente inativa, tornou-se ativa após o tratamento (Tabela 2).

Verificou-se que, no grupo controle, também não houve ativação endometrial, e entre as cinco enfermas com endométrio ativo na primeira avaliação houve apenas um caso que manteve esse padrão endometrial (Tabela 3).

O tempo médio de uso do tamoxifeno foi de 12,8 meses (10 a 16 meses) com desvio-padrão de 2,2 meses.

Não houve diferença significativa na atividade endometrial antes e depois do uso do fármaco em nenhum dos grupos.

A imagem histeroscópica revelou, em 75% dos casos das pacientes usuárias de tamoxifeno, a presença de vesículas, por vezes isoladas, mais frequentemente distribuídas em toda a cavidade (Figura 1), caracterizadas pelo estudo anátomo-patológico como atrofia cística do endométrio (Figura 2).

Tabela 2: Exame anátomo-patológico (AP) do endométrio das biópsias realizadas após a primeira (antes do tratamento) e a segunda (ao final do tratamento) histeroscopias, nas enfermas do grupo estudo

Antes		Após			
AP	Nº	Pólipo	Proliferativo fraco	Atrófico	Total
Pólipo	2	1	0	1*	2
Proliferativo fraco	3	1	2	0	3
Atrófico	15	0	3	12	15
Total	20	2	5	13	20

* Pólipo retirado após a primeira histeroscopia

Obs.: O pólipo foi considerado endométrio ativo e os estados atróficos e proliferativos fracos como endométrio inativo

Tabela 3: Exame anátomo-patológico (AP) do endométrio das biópsias realizadas após a primeira (antes da intervenção) e a segunda (após a intervenção) histeroscopias, nas enfermas do grupo-controle

Antes		Após			
AP	Nº	Pólipo	Proliferativo Fraco	Atrófico	Total
Pólipo	4	1	0	3*	4
Proliferativo	1	0	0	1	1
Proliferativo fraco	1	0	0	1	1
Atrófico	20	0	1	19	20
Total	26	1	1	24	26

* Três pólipos retirados após a primeira histeroscopia

Obs.: O pólipo e o endométrio proliferativo foram classificados como endométrio ativo. Os estados atrófico e proliferativo fraco foram considerados como endométrio inativo

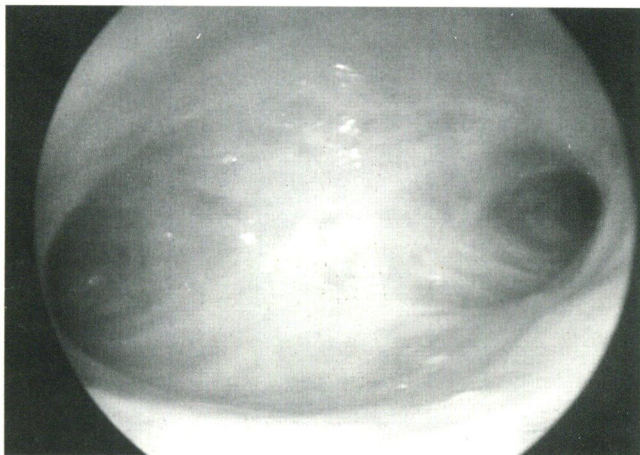


Figura 1 – Fotografia da imagem histeroscópica, obtida por videoimpressão colorida. Observa-se a imagem de mucosa atrofica, caracterizada pela cor pálido-esbranquiçada brilhante. O exame histopatológico demonstrou ser, o endométrio, inativo

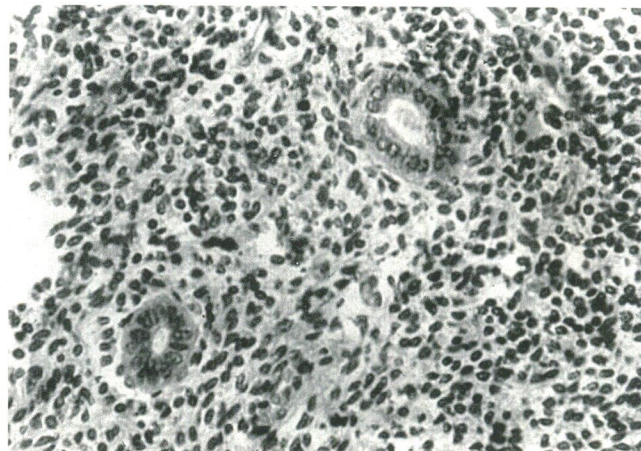


Figura 2 – Fotomicrografia de atrofia simples, mostrando glândulas tubulares revestidas por epitélio cúbico baixo, em meio a abundante estroma denso HE: ($\pm 400 \times$)

DISCUSSÃO

Diversos autores referem haver maior atividade endometrial em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno^{8,16}. Mais que isso, relataram-se numerosos casos de câncer de endométrio nesse grupo de enfermas^{10,11,14,16}.

Essa atividade seria decorrente da ação do tamoxifeno nos diversos tecidos, ora agonista estrogênico^{4,17}, ora antagonista¹⁷.

A preocupação com a possível relação do tamoxifeno com o desenvolvimento de neoplasias malignas endometriais surgiu após o primeiro relato de Killakey et al.¹⁴, sendo reforçado pelo trabalho de Fornander et al.¹¹, entre outros.

Fornander et al.¹¹ verificaram 13 casos de câncer de endométrio entre 931 pacientes tratadas com tamoxifeno e apenas 2 casos em 915 mulheres do grupo controle. Deve-se criticar o fato de que esses autores utilizaram a dose de 40 mg por dia e não avaliaram a cavidade endometrial previamente.

Todavia, demonstrou-se maior atividade endometrial em pacientes com câncer de mama quando comparadas a mulheres menopáusicas assintomáticas¹⁸.

A avaliação do endométrio, antes da terapia com o fármaco, não foi realizada com frequência na literatura, e pode ser responsável por parte dos achados nesse grupo de pacientes. Alguns autores já assinalaram a importância da avaliação prévia ao tratamento⁸.

Nossos resultados demonstraram não haver qualquer aumento de atividade na mucosa uterina com o uso da droga, considerando-se o período estudado.

A ausência de atividade em nossa casuística, em mulheres avaliadas antes e durante o uso do fármaco, permite-nos afirmar que talvez não haja elevado o risco de afecções endometriais em usuárias de tamoxifeno, contrariando relatos anteriores^{8,11,16}.

Higa¹² assinalou haver baixa incidência de câncer de endométrio nessas pacientes.

De maior importância é o trabalho de Lahti et al.¹⁶ que encontraram maior atividade endometrial em pacientes usuárias de tamoxifeno, porém, maior incidência de câncer endometrial em pacientes do grupo-controle. Os autores referem haver maior alteração estromal que no epitélio endometrial dessas pacientes¹⁷.

Baum et al.² referem que há controvérsia no risco de câncer de endométrio com a utilização da droga.

Em estudo caso-controle sobre o uso do tamoxifeno, em pacientes com câncer de mama, Cook et al.⁷ não encontraram maior incidência de câncer de endométrio e ovário com dois anos de uso do fármaco.

O estudo experimental, realizado em ratas em estro permanente por Patriarca et al.¹⁹, verificou que o real papel do tamoxifeno na gênese do carcinoma do corpo uterino ainda não foi totalmente elucidado. Observaram que essa droga apresenta ação predominantemente antiestrogênica no endométrio desses animais, com eventual efeito estrogênico.

Ademais, Jordan¹³ refere que após meses ou anos de estimulação uterina, as pacientes apresentam útero inativo e refratário aos estrogênios.

Nossa casuística confirmou esses dados, acrescentando que se partiu de pacientes com avaliação endometrial prévia.

A utilização da histeroscopia como método de avaliação para essas pacientes nos pareceu adequado. Outrossim, possibilitou a retirada de material para biópsia de forma dirigida, localizando áreas suspeitas.

O endométrio de mulheres pós-menopáusicas pode possuir atividade focal na qual o tamoxifeno poderia exercer maior ação. Assim, a histeroscopia é método de escolha para guiar a biópsia endometrial¹⁵.

As imagens histeroscópicas obtidas demonstraram a presença de numerosas vesículas disseminadas na maior parte das pacientes usuárias do fármaco.

Essas formações vesiculares, que aparentemente sugeriam atividade endometrial, não apresentaram correspondência com o estudo anátomo-patológico. Deve-se ressaltar que essas diminutas formações císticas podem representar achados ultra-sonográficos de alterações de estroma descritos por diversos autores^{3,5}, e que efetivamente correspondem à atrofia cística do endométrio.

Dessa forma, a atividade do tamoxifeno no endométrio e sua eventual carcinogênese ainda não estão claramente determinadas²⁰.

Deve-se assinalar que a total ausência de atividade endometrial em nossa casuística poderia ter sido decor-

rente do período de utilização da droga. Entretanto, Cohen et al.⁶ não demonstraram diferença significativa da incidência de lesões endometriais comparando usuárias por 6 a 24, 24 a 48 meses e acima de 48 meses, apesar de haver tendência nesse sentido.

CONCLUSÃO

Não se observou maior atividade endometrial em mulheres com câncer de mama em uso de tamoxifeno. Indubitavelmente, esse grupo de mulheres apresenta maior atividade da mucosa prévia ao uso do fármaco.

Assim, enquanto houver dúvidas na literatura acerca da importância desse fármaco, na gênese de afecções endometriais, é prudente manter a avaliação endometrial nesse grupo de pacientes. Todavia, em nossa opinião, essa avaliação deve iniciar previamente à utilização do fármaco.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Dr. João Norberto Stavale, Prof. Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela primorosa análise histopatológica de nosso material.

Agradecemos ao Prof. Neil Ferreira Novo, da disciplina de Bioestatística da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela análise estatística dos nossos dados.

Período CURTO.

Prof. 25/3/92

KEYWORDS

Breast cancer;
Hysteroscopy;
Tamoxifen;
Endometrium;
Menopause.

ABSTRACT

HYSTEROSCOPICAL EVALUATION OF THE ENDOMETRIUM OF POST-MENOPAUSIC PATIENTS WITH BREAST CANCER BEFORE AND AFTER TAMOXIFEN USE

Objective: to study by hysteroscopy and histopathology the influence of tamoxifen on the proliferative endometrial activity of post-menopausal women with previous breast cancer. Method: 46 patients, 20 of them were using tamoxifen for a medium length of time of 12 months were studied prospectively. Hysteroscopy with endometrial biopsy was performed before and after the use of the drug. Results: the rates of endometrial activity before and after the hormonal therapy were the same, that is, 10%. Conclusion: the hormonal therapy with tamoxifen did not increase the endometrial proliferative activity of post menopausal patients with breast cancer. The most common hysteroscopic finding was numerous vesicles disseminated throughout the uterine cavity, probably due to atrophy of the endometrium.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARAKAT RR. Tamoxifen and endometrial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1996; 39: 629-40.
2. BAUM M, ODLING-SMEE W, HOUGHTON J, RILEY D, TAYLOR H. Endometrial cancer during tamoxifen treatment. Cancer research campaign breast cancer trials group. Lancet 1994; 343: 1291.
3. BE SE T, KÊSEBAY D, DEMIRKIRAN F, ARVAS M, BE SE N, MANDEL N. Ultrasonographic appearance of endometrium in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 67: 157-62.
4. BISSETT D, DAVIS JÁ, GEORGE WD. Gynaecological monitoring during tamoxifen therapy. Lancet 1994; 344: 1244.
5. CECCHINI S, CIATTO S, BONARDI R et al. Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen. Gynecol Oncol 1996; 60: 409-11.
6. COHEN I, ALTARAS MM, SHAPIRA J et al. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. Int J Gynecol Pathol 1996; 15: 152-7.
7. COOK LS, WEISS NS, SCHWARTZ SM et al. Population-based study of tamoxifen therapy and subsequent ovarian, endometrial, and breast cancers. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1359-64.
8. CORLEY D, ROWE J, CURTIS MT, HOGAN WM, NOUMOFF JS, LIVOLSI VA. Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. Obstet Gynecol 1992; 79: 111-6.
9. FERENCZY A. Anatomy and histology of uterine corpus. In: Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag. 1994; 327-66.
10. FISHER B, COSTANTINO JP, REDMOND CK, FISHER ER, WICKERHAM DL, CRONIN WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 527-37.
11. FORNANDER T, CEDERMARK B, MATTSSON A. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. Lancet 1989; 21: 117-20.
12. HIGA GM. Tamoxine: 25-year perspective. Am J Hosp Pharm 1994; 51: 400-3.
13. JORDAN VC. The role of tamoxifen in the treatment and prevention of breast cancer. Curr Probl Cancer 1992; 16: 129-76.
14. KILLAKEEY MA, HAKES TB, PIERCE VK. Endometrial adenocarcinoma on breast cancer patients receiving antiestrogens. Cancer Treat Res 1985; 69: 237-8.
15. LABASTIDA R. Tratado y atlas de histeroscopia. Barcelona: Salvat. 1990; 230.
16. LAHTI E, BLANCO G, KAUPPILA A, APAJA-SARKKINEN M, TASKINEN PJ, LAATIKAINEN T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. Obstet Gynecol 1993; 81: 660-4.
17. LAHTI E, VUOPALA S, KAUPPILA A, BLANCO G, RUOKONEN A, LAATIKAINEN T. Maturation of vaginal and endometrial epithelium in postmenopausal breast cancer patients receiving long-term tamoxifen. Gynecol Oncol 1994; 55: 410-4.
18. NAZÁRIO ACP, RODRIGUES DE LIMA G, ALVES AC, NOVO NF. Histological study of the endometrium in menopausal women with breast carcinoma. Rev Paul Med 1992; 110: 218-21.
19. PATRIARCA MT, SIMÕES RD, SMANIOTTO S et al. Morphological action of tamoxifen in the endometrium of persistent estrous rats. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75: 707-10.
20. POWLES TJ, HICKISH T. Tamoxifen therapy and carcinogenic risk. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1343-5.

Endereço para correspondência:

Manoel A. G. Gonçalves
Rua Ulisses Cabral, 566
91330-520 – Porto Alegre, RS