

# Incidência de patologias endometriais em mulheres na pré-menopausa em uso de tamoxifeno como terapia adjuvante no câncer de mama: revisão da literatura

<sup>1</sup> Vinícius de Queiroz Aguiar  

<sup>1</sup> Lucas de Souza Gonzaga 

<sup>1</sup> Júlia Buzzato Rainer 

<sup>1</sup> Rodrigo Santos Bastos 

<sup>1</sup> Thales Victor Figueiredo Brito 

<sup>2</sup> Lara Danielle Nowak 

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina. Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA, Volta Redonda, RJ.

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina. Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA, Volta Redonda, RJ.

## RESUMO

O câncer (CA) de mama é a neoplasia mais diagnosticada em todo o mundo. No Brasil, a maioria dos casos ocorre em mulheres na pós-menopausa, todavia, até 20% dos diagnósticos são realizados em pacientes menores de 45 anos. A utilização de tamoxifeno como terapia adjuvante no CA de mama é associada ao aumento do risco de CA de endométrio e de outras patologias endometriais em mulheres na pós-menopausa. Em pacientes na pré-menopausa, tal relação permanece incerta. O objetivo do estudo foi analisar a incidência e a prevalência de patologias endometriais em mulheres em uso de tamoxifeno como terapia adjuvante ao CA de mama na pré-menopausa. Trata-se de uma revisão de literatura realizada com artigos selecionados das plataformas MEDLINE (PubMed), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane) e Scopus (Elsevier), publicados até março de 2023. O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia não indica o rastreamento de patologias endometriais em pacientes em uso de tamoxifeno na pré-menopausa, baseado em estudos publicados no final do século passado e início do século XXI. Tais artigos não encontraram a relação nas pacientes na pré-menopausa, porém, as pesquisas foram realizadas com pequeno percentual de mulheres na pré-menopausa e baseadas em pacientes hospitalizadas. Em estudos publicados nos últimos cinco anos, o uso de tamoxifeno em mulheres com CA de mama na pré-menopausa foi associado a elevação do risco de desenvolvimento de CA de endométrio, pólipos e hiperplasia endometrial. Dessa maneira, com o crescimento dos diagnósticos de CA de mama em mulheres mais jovens e com o conseqüente aumento do uso de tamoxifeno em pacientes na pré-menopausa, há a necessidade de realizar a investigação de patologias endometriais em mulheres com CA de mama na pré-menopausa em uso de tamoxifeno como terapia adjuvante.

**Palavras-chave:** Câncer de Mama. Neoplasias do Endométrio. Tamoxifeno. Pré-Menopausa. Doenças Uterinas.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer (CA) de mama é a neoplasia mais diagnosticada em todo o mundo, excetuando-se o CA de pele não melanoma, com cerca de 11,7% de todos os casos. (SUNG et al., 2021) Há um rápido crescimento da taxa de incidência em países em desenvolvimento na América do Sul e África e em países desenvolvidos na Ásia, como Japão e Coreia do Sul. (SUNG et al., 2021) O tamoxifeno, um modulador não esteroidal seletivo do receptor de estrogênio, é utilizado no tratamento adjuvante para CA de mama receptor de estrogênio positivo em mulheres na pré-menopausa e, em alguns casos, na pós-menopausa. Ademais, é utilizado como quimio prevenção em pacientes com risco aumentado para desenvolvimento de CA de mama. (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), 2015)

O uso do tamoxifeno como terapia adjuvante é efetivo em reduzir a recorrência e aumentar a sobrevida de pacientes com CA de mama receptor de estrogênio (RE) positivo. (DAVIES et al., 2013) No Brasil, estudos apontam que até 20% dos casos de CA mama são diagnosticados em pacientes menores de 45 anos de idade. (ORLANDINI et al., 2021) O crescente número de casos em pacientes mais jovens resultou no aumento do uso de tamoxifeno, dessa forma, a vigilância de patologias endometriais em tais pacientes é uma questão importante. (LEE; PIAO; JEON, 2020)

O aumento do risco de CA de endométrio e de patologias uterinas já foi relacionado ao uso de tamoxifeno em diversos estudos, todavia, o grupo de risco é limitado a mulheres na pós-menopausa. (RUTQVIST; JOHANSSON, 2007) Em geral, a terapia hormonal adjuvante com tamoxifeno é utilizada em mulheres na pré-menopausa com CA de mama, porém, permanece incerto se o uso de tal medicação na pré-menopausa é associado a elevação do risco de patologias uterinas. Dessa forma, o objetivo do estudo foi investigar a associação do uso de tamoxifeno com o risco de desenvolvimento de CA de endométrio e outras doenças uterinas em mulheres na pré-menopausa com CA de mama.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, com artigos publicados até março de 2023, conduzida nas seguintes bases de dados: MEDLINE (PubMed), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane) e Scopus (Elsevier).

As palavras-chave utilizadas foram: câncer de mama, tamoxifeno, câncer endometrial, pré menopausa, doenças uterinas, hiperplasia endometrial, câncer uterino. Os critérios de inclusão foram estudos de coorte retrospectivos ou prospectivos, estudos transversais, ensaios clínicos randomizados, que envolviam mulheres na pré-menopausa com CA de mama em uso de tamoxifeno como terapia adjuvante e possuíam como desfechos a prevalência de CA endometrial, pólipos endometriais, hiperplasia endometrial e outras patologias uterinas. Ademais, foram incluídos apenas estudos em inglês, português ou espanhol e que possuíam livre acesso.

Foram excluídos os estudos de relato ou série de casos, revisão sistemática com ou sem metanálise e revisão integrativa, estudos que utilizavam o tamoxifeno como forma de prevenção ao desenvolvimento do câncer de mama, estudos que não incluíam mulheres na pré-menopausa ou envolviam pacientes menores do que 18 anos de idade.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A população, desenho do estudo e os desfechos de interesse dos oito estudos incluídos na pesquisa estão dispostos na tabela 1. Entre os oito artigos incluídos na pesquisa, metade eram estudos transversais e a maioria envolvia a população asiática (n = 4).

Os pólipos endometriais são a patologia endometrial mais associadas ao uso de tamoxifeno em pacientes na pós-menopausa (RUNOWICZ et al. 2011). Por outro lado, a prevalência de tal patologia nas pacientes na pré-menopausa em uso de tamoxifeno parece ser semelhante a ocorrência na população sem o uso da droga. Um estudo de coorte retrospectivo estadunidense (MCGONIGLE et al., 1996) demonstrou que a prevalência de polipose endometrial era de 7% nessa população e não era estatisticamente diferente nas pacientes pré-menopausa sem uso de tamoxifeno. Por outro lado, estudos mais recentes encontraram uma prevalência de cerca de 42% na população asiática, com a taxa de incidência de 20,1 casos a cada 1000 pessoas por ano em pacientes com tamoxifeno comparado com 5,5 casos a cada 1000 pessoas por ano nas não usuárias dessa droga. (JEON et al., 2017; LEE; PIAO; JEON, 2020; RYU et al., 2022)

**Tabela 1** – Características e resultados dos estudos

Autor (Ano)	País	Desenho do estudo	Nº Pacientes na pré-menopausa sem uso de Tamoxifeno	Nº Pacientes na pré-menopausa com uso de Tamoxifeno	Nº Casos de câncer de endométrio total (sem TMX/com TMX)	Nº Casos de polipose endometrial total (sem TMX/com TMX)	Nº Casos de hiperplasia endometrial total (sem TMX/com TMX)
Cheng et al (1997)	China	Estudo Transversal	25	34	0	9 (3/6)	2(0/2)
Jeon et al. (2017)	Coreia do Sul	Estudo Transversal	0	120	1	50	2
Kim et al. (2008)	Coreia do Sul	Estudo Transversal	0	155	0	6(0/6)	1(0/1)
Lee et al. (2020)	Coreia do Sul	Estudo Transversal	0	284	5(0/5)	114(0/114)	7(0/7)
McGonigle et al. (1996)	Estados Unidos	Estudo de Coorte Retrospectivo	54	15	2(2/0)	9(2/7)	1(1/0)
Prevedourakis et al. (2000)	Grécia	Estudo Transversal	0	22	0	2(0/2)	6(0/6)
Ryu et al. (2022)	Coreia do Sul	Estudo de Coorte Retrospectivo	43683	34637	426(119/307)	4308(1426/2882)	103(32/71)
Swerdlow et al. (2005)	Reino Unido	Estudo de Caso Controle	130	193	102(33/69)	0	0

Legenda: TMX – Tamoxifeno; N° - Número.

Fonte: Elaborada pelos autores com base em Cheng, 1997, Jeon, 2017, Kim, 2008, Lee, 2020, McGonigle, 1996, Prevedourakis, 1996, Ryu, 2022, Swerdlow, 2005.

Pacientes na pós-menopausa em uso de tamoxifeno apresentam um risco elevado para hiperplasia endometrial, com prevalência de 12% e taxa de incidência de 3,63 casos por 1000 mulheres (RUNOWICZ et al., 2011). Por outro lado, a taxa de ocorrência dessa condição na pré-menopausa ainda é incerta e representa um cenário desafiador nas mulheres com desejo reprodutivo. Nos estudos, a prevalência de hiperplasia endometrial apresentou grande variação, de 0,6% a 27,3%, com a maior prevalência encontrada em um estudo grego com apenas 22 pacientes. (PREVEDOURAKIS et al., 2000)

RYU, et al. obtiveram uma taxa de incidência maior nas pacientes na pré-menopausa em uso de tamoxifeno do que nas mulheres sem uso, com 13,5 casos contra 2,1 casos a cada 1000 pessoas por ano.

O aumento do risco para CA de endométrio em pacientes na pré-menopausa ainda é incerto, entretanto, a elevação em mulheres na pós-menopausa é embasada por dados de ensaios clínicos randomizados. (FISHER et al. 2005) Dois estudos apresentaram aumento do risco para CA de endométrio em usuárias de tamoxifeno, tanto na pós quanto na pré-menopausa. (SWERDLOW; JONES, 2005; RYU et al. 2022). No estudo de RYU et al., o uso de tamoxifeno foi associado a um risco 4 vezes maior de desenvolvimento de CA de endométrio, mesmo após o controle e análise de diversos fatores de confusão, como idade, comorbidades e uso de outras medicações.

O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) estabelece que mulheres na pré-menopausa tratadas com tamoxifeno não apresentam risco aumentado para CA uterino e não recomendam investigação além da rotina ginecológica usual. (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON GYNECOLOGIC PRACTICE, 2006) A recomendação é baseada em estudos que não apresentaram associação entre o CA de endométrio e o uso de tamoxifeno em tal população, porém, grande parte desses estudos foram realizados na década de 1990, possuíam um pequeno número de pacientes na pré-menopausa, foram baseados em pacientes hospitalizadas e englobavam apenas a população ocidental. (CHENG et al., 1997; MCGONIGLE et al., 1996; SWERDLOW; JONES, 2005)

Estudos publicados nos últimos cinco anos apontam que há uma relação entre tal droga e o aumento do risco de CA de endométrio, pólipos e hiperplasia endometrial em mulheres na pré-menopausa. (JEON et al., 2017; LEE; PIAO; JEON, 2020; RYU et al., 2022) Tais achados podem indicar uma necessidade de considerar o risco de desenvolvimento dessas patologias na avaliação de pacientes em uso de tamoxifeno, independente do estado menstrual, visto que, mesmo que benignas, tais patologias levam a custos médicos adicionais e procedimentos invasivos. (JEON et al. 2017) As evidências mais recentes são provenientes da população asiática, na qual o pico de incidência de CA de mama ocorre em uma idade mais precoce do que na população ocidental, o que pode sugerir um maior percentual de usuárias de tamoxifeno na pré-menopausa em tal população. (KANG et al. 2020)

A maior parte dos casos de CA de mama é diagnosticada em mulheres na pós-menopausa na população brasileira, todavia, até 20% dos casos ocorrem em pacientes menores de 45 anos de idade, representando uma parcela importante que poderia utilizar o tamoxifeno ainda na pré-menopausa. (ORLANDINI et al. 2021) No Brasil, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) segue a recomendação da ACOG e recomenda a realização da propedêutica apenas em usuárias de tamoxifeno na pré-menopausa que estejam sintomáticas. (YOSHIDA et al. 2020).

## 4 CONCLUSÕES

O uso de tamoxifeno em mulheres com CA de mama na pré-menopausa foi associado, nos estudos publicados nos últimos cinco anos, a elevação do risco de desenvolvimento de CA de endométrio, pólipos e hiperplasia endometrial. A taxa de incidência de tais patologias endometriais foi maior e estatisticamente significativa do que na população sem uso da droga. O crescimento dos diagnósticos de CA de mama em mulheres mais jovens, com consequente aumento do uso de tamoxifeno em pacientes na pré-menopausa, ressalta a importância de investigação de patologias endometriais em mulheres com CA de mama na pré-menopausa em uso de tamoxifeno como terapia adjuvante.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON GYNECOLOGIC PRACTICE. ACOG committee opinion. No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. **Obstetrics & Gynecology**, v. 123, n. 6, p. 1394-7, 2014.

CHENG, W.-F. et al. Comparison of Endometrial Changes among Symptomatic Tamoxifen-Treated and Nontreated Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer Patients. **Gynecologic Oncology**, v. 66, n. 2, p. 233-237, ago. 1997.

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, n. 9869, p. 805-816, 2013.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. **Lancet**, v. 386, n. 10001, p. 1353-1361, 3 out. 2015.

FISHER, B. et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 22, p. 1652-1662, 2005.

JEON, S. J. et al. Endometrial polyp surveillance in premenopausal breast cancer patients using tamoxifen. **Obstetrics & Gynecology Science**, v. 60, n. 1, p. 26, 2017.

KANG, S. Y. et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer in young women aged 35 years and younger. **Annals of Surgical Oncology**, v. 27, n. 2, p. 459-467, 2020.

KIM, H. S.; JEON, Y. T.; KIM, Y. B. The effect of adjuvant hormonal therapy on the endometrium and ovary of breast cancer patients. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 19, n. 4, p. 256, 2008.

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, 2020.

MCGONIGLE, K. F. et al. Histopathologic effects of tamoxifen on the uterine epithelium of breast cancer patients: analysis by menopausal status. **Cancer Letters**, v. 101, n. 1, p. 59-66, mar. 1996.

ORLANDINI, L. F. et al. Epidemiological Analyses Reveal a High Incidence of Breast Cancer in Young Women in Brazil. **JCO Global Oncology**, n. 7, p. 81-88, dez. 2021.

PREVEDOURAKIS, C. et al. Endometrial abnormalities in breast cancer patients with tamoxifen therapy: ENDOMETRIAL ABNORMALITIES AND TAMOXIFEN. **Gynaecological Endoscopy**, v. 9, n. 1, p. 23-26, fev. 2000.

RUNOWICZ, C. D. et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 205, n. 6, p. 535, 2011.

RUTQVIST, L. E.; JOHANSSON, H. Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among postmenopausal patients with early stage breast cancer. **Acta Oncologica**, v. 46, n. 2, p. 133-145, jan. 2007.

RYU, K. J. et al. Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 11, p. e2243951, 28 nov. 2022.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

SWERDLOW, A. J.; JONES, M. E. Tamoxifen Treatment for Breast Cancer and Risk of Endometrial Cancer: A Case-Control Study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 5, p. 375–384, 2 mar. 2005.

YOSHIDA, A.; SARIAN, L. O.; ANDRADE, L. A. Hiperplasia endometrial e câncer do endométrio. **FEMINI-NA**, v.48, n.1, p.12-19, 2020.