

O valor da ultra-sonografia na avaliação das alterações endometriais em pacientes portadoras de câncer de mama e tratadas com tamoxifeno

Ayrton Roberto Pastore*

O tamoxifeno é usado na terapêutica coadjuvante das mulheres portadoras de câncer de mama. Nessas pacientes, embora apresente risco/benefício positivo, pode causar efeitos secundários no endométrio, com aumento do risco para doenças malignas⁽¹⁾.

Desse modo, a primeira pergunta a ser feita é: “O tamoxifeno aumenta a incidência de anormalidades endometriais?”

A literatura apresenta dois trabalhos realizados por meio de metanálise com esse objetivo^(2,3). Ambos mostraram que o uso prolongado do tamoxifeno nas pacientes com câncer de mama está associado a uma incidência maior de doenças uterinas: o estudo de Tabor et al.⁽²⁾ e o de Cohen⁽³⁾ — 48 trabalhos e 106 trabalhos, respectivamente. O primeiro mostrou 330 mulheres com câncer endometrial e outras 3.483 sem câncer.

O tamoxifeno pode levar a alterações histológicas variadas do endométrio, que incluem: atrofia cística, pólipos endometriais, hiperplasia, hiperplasia atípica, adenocarcinoma endometrial, sendo descritos, também, sarcoma^(4,5) e carcinoma uterino seroso⁽⁶⁾ em pólipos pre-existente. O aumento do risco para câncer endometrial desenvolvido em pólipos é estimado entre 2,5% e 10%⁽⁵⁾, embora para outros autores seja um pouco menor⁽¹⁾. Carcinoma endometrial na forma agressiva⁽⁷⁾ e metástase uterina de carcinoma ductal infiltrativo da mama⁽⁸⁾ também têm sido descritos.

Outros autores não encontraram alterações na espessura endometrial^(9,10) ou aumento das taxas de pólipos^(11,12) e hiperplasias^(12,13). A taxa de endométrio ativo antes e após terapia com tamoxifeno tem sido estimada em 10%⁽¹¹⁾. Efeito estrogênico no endométrio foi obser-

vado em uma minoria de pacientes, sem o desenvolvimento de hiperplasia ou malignidade⁽¹⁴⁾.

A segunda pergunta é: “O rastreamento ultra-sonográfico das pacientes assintomáticas é obrigatório?”

Para responder a essa pergunta precisamos nos inteirar do valor de corte da espessura endometrial (EE) considerada ideal para o rastreamento das doenças endometriais nas mulheres menopausadas. Quanto maior o valor de corte da EE, menor será a sua sensibilidade (maior número de casos falso-negativos) e maior a sua especificidade (menor número de casos falso-positivos).

No Ambulatório de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo considera-se EE normal ≤ 4 mm nas pacientes menopausadas. O mesmo valor é utilizado no Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo⁽¹¹⁾.

No Reino Unido, por meio de um questionário, 23,6% dos médicos consideraram normal a EE ≤ 4 mm e 47,8%, a EE ≤ 5 mm⁽¹⁵⁾. Garuti et al.⁽¹⁶⁾ têm utilizado EE ≤ 4 mm no acompanhamento dessas pacientes, com resultados seguros sem aumentar o número de histeroscopias, salientando que 2,7% das pacientes apresentam atipias endometriais antes do início da terapia com tamoxifeno. Portanto, é indispensável a realização da ultra-sonografia antes de iniciar o tratamento, bem como tratar toda e qualquer doença uterina pré-existente⁽¹⁶⁾. A ultra-sonografia transvaginal (USTV) é útil no rastreamento das doenças endometriais nas pacientes assintomáticas com EE > 4 mm⁽¹⁷⁾, embora o rastreamento nessas pacientes não seja universalmente aceito, devido ao grande número de casos falso-positivos⁽¹⁾. Valor de corte de 15 mm para a EE tem sido proposto para as pacientes com tamoxifeno, para elevação da especificidade (87,2%), apesar da baixa sensibilidade (37,9%)⁽¹⁸⁾. A USTV parece ser insuficiente no rastreamento das

* Professor Livre-Docente, Médico Assistente do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InRad/HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil. E-mail: arpastore@ajato.com.br

alterações endometriais⁽¹⁹⁾, de forma especial as hiperplasias em pacientes com tamoxifeno⁽⁹⁾. A associação da USTV com a histerossonografia (HSG)^(20,21) e o Doppler colorido⁽²²⁾ pode ser empregada com o objetivo de melhorar a especificidade do método e diminuir o número de intervenções desnecessárias. Entretanto, as taxas de insucesso são elevadas devido a estenose do canal cervical (39,3%) ou intolerância por parte da paciente (6%)⁽²³⁾. A HSG apresentou sensibilidade de 85,7%, especificidade de 83,3%, valor preditivo positivo de 93,7% e valor preditivo negativo de 66%, para diferenciar endométrio normal e patológico, valores menores quando comparados com a histeroscopia, que apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 94,1%, valor preditivo positivo de 97,8% e valor preditivo negativo de 100%⁽²³⁾. A HSG melhora a sensibilidade para o diagnóstico dos pólipos endometriais, quando comparada com a biópsia endometrial^(21,24). Nas pacientes com sangramento pós-menopausa com tamoxifeno, o valor de corte da EE ≤ 5 mm mostrou sensibilidade de 97% e especificidade de 35%, e o valor de corte mais elevado (≤ 10 mm) não aumentou a acurácia total no diagnóstico de comprometimento patológico endometrial⁽²⁵⁾.

A histeroscopia estaria indicada nas seguintes situações, segundo Garuti et al.⁽¹⁶⁾: a) EE > 4 mm^(16,17); b) aumento de pelo menos 50% da EE medida pela histeroscopia; c) metrorragia; d) achados prévios de hiperplasia endometrial.

Nas pacientes assintomáticas que utilizam tamoxifeno tem sido proposta investigação minuciosa do endométrio por meio de citologia endometrial^(26,27) e histeroscopia com biópsia dirigida^(9,28). A histeroscopia parece ser mais acurada na detecção de pólipos, hiperplasia e neoplasias^(17,28), de modo que muitos postulam que as pacientes assintomáticas tratadas com tamoxifeno devem ser avaliadas como pacientes sintomáticas⁽¹⁷⁾.

O sangramento pós-menopausal nas pacientes tratadas com tamoxifeno aumenta o risco de doenças endometriais^(29,30).

Outros aspectos a serem considerados quanto à EE e ao uso de tamoxifeno são: a) a duração do tratamento parece não influir na gravidade das lesões⁽¹⁷⁾; b) a EE aumenta com a duração do tratamento, numa taxa de 0,75 mm/ano, com EE média de 12 mm (6–21 mm) após cinco anos, e diminui numa taxa de 1,27 mm/ano⁽³¹⁾.

Aumento secundário maior que 50% na EE medido pela USTV em mulheres menopausadas tratadas com

tamoxifeno está associado com altas taxas de doenças endometriais, incluindo câncer endometrial⁽³²⁾.

Futuros trabalhos devem visar às diferentes etiologias dos carcinomas endometriais associados ao uso do tamoxifeno e ao desenvolvimento de novos seletivos receptores moduladores do estrogênio (SERM)⁽³³⁾.

As pacientes com câncer de mama apresentam predisposição para desenvolver doenças endometriais⁽³⁴⁾. Indiscutíveis são a importância do terreno genético e a predisposição da paciente em desenvolver doenças como o câncer.

Referências

1. Machado F, Rodríguez JR, León JP, Rodríguez JR, Parrilla JJ, Abad L. Tamoxifen and endometrial cancer. Is screening necessary? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26:257–265.
2. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002;99:663–670.
3. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004;94:256–266.
4. Sesti F, Patrizi L, Ermini B, Palmieri G, Orlandi A, Piccione E. High-grade endometrial stromal sarcoma after tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60:117–120.
5. Mbatogo BA, Le Bouëdec G, Michy T, Bourdel N, Fouilloux G, Dauplat J. Endometrial cancers arising in polyps associated with tamoxifen use. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:975–979.
6. McCluggage WG, Sumathi VP, McManus DT. Uterine serous carcinoma and endometrial intraepithelial carcinoma arising in endometrial polyps: report of 5 cases, including 2 associated with tamoxifen therapy. *Hum Pathol* 2003;34:939–943.
7. Renard F, Vosse M, Scagnol I, Verhest A. Aggressive endometrial carcinoma in a breast cancer patient treated with tamoxifen with normal transvaginal ultrasonography. Case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:25–28.
8. Meydanli MM, Karadag N, Ataoglu O, Kafkasli A. Uterine metastasis from infiltrating ductal carcinoma of breast in a patient receiving tamoxifen. *Breast* 2002;11:353–356.
9. Gardner FJ, Konje JC, Brown L, et al. Uterine surveillance of asymptomatic postmenopausal women taking tamoxifen. *Climacteric* 1998;1:180–187.
10. Salazar EL, Paredes A, Calzada L. Endometrial thickness of postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:312–316.
11. Gonçalves MAG, Gonçalves WJ, Matias MM, Nazário ACP, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Hysteroscopic evaluation of the endometrium of post-menopausal patients with breast cancer before and after tamoxifen use. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 66:273–279.
12. Juneja M, Jose R, Kekre AN, Viswanathan F, Seshadri L. Tamoxifen-induced endometrial changes in postmenopausal women with breast carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76:279–284.
13. McGonigle KF, Smith DD, Marx HF, et al. Uterine effects of tamoxifen: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16: 814–820.
14. Leslie KK, Walter SA, Torkko K, Stephens JK, Thompson C, Singh M. Effect of tamoxifen on endometrial histology, hormone receptors, and cervical cytology: a prospective study

- with follow-up. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007;15:284–293.
15. Brockbank EC, Ghaem-Maghani S, Bridges JE. The gynaecological management of women on tamoxifen: a national questionnaire survey. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:675–679.
 16. Garuti G, Grossi F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Pre-treatment and prospective assessment of endometrium in menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132:101–106.
 17. Le Donne M, Lentini M, De Meo L, Benedetto V, Mesiti M. Uterine pathologies in patients undergoing tamoxifen therapy for breast cancer: ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:623–626.
 18. Markovitch O, Tepper R, Fishman A, Shapira J, Aviram R, Cohen I. The value of transvaginal ultrasonography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 2004;95:456–462.
 19. Fung MF, Reid A, Faught W, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003;91:154–159.
 20. Fong K, Causer P, Atri M, Lytwyn A, Kung R. Transvaginal US and hysterosonography in postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen: correlation with hysteroscopy and pathologic study. *RadioGraphics* 2003;23:137–150.
 21. Hann LE, Kim CM, Gonen M, Barakat R, Choi PH, Bach AM. Sonohysterography compared with endometrial biopsy for evaluation of the endometrium in tamoxifen-treated women. *J Ultrasound Med* 2003;22:1173–1179.
 22. Alcázar JL, Castillo G, Mínguez JA, Galán MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:583–588.
 23. Garuti G, Cellani F, Grossi F, Colonnelli M, Centinaio G, Luerti M. Saline infusion sonography and office hysteroscopy to assess endometrial morbidity associated with tamoxifen intake. *Gynecol Oncol* 2002;86:323–329.
 24. Develioglu OH, Omak M, Bilgin T, Esmer A, Tüfekçi M. The endometrium in asymptomatic breast cancer patients on tamoxifen: value of transvaginal ultrasonography with saline infusion and Doppler flow. *Gynecol Oncol* 2004;93:328–335.
 25. Weaver J, McHugo JM, Clark TJ. Accuracy of transvaginal ultrasound in diagnosing endometrial pathology in women with post-menopausal bleeding on tamoxifen. *Br J Radiol* 2005;78:394–397.
 26. Labi FL, Meggiorini ML, Nusiner MP, et al. Cytologic endometrial surveillance in tamoxifen-treated women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:537–539.
 27. Mathelin C, Youssef C, Annane K, Brettes JP, Bellocq JP, Walter P. Endometrial brush cytology in the surveillance of post-menopausal patients under tamoxifen: a prospective longitudinal study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132:126–128.
 28. Giorda G, Crivellari D, Veronesi A, et al. Comparison of ultrasonography, hysteroscopy, and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:975–980.
 29. Mossa B, Marziani R, Hannuna K, Iuele T, Melluso J, Napolitano C. Antiestrogenic therapy in breast cancer and endometrial modifications. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:99–102.
 30. Machtinger R, Korach J, Padoa A, et al. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:325–328.
 31. Fishman M, Boda M, Sheiner E, Rotmensch J, Abramowicz J. Changes in the sonographic appearance of the uterus after discontinuation of tamoxifen therapy. *J Ultrasound Med* 2006;25:469–473.
 32. Cohen I, Azaria R, Shapira J, Yigael D, Tepper R. Significance of secondary ultrasonographic endometrial thickening in postmenopausal tamoxifen-treated women. *Cancer* 2002;94:3101–3106.
 33. Singh MN, Stringfellow HF, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PL, Martin FL. Tamoxifen: important considerations of a multi-functional compound with organ-specific properties. *Cancer Treat Rev* 2007;33:91–100.
 34. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women. *Gynecol Oncol* 2005;98:63–67.