RMMG
Revista Médica de Minas Gerais

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação do endométrio em usuárias de tamoxifeno por câncer de mama: correlação entre achados ultrassonográficos, histeroscópicos e histológicos

Endometrial surveillance in tamoxifen treated women for breast cancer: correlation between ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings

Júnia Franco de Oliveira Neves*[1], Ana Paula Brum Miranda[1], Clécio Ênio Murta de Lucena[2]

RESUMO

Objetivo: durante o tratamento com tamoxifeno (TAM), a patologia endometrial mais frequente é o pólipo, e o risco relativo (RR) para câncer de endométrio é calculado em 2,3. Entretanto, não há indicação para rastreamento. Em paciente com sangramento uterino anormal (SUA), a propedêutica deve incluir histeroscopia com biópsia. Nosso objetivo foi estabelecer a correlação entre achados ao ultrassom (US) e histeroscopia com o diagnóstico anatomopatológico em mulheres com história de câncer de mama e uso de TAM. **Métodos:** trata-se de estudo retrospectivo, em que foram revisados prontuários de mulheres com câncer de mama e submetidas a histeroscopia por alteração endometrial ao US ou sangramento uterino anormal (n=30). Algumas pacientes foram convidadas a participar, avaliadas com US endovaginal e encaminhadas à histeroscopia ambulatorial se alterações (n=20). Apenas mulheres na pós-menopausa foram incluídas. Um grupo-controle foi formado por mulheres na pós-menopausa sem história de câncer de mama ou uso de TAM (n=47). **Resultados:** US mostrou boa sensibilidade (S) no grupo-caso (94,1%) e especificidade insatisfatória (15,2%) em relação ao resultado anatomopatológico final, com 63,6% de falsos positivos. Histeroscopia também apresentou alta sensibilidade (94,1%) e maior especificidade (72,7%). A porcentagem de falsos positivos foi 36,0%. O anatomopatológico alterado foi relacionado a maior idade (p=0,036). No grupo-controle, US também apresentou pior acurácia que a avaliação da cavidade pela histeroscopia. **Conclusão:** a correlação entre US, imagem histeroscópica e histologia nas mulheres em uso de TAM é ruim, especialmente nas assintomáticas. Apesar da maior acurácia da histeroscopia, também não deve ser usada como método de rastreamento.

Palavras-chave: Tamoxifeno; Endométrio; Ultrassonografia; Histeroscopia; Histologia.

[1] Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

[2] Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Henrique Vitor Leite

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor Correspondente:

Júnia Franco de Oliveira Neves

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

E-mail: nevesjfo@gmail.com

Conflito de Interesse:

Não há.

Comitê de ética:

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da UFMG, registrado na Plataforma Brasil com certificado nº 26397219.4.0000.5149.

Recebido em: 1 Setembro 2024.

Aprovado em: 9 Março 2025.

Data de Publicação: 15 Setembro 2025.

DOI: 10.5935/2238-3182.2025e35104

ABSTRACT

Objective: During Tamoxifen (TAM) use, the most frequent endometrial pathology is polyp and the calculated relative risk (RR) for endometrial cancer is 2,3. However, there is no current indication for screening. To patients with abnormal uterine bleeding (AUB), workup should include hysteroscopy with biopsy. The objective was to establish the correlation between echographic and hysteroscopic findings of the endometrium with histological diagnosis in women with a history of breast cancer and use of TAM. **Methods:** This is a retrospective study, in which medical records of women with breast cancer and TAM use who had undergone hysteroscopy due to endometrial alteration on ultrasonography (US) or AUB were reviewed (n=30). Some patients were recruited and evaluated with transvaginal ultrasound, referred to outpatient hysteroscopy if abnormalities (n=20). Only postmenopausal patients were included. A control group was formed with postmenopausal women without a history of breast cancer or TAM use (n=47). **Results:** US showed good sensitivity in the case group (94,1%) and very unsatisfactory specificity (15,2%) in relation to the final histological result, with 63,6% of false positives. Hysteroscopy also had high sensitivity (94,1%), but greater specificity (72,7%). The percentage of false positives was 36,0%. Abnormal anatomopathological findings were related to older age (p=0,036). In the control group, US was also less accurate compared to uterine cavity evaluation at hysteroscopy. **Conclusion:** The correlation between ultrasonography, hysteroscopic image and histology in women using TAM is poor, especially in asymptomatic ones. Although hysteroscopy is more accurate, it should not be used as a screening method either.

Keywords: Tamoxifen; Endometrium; Ultrasonography; Hysteroscopy; Histology.

Introdução

O câncer de mama feminino é o tipo mais frequente, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. No Brasil, para o triênio 2023 a 2025, são esperados 73.610 novos casos, correspondendo a 66,54 casos por 100.000 habitantes. O maior número de diagnósticos ocorre nas regiões metropolitanas e a doença é mais frequente nos países desenvolvidos, sugerindo uma relação com fatores socioeconômicos[1]. Como consequência de melhor sobrevida, essas mulheres necessitam manter o rastreamento de outras neoplasias, monitorar comorbidades e ser encorajadas a melhores hábitos de vida, incluindo evitar obesidade e alcoolismo.

A terapia hormonal é um dos pilares do tratamento do câncer de mama. Na pré-menopausa, o TAM é a droga de escolha nos tumores com receptor estrogênio positivo (RE), uma vez que os inibidores da aromatase (IA) não são capazes de inibir os ovários. Na pós menopausa, as drogas de escolha são os IA, como o anastrozol. Os efeitos colaterais do TAM são menos frequentes que com o anastrozol e incluem corrimento vaginal, SUA, tromboembolismo venoso, câncer endometrial e isquemia cerebrovascular[2,3]. O TAM é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM). A distribuição dos REα e REβ nos tecidos e a função de proteínas correguladoras explicam as diferenças no efeito dessa droga em órgãos específicos. Na mama, tem efeito antagonista ao estímulo proliferativo do estrogênio. Por outro lado, sua ação é agonista no endométrio, no metabolismo ósseo, sistema da coagulação e fígado (causa diminuição no colesterol total e lipoproteína de baixa densidade e aumento da apolipoprotína A-1)[4].

Um subprotocolo do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) avaliou a ocorrência de outros cânceres primários nas pacientes que receberam TAM *versus* placebo. O único estatisticamente significante foi o câncer de endométrio, com incidência de 1,6/1.000 mulheres/ano durante o período de acompanhamento e RR calculado de 2,3. A grande maioria dos casos ocorreu em mulheres com

mais de 50 anos. No grupo de mulheres de alto risco, com o uso de TAM para prevenção de câncer de mama, a incidência de câncer endometrial invasivo foi similar, com 2/1.000 mulheres/ano. O RR foi de 2,52, maior nas mulheres com 50 anos ou mais (RR 4,01) e menor nas mulheres com 49 anos ou menos (RR 1,21)[5]. A maior parte deles é do tipo endometrioide, mas os raros casos de tumores mullerianos malignos mistos (MMMT) e sarcomas são mais frequentes que na população geral[6,7].

Garuti et al. (2007)[8] encontraram 2,7% de atipia (hiperplasia atípica ou câncer de endométrio) em 146 pacientes antes do início do TAM, realizando histeroscopia quando endométrio ≥4 mm. Foram 36 (31,5%) novos diagnósticos durante o acompanhamento, sem atipia. A incidência de alterações endometriais antes do tratamento pode ser ainda maior, uma vez que a maioria dos estudos usa a espessura endometrial como rastreamento. Durante o uso de TAM, a doença endometrial mais frequente é o pólipo endometrial com incidência em torno de 20%, dependendo do critério usado para indicação de propedêutica invasiva[9]. A incidência de atipia é maior em mulheres com alterações, principalmente pólipos, antes do tratamento com TAM, mesmo que tenha sido realizada polipectomia. Berlière et al. (2000)[10] encontraram 11,7% de doença endometrial com atipia durante acompanhamento de até 5 anos, em contraste com 0,7% nos casos sem alterações na avaliação inicial. Outros fatores relacionados com diagnóstico de câncer de endométrio durante o tratamento de câncer de mama, além do uso de TAM, incluem história de terapia estrogênica isolada, idade, índice de massa corporal (IMC) >28 e, com menor importância, hipertensão arterial sistêmica (HAS)[11]. O *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) encontrou RR de 2,4, variando de 1,04 em mulheres <45 anos a 2,96 entre 55 e 69 anos, a maioria dos estudos com 5 anos de tratamento[12].

Rastreamento para câncer de endométrio é recomendado apenas em mulheres portadoras ou pertencentes a famílias com provável Câncer Colorretal Não Polipoide Hereditário (Síndrome de Lynch). Consenso Europeu para Diagnóstico, Tratamento e Seguimento do Câncer Endometrial sugere que, diante de fatores de risco, como estrogênio exógeno, menopausa tardia, nuliparidade, infertilidade ou ciclos anovulatórios, obesidade, diabetes *mellitus* (DM), HAS e uso de TAM, as pacientes sejam orientadas a relatar sangramento anormal. Na paciente pós-menopausa assintomática, com espessura endometrial >11 mm ou outras anormalidades, como heterogenicidade no US ou líquido na cavidade, a conduta deve ser individualizada. Para usuárias de TAM, o seguimento deve ser feito com consulta ginecológica e monitoramento de sintomas, principalmente SUA[13]. O *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) aconselha avaliar fatores de risco para indicar ou não propedêutica em casos de achado incidental de endométrio >4 mm. Em relação ao uso de TAM e câncer de útero, também sugere monitorar sintomas, sem definição de valor de corte para espessura endometrial como critério de propedêutica invasiva[14].

A maioria dos estudos que avaliaram a eficácia do rastreamento do câncer de endométrio nas usuárias de TAM foi realizada antes da ampla disponibilidade da histeroscopia, principalmente ambulatorial, padrão-ouro na propedêutica endometrial. Além disso, quando o maior número de pacientes em uso de TAM estava na pós menopausa. Continua necessário avaliar condutas, para melhores recomendações sobre acompanhamento de achados no ultrassom, pois o TAM é parte importante do tratamento do câncer de mama, podendo ser usado por 5 ou 10 anos.

Nosso objetivo foi estabelecer a correlação entre achados ultrassonográficos e histeroscópicos do estudo endometrial com manifestações clínicas e diagnóstico histopatológico em mulheres com câncer de mama e uso de TAM.

Métodos

Trata-se de estudo retrospectivo. Dados dos prontuários de mulheres que realizaram histeroscopia por alteração endometrial ao US ou SUA, com história de câncer de mama e uso de TAM, foram revistos. Algumas pacientes em tratamento atual ou prévio de câncer de mama e uso de TAM também foram convidadas a participar e avaliadas inicialmente com US. Considerando a probabilidade de qualquer alteração, benigna ou maligna, se endométrio ≥10 mm, o cálculo amostral foi de 62 pacientes[15].

Os critérios de inclusão foram tratamento atual ou prévio para câncer de mama com tamoxifeno; para as pacientes acompanhadas prospectivamente, assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido; disponibilidade dos dados dos US endovaginais, aparência da cavidade uterina na histeroscopia e histologia da biópsia endometrial. Foram critérios de exclusão quimioterapia em curso, uso atual de inibidor da aromatase e a impossibilidade de realizar US endovaginal.

Foram coletados dados dos prontuários de 41 pacientes submetidas a histeroscopia cirúrgica ou histeroscopia ambulatorial com biópsia (Bettocchi®, aspiração ou cureta de Novak) no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais de 01/01/2019 a 31/03/2023, com história de tratamento de câncer de mama e uso de TAM. Todos os casos foram referenciados por alterações no US ou SUA. Desse grupo, 37 casos foram finalizados, 30 na pós-menopausa.

Entre 01/03/2020 e 31/03/2023, mulheres em acompanhamento no serviço de mastologia do Hospital das Clínicas da UFMG, em uso de TAM, foram convidadas a participar do estudo e foi aplicado o termo de consentimento. Foram realizadas 83 avaliações de 77 pacientes; 6 mulheres foram reavaliadas após 12 meses de intervalo. Foram consideradas usuárias prévias de TAM quando o tempo da interrupção era maior que 6 meses do US. Exame físico e coleta de exame citopatológico do colo do útero foram realizados pela autora. O US foi feito no mesmo dia na maioria desses casos, com a mesma profissional, uma vez que não foi repetido em caso de exame recente. A medida da espessura endometrial foi realizada em plano sagital, no ponto mais largo, com a soma das camadas endometriais. A aparência do endométrio, homogênio ou heterogênio, e alterações como líquido na cavidade, imagem sugestiva de pólipo ou mioma submucoso, também foram descritas. O valor de corte para

indicação de histeroscopia nas pacientes assintomáticas foi endométrio ≥9 mm, um valor abaixo do qual o risco de câncer é próximo de zero na ausência de sintomas[15-17]. Pacientes com endométrio ≥9 mm, imagem intracavitária ou SUA foram encaminhadas para histeroscopia ambulatorial. Desse grupo, 24 casos foram finalizados, 20 pós-menopausa.

As histeroscopias ambulatoriais foram realizadas no Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da UFMG pela autora, usando aparelho Karl Storz com câmera de 2,9 mm, ângulo de 30° e solução salina como meio de distensão. Os exames foram iniciados com vaginoscopia, sem espéculo. Se necessária dilatação do colo, um espéculo e anestesia local com lidocaína 2% sem vasoconstritor foram utilizados. A aparência do endométrio foi descrita como atrófica, funcional (proliferativa, secretora ou menstrual), difusamente espessada ou sugestiva de hiperplasia, atrófica com espessamento focal, pólipo endometrial ou sugestiva de câncer. Foi considerada normal se atrófica ou funcional. Todos os outros achados foram considerados alterados[18]. Biópsia dirigida foi realizada em apenas dois casos, quando a pinça e tesoura semirrígidas de 5 mm, Bettocchi®, estavam disponíveis. Quando a aparência do endométrio era de atrofia ou as alterações eram difusas, uma cânula de biópsia endometrial semelhante à Pipelle® foi utilizada para coleta de material para avaliação histológica. Pacientes com alterações focais foram encaminhadas para histeroscopia cirúrgica.

Histologia foi categorizada como normal quando o endométrio era atrófico ou funcional. Todos os outros achados foram considerados anormais. Resultados de biópsias com material insuficiente foram considerados como endométrio atrófico se de acordo com avaliação macroscópica da cavidade à histeroscopia. A descrição da hiperplasia endometrial seguiu a Classificação de Hiperplasia Endometrial de 2014: hiperplasia sem atipia; hiperplasia atípica/ neoplasia intraepitelial endometrioide[19].

Um grupo-controle foi formado de 47 pacientes na pós-menopausa, sem história de câncer de mama ou uso de TAM, que realizaram histeroscopia ambulatorial entre 01/01/2019 e 31/12/2022 no mesmo serviço. Dados foram coletados do prontuário.

Para análise dos dados, foram incluídas apenas mulheres na pós-menopausa em uso atual ou prévio de TAM por pelo menos 6 meses antes do US endovaginal ou histeroscopia. Menopausa foi definida como relato da última menstruação há mais de 12 meses antes da propedêutica, independente de histórico de quimioterapia.

Para avaliar a associação entre duas variáveis categóricas, os testes não paramétricos do qui-quadrado de Pearson e/ou o teste exato de Fisher foram aplicados aos dados. Quando comparada uma variável do tipo quantitativa, com o objetivo de investigar se existe ou não diferença estatisticamente significativa de médias entre os grupos, foi adotado o teste t de *student* para amostras independentes (teste paramétrico). Na comparação entre grupos em relação à idade e resultado anatomopatológico, as medianas e quartis são as estatísticas que melhor descrevem os resultados. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% (p<0,05). Para avaliar a acurácia diagnóstica do US e da histeroscopia à luz do resultado anatomopatológico, por grupo de pacientes, foram aplicados os parâmetros de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), falso positivo (FP) e falso negativo (FN).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da UFMG, registrado na Plataforma Brasil com certificado nº 26397219.4.0000.5149.

Resultados

Na Tabela 1 está a comparação entre os grupos de acordo com variáveis de interesse. No grupo-caso, 24% tinham endométrio <9 mm. Uma porcentagem maior (53%) do grupo-controle tinha uma medida abaixo desse valor, pois pacientes com endométrio entre 5 e 9 mm também tinham sido encaminhadas para histeroscopia. Mesmo assim, a porcentagem de resultados histológicos alterados foi mais

Tabela 1. Comparação entre os grupos de acordo com variáveis de interesse.

	Caso		Controle		*p*
	n		**n**		
Idade (média)	50	59,2±8,8 anos	47	61,1±7,7 years	p=0,265
	n	**%**	**n**	**%**	***p***
HAS	50	68,0%	43	55,8%	p=0,227
DM	50	20,0%	43	25,6%	p=0,521
SUA	50	44,0%	47	55,3%	p=0,265
Ultrassom alterado	50	88,0%	47	91,5%	p=0,742
Espessura endometrial <9 mm	50	24,0%	45	53,3%	p=0,036
Histeroscopia alterada	50	50,0%	47	68,1%	p=0,071
Histologia alterada	50	34,0%	46	54,3%	p=0,045

Legenda: HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; SUA = sangramento uterino anormal.
Fonte: Preparado pelos autores, 2023.

baixa no grupo-caso (p=0,045) (Tabela 2). A proporção de cavidade alterada na histeroscopia também foi mais baixa, entretanto sem significância estatística.

Com relação à acurácia dos testes, o US mostrou boa sensibilidade no grupo-caso (94,1%) e especificidade muito insatisfatória (15,2%) em relação ao resultado histológico final, com 63,6% de FP. O VPP foi 36,4% e o VPN, 83,3% (Tabela 3). A avaliação da cavidade uterina na histeroscopia nesse grupo também teve boa sensibilidade (94,1%) e maior especificidade que o US endovaginal (72,7%). A porcentagem de FP foi 36,0%, com VPP de 64,0% e um VPN de 96,0% (Tabela 3).

Na avaliação da acurácia dos testes no grupo-controle, o US também apresentou boa sensibilidade (96%) e baixa especificidade (14,3%) em relação ao resultado histológico final, com 42,9% de FP. O VPP foi 57,1% e o VPN, 75,0%. A avaliação da cavidade uterina pela histeroscopia teve alta sensibilidade (96%) e especificidade melhor que o US (66,7%). A porcentagem de FP foi 22,6%, com VPP 77,4% e VPN 93,3% (Tabela 3).

A única variável que pôde ser relacionada ao resultado histológico alterado foi a mediana da idade, especificamente no grupo-caso: 66,0 (55,0-69,0) X 55,0 (50,5-61,0) (p=0,036). Não houve a mesma diferença no grupo-controle. Não houve relação entre diagnóstico de HAS, DM ou presença de SUA e resultado histológico final alterado nos dois grupos (p>0,05). Não houve significância estatística da aparência do endométrio, homogênio ou heterogênio, no grupo-caso (p=0,295). Esse dado não estava disponível para todas as pacientes, assim como para o grupo-controle. O mesmo ocorreu com o IMC (p=0,150).

O número de pacientes não foi suficiente para determinar uma relação entre a medida da espessura endometrial e o resultado histológico final alterado (Tabela 4).

No grupo de pacientes com história de câncer de mama e uso de TAM, houve dois casos com lesão atípica. Uma mulher de 45 anos, com HAS, na pré-menopausa, fluxo menstrual aumentado e prolongado, em uso de TAM há 1,5 ano, US evidenciando endométrio homogênio com espessura de 13,4 mm e presença de dispositivo intrauterino (DIU TCu 380). Na histeroscopia ambulatorial, foi visto endométrio menstrual e presença do DIU. O anatomopatológico da biópsia por aspiração mostrou hiperplasia endometrial sem atipias. Foi submetida a histerectomia abdominal

Tabela 2. Histologia final.

Histologia	Caso		Controle	
	n	%	n	%
Material escasso	13	26,0%	2	4,3%
Atrofia	18	36,0%	16	34,8%
Endométrio funcional	2	4,0%	3	6,5%
Hiperplasia	2	4,0%	1	2,2%
Pólipo	14	28,0%	16	34,8%
Atipia e câncer	1	2,0%	8	17,4%

Fonte: Preparado pelos autores, 2023.

Tabela 3. Acurácia do ultrassom endovaginal e histeroscopia.

Caso	**Histologia**		**Total**
US endovaginal	**Normal**	**Alterado**	
Normal	5	1	6 (12%)
Alterado	28	16	44(88%)
Histeroscopia	**Normal**	**Alterada**	
Normal	24	1	25(50%)
Alterada	9	16	25(50%)
Controle	**Histologia**		**Total**
US endovaginal	**Normal**	**Alterado**	
Normal	3	1	4 (8,7%)
Alterado	18	24	42(91,3%)
Histeroscopia	**Normal**	**Alterada**	
Normal	14	1	15(32,6%)
Alterada	7	24	31(67,4%)

Fonte: Preparado pelos autores, 2023.

Tabela 4. Espessura endometrial e histologia.

	Histologia					
	Alterada		Normal		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Grupo-caso – espessura endometrial						
< 9,00 mm	3	25,0	9	75,0	12	100,0
De 9,00 a 10,99 mm	4	25,0	12	75,0	16	100,0
De 11,00 a 14,99 mm	2	20,0	8	80,0	10	100,0
De 15,00 a 19,99 mm	3	50,0	3	50,0	6	100,0
≥ 20,00 mm	5	83,3	1	16,7	6	100,0
TOTAL	**17**	**34,0**	**33**	**66,0**	**50**	100,0
Grupo-controle – espessura endometrial						
< 9,00 mm	12	52,2	11	47,8	**23**	100,0
De 9,00 a 10,99 mm	3	30,0	7	70,0	**10**	100,0
De 11,00 a 14,99 mm	5	71,4	2	28,6	**7**	100,0
De 15,00 a 19,99 mm	1	100,0	0	0,0	**1**	100,0
≥ 20,00 mm	3	100,0	0	0,0	**3**	100,0
TOTAL	**24**	**54,5**	**20**	**45,5**	**44**	100,0

Fonte: Preparado pelos autores, 2023.

total 3 meses e 18 dias após e a histologia dessa vez revelou hiperplasia endometrial com atipias e adenomiose.

A segunda paciente tinha 75 anos, portadora de dislidemia e hipotireoidismo, história de câncer de mama e uso de TAM por 12 meses há 7 anos atrás. Um US endovaginal mostrava uma massa pélvica, provavelmente uterina, endométrio 8 mm com conteúdo anecoico na cavidade. Não tinha relato de sangramento, mas de secreção mucosa abundante há vários meses. Histeroscopia ambulatorial revelou espessamento focal sugestivo de câncer. Biópsia com cureta de Novak mostrou atipia, mas necessitou de histeroscopia cirúrgica para confirmar adenocarcinoma endometrial de células claras de alto grau.

Nesse grupo havia também 3 casos de hiperplasia sem atipia, todos com SUA, um na pré-menopausa. Casos na pré-menopausa não fizeram parte da análise estatística.

No grupo-controle, todas na pós-menopausa, todos os casos de hiperplasia com ou sem atipia e câncer relatavam SUA.

Com o objetivo de avaliar a tolerabilidade da histeroscopia ambulatorial nas pacientes com história de câncer de mama e uso atual ou prévio de TAM, foram considerados apenas os casos prospectivos. Entre os 38 exames, 7 foram dificultados por estenose do colo, 2 por sangramento ativo e 5 por queixa de dor (36,8%). Não foi possível realizar 4 deles, por dor ou estenose (10,5%).

Discussão

Um dos primeiros estudos que compararam US com histeroscopia e anatomopatológico foi de Exacoustos et al. (1995)[20]. Foram apenas 38 pacientes na pós-menopausa, usuárias de TAM, o que não permitiu relacionar o espessamento endometrial com atipia ou duração do medicamento. A incidência de pólipos foi 50%. Todos os casos de hiperplasia, apenas um com atipia, tinham endométrio ≥10 mm. A baixa positividade da histeroscopia com biópsia após achado de espessamento endometrial na paciente usuária de TAM já foi demonstrada em vários estudos (Tabela 5). A proporção de falsos positivos (FP) é muito maior quando se considera apenas resultados histológicos com atipia como anormais. Esses achados levaram os autores a indicarem propedêutica endometrial apenas na presença de SUA[21,22]. Outros sugeriram valores de corte para espessura endometrial entre 9 e 10 mm[15,16,23]. Avaliação antes do início do tratamento pode identificar mulheres com maior risco de desenvolver câncer de endométrio, na presença de pólipos endometriais[10,21,23,24].

O ultrassom endovaginal é realizado com frequência na paciente assintomática e encaminhamentos para propedêutica, por espessamento endometrial, são comuns. No presente estudo, a escolha de um valor de corte para a espessura endometrial ≥9 mm foi baseada em estudos que não encontraram atipia abaixo de 10 mm, na ausência de sintomas[16,23]. Assim como na literatura, foi demonstrada boa sensibilidade, mas especificidade muito ruim. No grupo-controle, o US também não se apresentou como um bom teste para diagnóstico, com sensibilidade e especificidade semelhantes ao grupo-caso. A acurácia mais baixa que nos estudos citados pode ser explicada pela falta de dados finais de pacientes com pólipo endometrial na histeroscopia ambulatorial que foram encaminhadas para polipectomia. Essas não foram incluídas na análise estatística.

Tabela 5. Revisão da literatura.

Autor	População	Indicação de propedêutica	Acurácia do ultrassom	Acurácia da histeroscopia
Love et al., 1999[25]	357 na pré e pós-menopausa, assintomáticas	a-Endométrio > 5 mm na pós-menopausa b-Endométrio > 8 mm na fase folicular e > 12 mm na fase lútea	Falsos positivos: 46% (VPP 54%) Obs.: 0 atipia	-
Franchi et al., 1999[16]	163 na pós-menopausa	a-Endométrio > 4mm b-Sangramento vaginal	Para anormalidades: Endométrio > 9 mm: S 86,7% E 78,0% VPP 60,0% VPN 93,9% Assintomáticas: S 84,2% E 79,6% VPP44,4% VPN 96,3%	-
Vosse et al., 2002[22]	406 na pós-menopausa	Endométrio > 8 mm	Para anormalidades: Endométrio >8 mm: VPP 64,0%	-
Garuti et al., 2002[26]	98 na pós-menopausa (31 com sangramento)	Endométrio ≥4 mm. Biópsia dirigida, Vabra® ou curetagem	Para anormalidades: Endométrio ≥ 6 mm: S92,1% E55,2% VPP 40,6 VPN 95,4 Endométrio ≥8 mm: S84,8% E62,7% VPP 63,6 VPN 88,7	Para anormalidades: S 89,2% E 98,4%
Giorda et al., 2002[27]	310 na pós-menopausa, 274 assintomáticas e 49 com sangramento	Biópsia dirigida ou Novak	Para hiperplasia e atipia: Endométrio ≥6 mm: S 87% E 27% VPP 8% VPN 96% Endométrio ≥10mm: S 36% E57% VPP 6% VPN 92%	Para hiperplasia e atipia: S 50% E 98% VPP 65% VPN 96%
Fung et al., 2003[15]	304 na pós-menopausa 1.061 US seriados	a-Antes do tratamento b-Endométrio > 9 mm c-Sangramento vaginal	Para anormalidades: Endométrio > 9 mm: S 63,3% E 60,4% VPP 43,3% VPN 77,5%	-
Medeiros, 2004[28]	64 na pré e pós-menopausa, assintomáticas	Endométrio ≥ 5 mm Todas em amenorreia	Para anormalidades: Endométrio ≥ 5 mm: S 100% E 32,6% VPP 42% VPN 100%	Para anormalidades: S: 100% E: 86 % VPP:77,8% VPN: 100%
Saccardi et al., 2013[23]	151 na pré e pós-menopausa	a-Endométrio >5 mm b-Sangramento uterino anormal c-"Monitoramento"	Para atipia: Endométrio ≥5 mm: S 100% E 15% VPP 4% VPN 100% Endométrio ≥10 mm: S 84% E 69% VPP 10% VPN 99%	Para atipia: S 83,3% E 99% PPV 83,3% NPV 99%

Legenda: E = especificidade; S = sensibilidade; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo.

Como o nosso número era pequeno, no presente estudo não foram incluídas mulheres na pré-menopausa. A definição de espessura endometrial normal nas pacientes na pré-menopausa é ainda mais difícil. Zhang et al. (2021)[29] avaliaram retrospectivamente apenas pacientes na pré-menopausa no início do tratamento, todas em uso de TAM, excluindo os casos com >24 meses de amenorreia. Foram 115 casos, com 29,6% de pólipos, 3,5% de hiperplasia sem atipia, 3,5% de hiperplasia com atipia e nenhum caso de câncer. A espessura endometrial de 15 mm teve VPN de 100% para hiperplasia. Lee, Pial e Jeon (2020)[30], em 284 biópsias na pré-menopausa com endométrio >10 mm, pólipo ao US e/ou SUA, encontraram 7 (2,5%) hiperplasias com atipias e 5 (1,8%) cânceres. O único fator significante foi o sangramento.

As alterações responsáveis pelo espessamento e aparência heterogênea do endométrio são reversíveis ao longo de meses após interrupção do TAM, o que ocorre lentamente, podendo se manter até 2 anos e meio[31,32]. Além disso, muitas vezes as pacientes são orientadas a interromper a medicação até o fim da propedêutica. Por isso, foram consideradas usuárias atuais de TAM todas as mulheres com medicação interrompida até por 6 meses antes do US. Mulheres com uso prévio foram também incluídas no grupo-caso, pois não se espera mais uma alteração na imagem, mas o risco de câncer endometrial persiste por pelo menos 4 anos[33]. São 10 mulheres com esse perfil, 7 com menos de quatro anos do fim do tratamento.

A avaliação da cavidade na histeroscopia tem melhor acurácia que o US nas usuárias de TAM, mas VPP de 64% foi pior que o descrito por outros autores[23,26]. No grupo-controle, a histeroscopia novamente apresentou melhor acurácia, mas ainda com VPN de 93,3%, reforçando a importância de realizar a biópsia.

A histeroscopia ambulatorial com biópsia permite agendamento rápido e pode ser realizada no mesmo dia da consulta ginecológica ou do ultrassom. Nos nossos casos prospectivos, os exames não foram realizados em apenas 4/38 (10,5%). Vários autores também relatam dificuldades principalmente por estenose, variando de 3 a 20% de exames não realizados[8,16,26,34].

Mulheres com câncer de mama e risco de câncer de endométrio devem ser acompanhadas e, em caso de alterações, uma propedêutica deve ser realizada em tempo hábil. Pelo pequeno número, nosso estudo não foi capaz de demonstrar outros fatores clínicos relacionados ao diagnóstico de doença benigna ou com atipia além da idade, no grupo-caso. Realmente, a relação do câncer de endométrio com idade existe tanto na pré como na pós-menopausa[35]. Também não foi possível correlacionar o tempo de uso de TAM com alterações na histologia.

A incidência de alterações (hiperplasia, pólipos e câncer) é mais alta na pós-menopausa e na presença de sintomas em pacientes em uso de TAM. Na presença de sangramento, principalmente recorrente, a biópsia endometrial dever ser realizada, mesmo se endométrio fino. O sangramento vaginal estava presente no único caso de hiperplasia atípica nas pacientes com câncer de mama, diagnosticado em uma paciente na pré-menopausa, assim como em todos os casos de hiperplasia sem atipia. O caso de câncer não tinha sangramento, mas reportava secreção mucosa abundante há alguns meses, que não tinha sido investigada. No grupo controle, houve 9 casos de hiperplasia com atipia ou câncer e um caso de hiperplasia sem atipias, todos com SUA.

As limitações do nosso estudo são o pequeno número de casos, a análise retrospectiva da maior parte, a impossibilidade de realizar a biópsia dirigida na histeroscopia ambulatorial e o intervalo prolongado entre a indicação e realização da histeroscopia cirúrgica.

A redução na mortalidade do câncer de mama supera muito o discreto aumento de risco de câncer de endométrio com TAM[19]. Apesar disso, a possibilidade de uso da droga por até 10 anos justifica ainda monitorização dos sintomas, escolhendo a melhor propedêutica e evitando exames desnecessários.

Conclusão

A correlação entre US, imagem à histeroscopia e histologia em mulheres em uso de TAM, é ruim. A única variável clínica estudada que se relacionou com o resultado anatomopatológico alterado foi a mediana da idade. Não foi possível relacionar as alterações com a presença de HAS, DM ou SUA. Apesar da histeroscopia ter menor porcentagem de FP, também não deve ser usado como exame de rastreamento.

Contribuição dos autores

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita abaixo:

Conceptualização, Investigação, Metodologia, Visualização & Escrita–análise e Edição: JN; AM; CL. *Administração do Projeto, Supervisão & Escrita–rascunho original*: JN; CL. *Curadoria de Dados & Análise Formal*: JN; CL.

Copyright

Copyright© 2024 Neves et al. Este é um artigo em acesso aberto, distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Licença Internacional, que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Referências

1. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
2. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2010;11(12):1135-41.
3. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13: Artmed Editora; 2018.

4. Nasu K, Takai N, Nishida M, Narahara H. Tumorigenic effects of tamoxifen on the female genital tract. Clin Med Pathol. 2008;1:17-34.

5. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst. 2005;97(22):1652-62.

6. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial Cancer Risk following Tamoxifen. Lancet. 2000;356(9233):881-7.

7. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. Cancers (Basel). 2020;12(9):2535.

8. Garuti G, Grossi F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Pretreatment and prospective assessment of endometrium in menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007 May;132(1):101-6.

9. Biron-Shental T, Tepper R, Fishman A, Shapira J, Cohen I. Recurrent endometrial polyps in postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. Gynecol Oncol. 2003 Ago;90(2):382-6.

10. Berlière M, Radikov G, Galant C, Piette P, Marbaix E, Donnez J. Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. Eur J Cancer. 2000 Sep;36(Supl 4):S35-6.

11. Wijayabahu AT, Egan KM, Yaghjyan L. Uterine cancer in breast cancer survivors: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2020 Fev;180(1):1-19.

12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011 Ago 27;378(9793):771-84.

13. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Jan;27(1):16-41. Erratum in: Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(Supl 4):iv167-8.

14. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. Obstet Gynecol. 2014 Jun;123(6):1394-7.

15. Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. Gynecol Oncol. 2003 Out;91(1):154-9.

16. Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. Obstet Gynecol. 1999 Jun;93(6):1004-8.

17. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Out;24(5):558-65.

18. Garuti G, Sambruni I, Colonnelli M, Luerti M. Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1500 women. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2001 Mai;8(2):207-13.

19. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P; Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Fev;75(2):135-6.

20. Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, Chiaretti M, Arduini D, Romanini C. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 Dez;6(6):435-42.

21. Marchesoni D, Driul L, Fabiani G, Di Loreto C, Cataldi P, Mozzanega B. Endometrial histologic changes in post-menopausal breast cancer patients using tamoxifen. Int J Gynaecol Obstet. 2001 Dez;75(3):257-62.

22. Vosse M, Renard F, Coibion M, Neven P, Nogaret JM, Hertens D. Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 Fev 10;101(1):58-63.

23. Saccardi C, Gizzo S, Patrelli TS, Ancona E, Anis O, Di Gangi S, et al. Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study. Endocr Relat Cancer. 2013 Jun 24;20(4):455-62.

24. Saccardi C, Spagnol G, Bonaldo G, Marchetti M, Tozzi R, Noventa M. New Light on Endometrial Thickness as a Risk Factor of Cancer: What Do Clinicians Need to Know? Cancer Manag Res. 2022 Abr 2;14:1331-40.

25. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. J Clin Oncol. 1999 Jul;17(7):2050-4.

26. Garuti G, Grossi F, Cellani F, Centinaio G, Colonnelli M, Luerti M. Hysteroscopic assessment of menopausal breast-cancer patients taking tamoxifen; there is a bias from the mode of endometrial sampling in estimating endometrial morbidity? Breast Cancer Res Treat. 2002 Abr;72(3):245-53.

27. Giorda G, Crivellari D, Veronesi A, Perin T, Campagnutta E, Carbone 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 Out;81(10):975-80.

28. Medeiros FA, Mendonça M. Avaliação da Histeroscopia como Método Diagnóstico de Alterações Endometriais em Pacientes sob Terapia Adjuvante com Tamoxifeno para Câncer de Mama. Rev Bras Videocir. 2004 Jan/Mar;2(1):5-13.

29. Zhang G, Yu X, Sun Z, Zhu L, Lang J. Value of endometrial thickness in diagnosis of endometrial hyperplasia during selective estrogen receptor modulator therapy in premenopausal breast cancer patients. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021 Out;50(8):101929.

30. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. Yonsei Med J. 2020 Abr;61(4):317-22.

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 Abr;25(4):469-73.

32. Lindahl B, Andolf E, Ingvar C, Ranstam J, Willén R. Adjuvant tamoxifen in breast cancer patients affects the endometrium by time, an effect remaining years after end of treatment and results in an increased frequency of endometrial carcinoma. Anticancer Res. 2008 Mar/Abr;28(2B):1259-62.

33. Swerdlow AJ, Jones ME; British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. J Natl Cancer Inst. 2005 Mar 2;97(5):375-84.

34. Barreiro García J, Marti Sopeña M, Álvarez Sánchez S, Delgado Espeja JJ, Solano Calvo JA, Zapico Goñi A. Usefulness of hysteroscopy in the management of breast cancer patients with tamoxifen as an adjuvant treatment. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(Supl 3):A1-A381.

35. Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. BJOG. 2017 Fev;124(3):404-11.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License.