

ENDOMÉTRIO E O TAMOXIFENO – COMO SEGUIR ADEQUADAMENTE ESTAS PACIENTES

Introdução: Muitas pacientes diagnosticadas com câncer de mama irão utilizar o tamoxifeno (TMX) como parte do tratamento. Seu potencial efeito oncogênico sobre o endométrio é um problema enfrentado por médicos e pacientes, temerosos pelo risco de uma segunda neoplasia. Dados clássicos do trial NSABP B-14 revelam que o risco anual de desenvolvimento de câncer de endométrio é de 2 casos para cada 1000 pacientes tratadas com TMX¹. Apesar do baixo risco observado, ginecologistas, sensibilizados pela ansiedade de suas pacientes, solicitam exames diagnósticos com objetivo de detectar precocemente esta neoplasia. Entretanto, até o momento não há evidências a favor do rastreamento do câncer de endométrio em usuárias de tamoxifeno. Estes exames, por sua vez, levam frequentemente a procedimentos adicionais, o que amplia o ambiente de medo e temor, já exaltados em mulheres que uma vez enfrentaram o prolongado tratamento do câncer de mama. Trazemos neste MamaNews Jundiaí 16ª edição evidências atuais sobre o tema, assim como recomendações de sociedades internacionais sobre o seguimento destas pacientes.



Qual é o efeito do tamoxifeno sobre o endométrio?

O TMX atua como modulador seletivo dos receptores de estrogênio. No tecido mamário possui efeito competitivo antagônico com o estradiol em seu receptor. No útero atua de forma mais complexa, sendo observado efeito antagonista/ agonista parcial². Neste último caso pode levar a ação proliferativa, observada em até 20% das pacientes. Os achados mais frequentemente observados são a hiperplasia endometrial polipóide (simples, complexa e atípica), fibrose estromal, metaplasias endometriais e alterações miometriais, entre elas o leiomioma e adenomiose (Figura 1). Em aproximadamente 40% dos casos, a biópsia endometrial de pacientes em uso de TMX irá revelar estados atróficos, principalmente a atrofia cística³.

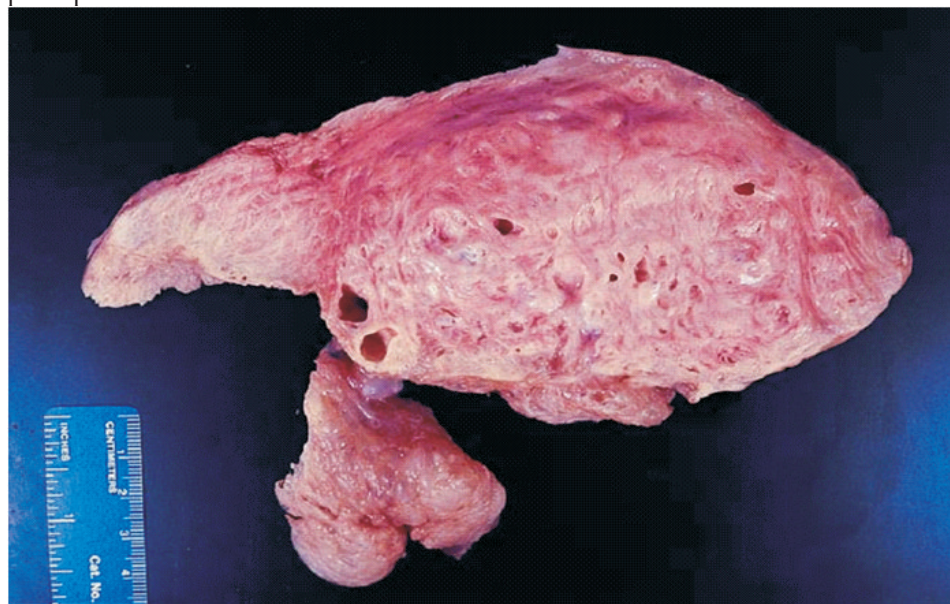


Figura 1: Paciente com 76 anos, em uso de tamoxifeno. Útero com 1280g. Após análise histológica, foi observado adenomiose difusa, miohiperplasia, pólipos endometriais e hiperplasia glandular atípica. Deligdisch L., et al, 1998.

O câncer de endométrio pode ser resultado da ação agonista do TMX. O risco observado foi 2,4 a 7,5 vezes maior comparado àquelas que nunca utilizaram a medicação^{1,4}. Estudos demonstraram que grande parte destes tumores são iniciais, bem diferenciados, minimamente invasivos e frequentemente confinados a lesões polipóides em meio a hiperplasia endometrial⁵⁻⁷. Portanto, de ótimo prognóstico.



Rastreamento Ultrassonográfico em Usuárias de Tamoxifeno

O rastreamento ultrassonográfico tem como objetivo identificar lesões endometriais precursoras que reduzam a mortalidade pela doença. O espessamento endometrial é o principal achado ultrassonográfico relacionado à neoplasia endometrial, entretanto é frequentemente observada durante o uso do tamoxifeno. Portanto na vigência desta medicação, muitas mulheres irão apresentar espessamento endometrial porém sem qualquer doença presente (Figura 2). Lahti et al observou que em pacientes com eco endometrial (EE) de 5mm, 51,2% não apresentaram qualquer anormalidade histológica após a biópsia⁸. O valor limite de espessura do EE, entretanto, permanece incerto. Fishman et al observaram que o TMX determina acréscimo de 0,75mm no EE/ ano de uso. Em pacientes com 5

anos ou mais de TMX, o EE foi em média de 12mm (6-21mm). Estes autores observaram que mesmo após a descontinuação, a espessura do EE reduz lentamente, em média 1,27mm/ano¹⁰.

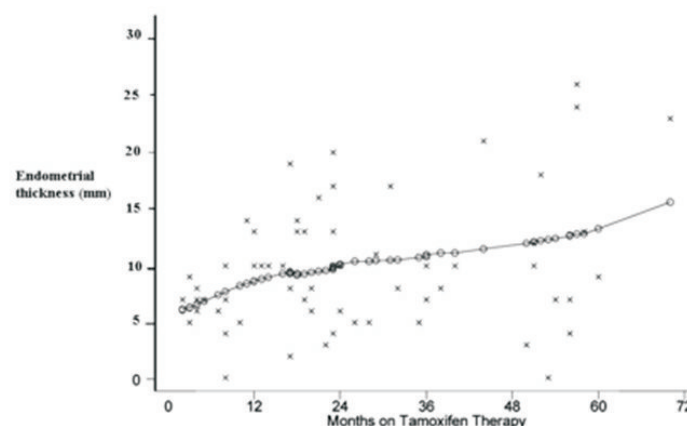


Figura 2: Demonstra a espessura endometrial em função do tempo de uso do tamoxifeno. X indica a medidas de cada paciente; e O a curva de encaixe mais suave e contínua (ie, resumindo a tendência de todas as medições). Fishman M. et al, 2006.

Importante salientar que o câncer de endométrio associado ao tamoxifeno parece ter estágio e prognóstico similares com aquele observado na população em geral, isto é, de baixa taxa de mortalidade. A detecção precoce, portanto provavelmente não vai melhorar significativamente o seu desfecho. Calcula-se que 15% das neoplasias endometriais irão causar a morte da paciente⁹. Como a incidência de câncer de endométrio é de apenas 2: 1000 pacientes tratadas com TMX/ ano, o rastreamento anual poderia diminuir a mortalidade em apenas 0,03% destas pacientes. O custo, por sua vez, mostra-se proibitivamente elevado.



Sinais e Sintomas Realacionados ao Câncer de Endométrio

A apresentação clínica da neoplasia endometrial em pacientes usuárias de TMX não difere daquela observada na população geral. Dados apresentados revelam idade média de 72,3 anos, sendo o sangramento vaginal o principal sintoma⁹. Portanto, pacientes na pós-menopausa e uso prolongado do TMX (mais de 3 anos) são o grupo de maior risco. Atenção especial deve ser dada a secreções vaginais anormais, ou mesmo alteração importante do padrão menstrual em pacientes na pré-menopausa.



Complicações da Investigação

A biópsia do endométrio pode resultar em dor, sangramento, infecção, e perfuração uterina em até 3,6% dos casos¹¹. As taxas de falso-negativo podem chegar a 15%. A amostragem endometrial pode ser limitada ou mesmo impossível devido à atrofia vaginal, estenose cervical, pequeno intróito, dor ou anatomias anômalas. A amostragem endometrial insuficiente em face do espessamento pode requerer avaliações adicionais, e obviamente maior estresse à paciente. A taxa de malignidade nas biópsias endometriais, por sua vez, é muito baixa, em torno de 3%⁹ (Tabela 1, Figura 3).

Resultados de Biópsias de Endométrio em Usuárias de Tamoxifeno						
Autor	Num. de Pacientes	Dose Diária	Duração	Pólipos	Hiperplasia	Cacinoma
Lahti	51	20-40mg	Média 30 meses	17 (36%)	2 (4%)	1 (2%)
Gal	49	20mg	>12 meses	Desconhecido	10 (20%)	0 (0%)
Gibson	75	20mg	Média 26 meses	10 (13%)	1 (1,3%)	6 (6%)
Kadar	61	20mg	Média 22 meses	5 (8%)	10 (16%)	0 (0%)
Total	236			32 (17%)	23 (9,7%)	7 (3%)

Tabela 1: Barakat et al, 1994

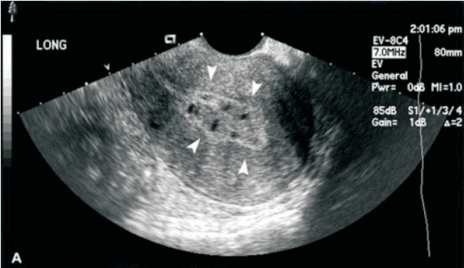
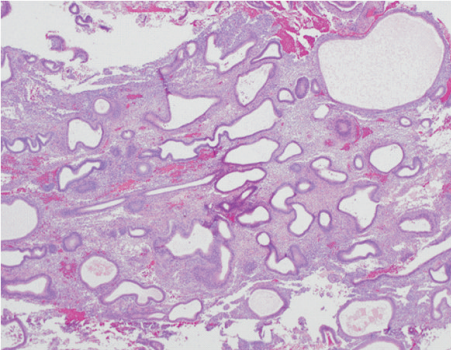
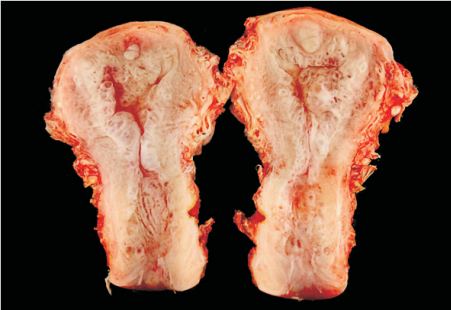


Figura 3: Acima observamos a ultrassonografia transvaginal com espessamento endometrial irregular e cistos de permeio. O achado é sugestivo de atrofia cística devido uso de TMX. Na figura acima a direita útero com endometrio espessado devido uso do TMX. Nenuma malignidade foi identificada. A direita o aspecto anatomopatológico da hiperplasia cística endometrial devido efeito hormonal agonista do TMX (imagens obtidas em radiopaedia.org).



Recomendações e Diretrizes

Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) 2014¹²

- As mulheres que tomam tamoxifeno devem ser aconselhadas sobre o risco para a doença uterina e devem ser incentivados a comunicar imediatamente a mancha vaginal ou sangramento. Tais sintomas devem ser avaliados.

- Em mulheres assintomáticas, a vigilância endometrial de rotina, incluindo ultrassonografia transvaginal ou biópsia do endométrio, não são recomendados.
- Antes de iniciar o tamoxifeno, a ultrassonografia transvaginal de base para excluir a presença de pólipos endometriais, parece adequada.
- Se a hiperplasia endometrial com atipia for diagnosticada durante o uso do tamoxifeno, o seu uso deve ser reconsiderado. Deve ser realizada a histerectomia, sendo possível reiniciar o tamoxifeno no pós-operatório.

Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Canadá 2010¹³:

- A ultrassonografia transvaginal não deve ser utilizada como triagem para o câncer endometrial.
- A amostragem endometrial em mulher pós-menopáusia, sem sangramento, não deve ser realizado rotineiramente.
- Em mulheres assintomáticas em uso de tamoxifeno, a ultrassonografia de rotina para pesquisa de espessamento endometrial não deve ser realizada.
- Nem todas as mulheres na pós-menopausa que têm pólipos endometriais assintomáticos, necessitam de cirurgia. Nestes casos a intervenção deve se basear no tamanho do pólipo, na idade e em outros fatores de risco.

Conclusão

A otimização de gastos e procedimentos na saúde é obrigação do médico. Racionalizar o ambiente de temor, da mesma forma, pode trazer muita paz e bem-estar às pacientes. Dar fim ao conceito de que “quanto mais exames, melhor” traria benefícios aos pacientes e ao sistema de saúde, já sobrecarregado com desperdícios em todas as áreas. Em pacientes usuárias de TMX, as evidências apontam a favor do seguimento exclusivamente clínico. A atenção deve ser voltada apenas ao sangramento vaginal anormal. A ultrassonografia rotineira certamente irá trazer ansiedade a enorme grupo de pacientes, que serão submetidas a investigação complementar, apesar do mínimo risco de doença. O sistema de saúde, por sua vez, poderia utilizar estes recursos em áreas que certamente iriam resultar em maiores benefícios. Por fim, o sistema de saúde ficaria mais “saúdável”.



Autor: Dr Daniel Gimenes
Oncologista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz
Oncologista do Centro Paulista de Oncologia (CPO)

Referências:

1. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al: 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 86:527-537, 1994

2. Deligdisch L. The 1999 Long Course on Pathology of the Uterine Corpus and Cervix. Hormonal Pathology of the Endometrium. Mod Pathol 2000;13(3):285–294

3. Deligdisch L, Cheng J, Saiz A. Endometrial changes in tamoxifen-treated patients. Abstract XIIth International Congress of the International Academy of Pathology, 1998, Nice, France.

4. Siva EG, Tornos CS, Follen-Mitchell M. Malignant neoplasms of the uterine corpus in patients treated for breast carcinoma: the effects of tamoxifen. Int J Gynecol Pathol. 1994 Jul;13(3):248-58

5. van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. Lancet. 1994;343:448-452.

6. Gal D, Kopel S, Bashevkin M, et al. Oncologic potential of tamoxifen on endometria of postmenopausal women with breast cancer: preliminary report. Gynecol Oncol. 1991;42:120- 123.

7. Barakat RR, Wong G, Curtin JP, et al. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. Gynecol Oncol. 1994;55:164-168.

8. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. Obstet Gynecol. 1993;81:660-664.

9. Barakat RR. Tamoxifen and Endometrial Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 17, No 7 (July), 1999: pp 1967-1968

10. 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. 2006Apr;25(4):469-73.

11. Lev-Sagie A, HamaniY, ImbarT, HurwitzA, LavyY. The significance of intrauterine lesions detected by ultrasound in asymptomatic postmenopausal patients. BJOG 2005;112:379–81.

12. New ACOG Guidance on Tamoxifen and Uterine Cancer. Medscape. Jun 25, 2014.

13. Wolfman W, et al. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE - Asymptomatic EndometrialThickening. J Obstet Gynaecol Can 2010;32(10):990–999

Conheça as vantagens do Núcleo de Mama da Jundimagem

- Ausência de laudos inconclusivos
- Complementações automáticas
- Não liberamos laudo BI-RADS® 0
- Comunicação do médico solicitante sobre laudos positivos (BI-RADS® 4 e 5)

www.jundimagem.com.br