

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Terapêutica prolongada com tamoxifeno: risco de cancro uterino e protocolo de vigilância

Luís Filipe Lopes Soares

M

2019



Terapêutica prolongada com tamoxifeno: risco de cancro uterino e protocolo de vigilância

- Artigo de revisão bibliográfica

Autor: Luís Filipe Lopes Soares

luisflsoares@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientação: Dra. Sandra Cristina Lopes Vilar Aguiar Soares

Assistente Hospitalar do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Materno Infantil do Norte – Centro Hospitalar Universitário do Porto

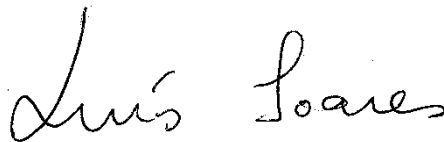
Co-Orientação: Professor Doutor Hélder Bruno Carvalho Ferreira

Assistente Hospitalar do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Materno Infantil do Norte – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar –
Universidade do Porto

Porto, julho de 2019

Autor:



Luís Filipe Lopes Soares

Orientação:



Dra. Sandra Cristina Lopes Vilar Aguiar Soares

Porto, julho de 2019

RESUMO

Introdução: O tamoxifeno, um agente antiestrogénico, é o fármaco de eleição para o tratamento adjuvante do cancro da mama positivo para recetores de estrogénio. Estudos recentes demonstram benefícios adicionais, em termos do risco de recorrência e de mortalidade por cancro da mama, com o seu prolongamento até aos 10 anos. No entanto, este fármaco está associado a um aumento do risco de cancro do endométrio, desconhecendo-se qual o papel da vigilância endometrial de rotina em mulheres a realizar terapêutica prolongada.

Objetivos: Determinar o risco de malignidade endometrial em mulheres sob terapêutica prolongada com tamoxifeno e determinar a eficácia da vigilância endometrial no rastreio de cancro do endométrio em mulheres assintomáticas a realizar tamoxifeno

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Pubmed* e *Cochrane Library* de artigos redigidos em português, inglês ou espanhol. Não foram definidos limites temporais, sendo dada preferência a artigos originais recentes.

Desenvolvimento: O tratamento prolongado com tamoxifeno demonstrou um aumento do risco de cerca de duas vezes superior no desenvolvimento de cancro endometrial em mulheres na pós-menopausa. A eficácia do rastreio de malignidade endometrial em mulheres assintomáticas é baixa.

Conclusão: A terapêutica prolongada com tamoxifeno parece ser particularmente segura em mulheres na pré-menopausa. Não está recomendada a vigilância de patologia endometrial em mulheres assintomáticas. Além disso, são necessários estudos que abordem a eficácia do rastreio de malignidade endometrial em doentes pós-menopáusicas a realizar tratamento prolongado com tamoxifeno.

Palavras-chave: tamoxifeno, tratamento adjuvante prolongado, cancro endometrial

ABSTRACT

Introduction: Tamoxifen, an anti-estrogen agent, is the drug of choice for the adjuvant treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. Recent studies show additional benefits in terms of the risk of recurrence and mortality from breast cancer, with its extension to 10 years. However, this drug is associated with an increased risk of endometrial cancer, and the role of routine endometrial surveillance in women on long-term therapy is unknown.

Objectives: To determine the risk of endometrial malignancy in women under extended tamoxifen therapy and to determine the efficacy of endometrial surveillance for endometrial cancer screening in asymptomatic women under tamoxifen

Methodology: A bibliographic search was conducted in the Pubmed and Cochrane Library databases for articles written in portuguese, english or spanish. No time limits were defined and preference was given to recent original articles.

Results: Prolonged treatment with tamoxifen has shown an increased risk of about twice as high in the development of endometrial cancer in postmenopausal women. The efficacy of endometrial malignancy screening in asymptomatic women is low.

Conclusion: Extended tamoxifen therapy seems to be particularly safe in premenopausal women. Surveillance of endometrial pathology in asymptomatic women is not recommended. In addition, studies are needed to address the efficacy of endometrial malignancy screening in postmenopausal patients undergoing extended treatment with tamoxifen.

Key words: tamoxifen, extended adjuvant therapy, endometrial cancer

LISTA DE ABREVIATURAS

CM – cancro da mama

CMPRE – cancro da mama positivo para recetores de estrogénio

ETV – ecografia transvaginal

GnRH – hormona libertadora de gonadotrofinas

IA – inibidor da aromatase

mm - milímetros

SO – supressão ovárica

TMX – tamoxifeno

ÍNDICE

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE ABREVIATURAS	iii
1. INTRODUÇÃO	1
2. METODOLOGIA	3
3. TRATAMENTO HORMONAL ADJUVANTE NO CANCRO DA MAMA	4
3.1. Terapia endócrina na pré-menopausa	4
3.2. Terapia endócrina na pós-menopausa	5
4. EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO COM TAMOXIFENO	7
5. TERAPÊUTICA PROLONGADA COM TAMOXIFENO	9
6. VIGILÂNCIA ENDOMETRIAL	10
7. CONCLUSÃO	11
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12

1. INTRODUÇÃO

O cancro da mama (CM) é o tipo de neoplasia mais comum no sexo feminino, afetando aproximadamente uma em cada oito mulheres, e representa a segunda causa de mortalidade oncológica neste grupo. Em cada ano, são diagnosticados mais de um milhão de casos de cancro da mama em todo o mundo. ⁽¹⁾ Em Portugal, segundo dados do Registo Oncológico Nacional, em 2010, cerca de um terço das neoplasias malignas diagnosticadas no sexo feminino correspondeu a cancro da mama, com uma taxa de incidência de 118,5/100.000 habitantes. ⁽²⁾ Ao longo dos últimos anos tem-se verificado um padrão crescente de incidência de cancro, que pode ser explicado não só pelo sucesso dos programas de rastreio, mas também pelo progressivo envelhecimento da população e pelo aumento da esperança média de vida. No entanto, ao contrário deste aumento significativo de incidência, a taxa de mortalidade por cancro da mama continua estável, fruto da deteção precoce por mamografia de rastreio de neoplasias em estadios iniciais e, também, das melhorias do tratamento deste tipo de cancro. ⁽³⁾ Comparativamente ao resto da União Europeia, Portugal apresenta uma das menores taxas de mortalidade por neoplasia mamária no sexo feminino. ⁽²⁾

Os avanços no conhecimento sobre a biologia do cancro da mama permitiram identificar diferentes subtipos de tumores tanto a nível genético como na expressão de recetores hormonais. A maioria dos casos de cancro da mama expressam recetores hormonais, sendo que aproximadamente 60-75% das mulheres com neoplasia mamária apresentam positividade para recetores de estrogénio e/ou progesterona. ⁽⁴⁾ Assim, a hormonoterapia sistémica desempenha um papel fulcral no tratamento adjuvante deste subtipo de tumores.

O tamoxifeno (TMX), um modulador seletivo dos recetores de estrogénio, foi o primeiro agente anti-estrogénico desenvolvido para o tratamento de doentes com cancro da mama positivo para recetores de estrogénio (CMPRE), que contribuiu significativamente para a redução do risco de recorrência e da mortalidade por esta neoplasia. ⁽⁴⁾ No entanto, apesar da sua propriedade antagonista dos recetores de estrogénio no tecido mamário, o TMX possui alguma atividade estrogénica noutros tecidos, nomeadamente no endométrio. Assim, o tratamento padrão com este fármaco durante 5 anos está associado a alguns efeitos adversos no útero, particularmente pólipos, hiperplasia e carcinoma endometrial. ⁽⁵⁾ Estes efeitos uterinos são dependentes tanto da dose como da duração do tratamento com TMX. ⁽⁵⁾ Estudos recentes mostraram a existência de benefícios adicionais em termos de recorrência local e de sobrevivência livre de doença, com a utilização de TMX por um período total de 10 anos. ^{(6), (7)} No entanto, existe pouca evidência acerca do risco de

patologia endometrial maligna em mulheres a realizar terapêutica prolongada com TMX, pelo que o primeiro objetivo desta dissertação é revisar a literatura de forma a determinar qual o risco de malignidade uterina em doentes com CMPRE sob terapêutica com TMX por 10 anos.

Por outro lado, a eficácia da vigilância de rotina do endométrio de mulheres a realizar terapêutica hormonal com TMX continua a ser um tema controverso.^{(5), (8)} As recomendações internacionais sugerem que todas as pacientes devem receber aconselhamento antes de iniciar o tratamento sobre os riscos endometriais do TMX e que devem informar o médico de qualquer anomalia ginecológica que surja, particularmente de hemorragia vaginal anómala, uma vez que esta necessita de uma investigação apropriada.⁽⁵⁾ No entanto, continua incerto como deve ser realizada a abordagem das mulheres assintomáticas. O conhecimento atual baseia-se em estudos de doentes que realizaram TMX durante 5 anos, pelo que esta questão deve ser reavaliada devido ao prolongamento do tratamento para 10 anos. Assim, outro dos objetivos gerais é revisar a literatura de forma a conhecer qual o papel da vigilância endometrial em mulheres sob TMX e quais as modalidades diagnósticas disponíveis.

2. METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica para a realização deste artigo de revisão foi efetuada entre os meses de Outubro e Novembro de 2018, nas bases de dados *Pubmed* e *Cochrane Library*, associando as seguintes palavras-chave: *tamoxifen*, *extended*, *uterine cancer*, *endometrial cancer*, *surveillance*, *asymptomatic*. Foram selecionados artigos que abordassem as modalidades existentes no tratamento adjuvante do cancro da mama, assim como em estudos prospetivos acerca da vigilância de cancro endometrial em mulheres assintomáticas. Foram passíveis de análise artigos redigidos em inglês, português e espanhol. Não foram definidos limites temporais para a pesquisa, tendo sido dada preferência a artigos mais recentes. Foi dada maior relevância a artigos originais, no entanto, foram também consultadas recomendações internacionais e artigos de revisão de relevância para o tema.

3. TRATAMENTO HORMONAL ADJUVANTE NO CANCRO DA MAMA

A maioria de casos de cancro da mama invasivo no sexo feminino expressa recetores hormonais, nomeadamente recetores de estrogénio e/ou progesterona.⁽⁴⁾ A avaliação imunohistoquímica permite identificar a expressão destes recetores, definida pela marcação de pelo menos 1% das células neoplásicas.⁽⁸⁾ A presença de recetores hormonais é um fator preditivo de resposta à terapêutica endócrina, pelo que todas as mulheres com CMPRE são candidatas a tratamento hormonal adjuvante.^{(4), (8)} O principal fator que determina o fármaco de eleição para o tratamento adjuvante é o estado hormonal da doente (pré ou pós-menopausa). Além disso, a eficácia do tratamento e a existência de efeitos adversos condicionam a escolha da terapêutica de forma individualizada.⁽⁸⁾ As opções existentes para realização de terapia endócrina são as seguintes: i) tamoxifeno; ii) inibidores da aromatase (IA) e iii) supressão ou ablação ovárica.⁽⁸⁾ O TMX é um modulador seletivo dos recetores de estrogénio, isto é, possui propriedades mistas de ação agonista ou antagonista dos estrogénios em diferentes tecidos do organismo. No tecido mamário funciona como um inibidor competitivo do estrogénio, o que possibilita o bloqueio da proliferação tumoral. Por outro lado, os inibidores da aromatase, como o letrozole, anastrozole e exemestano, impedem a conversão periférica de androgénios para estrogénios. Finalmente, a supressão ou ablação ovárica impedem a produção endógena de estrogénios pelos ovários, podendo ser realizada permanentemente através de ooforectomia ou irradiação pélvica (ablação ovárica), ou temporariamente através de fármacos (supressão ovárica), nomeadamente com agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH).⁽⁸⁾

3.1. Terapia endócrina na pré-menopausa

O TMX representa o fármaco de eleição em pacientes pré-menopáusicas, uma vez que aumenta substancialmente a sobrevivência geral e a sobrevivência livre de doença.⁽⁸⁾

A monoterapia com um IA está contraindicada em mulheres que se encontram na pré-menopausa, uma vez que este tipo de fármacos não impede a produção de estrogénios pelos ovários.⁽⁴⁾ Recentemente, dois estudos avaliaram a utilização de supressão ovárica (SO) combinada tanto com TMX ou com exemestano (um IA) em comparação com a monoterapia com TMX, em doentes pré-menopáusicas.^{(9), (10)} Nos estudos *Suppression of Ovarian Function Trial* (SOFT) e *Tamoxifen and Exemestane Trial* (TEXT) foram randomizadas mais de 4000 mulheres na pré-menopausa para realização durante 5 anos

de monoterapia com TMX, de combinação de TMX com SO ou de combinação de exemestano com SO. Os dados conjuntos destes dois estudos demonstraram benefício na associação de exemestano com SO em comparação com a combinação do TMX e SO, nomeadamente no que diz respeito à sobrevivência livre de doença com um benefício absoluto de 4%, mas não na sobrevivência geral. Além disso, foi verificado um maior número de efeitos adversos no ramo de tratamento com exemestano comparativamente com os outros grupos, mais comumente sintomas musculoesqueléticos e osteoporose.⁽¹⁰⁾ Por outro lado, apenas em mulheres de alto risco e que realizaram quimioterapia a associação de TMX e supressão ovárica se mostrou benéfica. Assim, em pacientes pré-menopáusicas com baixo risco de recorrência, a opção de realização de monoterapia com TMX é a atitude mais apropriada. No grupo de doentes de alto risco de recorrência, isto é, com tumores maiores dimensões, com envolvimento ganglionar axilar ou com um grau tumoral elevado, a realização de supressão ovárica com um agonista da GnRH deve ser considerada. Apesar do ligeiro benefício da adição do exemestano à SO, a opção entre este e o TMX deve ser efetuada com base no perfil de toxicidade de cada agente e pelas características e preferências da paciente.⁽¹¹⁾

3.2. Terapia endócrina na pós-menopausa

Em pacientes na pós-menopausa, tanto o TMX como os IA são opções viáveis no tratamento hormonal adjuvante. Os IA, dos quais são exemplos o anastrozole, o letrozole e o exemestano, são fármacos que suprimem os níveis plasmáticos de estrogénios ao inibir a aromatase, a enzima responsável por converter androgénios em estrogénios em tecidos periféricos.⁽⁸⁾

Diversos estudos mostraram que a terapêutica com IA na pós-menopausa é superior ao uso de TMX, especificamente em termos de sobrevivência livre de doença, risco de recidiva e sobrevivência geral.^{(12), (13)} A eficácia terapêutica dos vários agentes pertencentes à classe dos IA é comparativamente semelhante. O *Arimidex*, *Tamoxifen*, *Alone or in Combination* (ATAC) e o *Breast International Group* (BIG) 1-98 foram os primeiros estudos a comparar a utilização de IA com o TMX durante um período de 5 anos em mulheres na pós-menopausa.⁽¹²⁾ O estudo ATAC comparou o uso de anastrozole com o TMX em 9366 mulheres com CM localizado. Após um período de seguimento mediano de 68 meses, o anastrozole melhorou significativamente a sobrevivência livre de doença, o tempo de recorrência de cancro, o desenvolvimento de metástases à distância e o aparecimento de cancro na mama contralateral. No entanto, a incidência de fraturas foi significativamente superior no grupo tratado com anastrozole.⁽¹²⁾ No estudo BIG 1-98 foram randomizadas

8010 mulheres com CM em 4 grupos distintos: TMX por 5 anos, letrozole por 5 anos, TMX por 2 anos seguido por 3 anos de letrozole e letrozole por 2 anos seguido por 3 anos de TMX. ⁽¹³⁾ A análise inicial deste estudo envolveu a comparação dos dois grupos que receberam letrozole inicialmente com os dois grupos que realizaram primeiramente TMX. Os resultados mostraram um aumento significativo da sobrevivência livre de doença em mulheres que iniciaram letrozole no início. Além disso, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em termos de recorrência ou sobrevivência entre o grupo que realizou monoterapia com o letrozole e os grupos que realizaram a troca de fármacos. Assim, para mulheres que iniciam terapêutica adjuvante com IA e que não toleram os efeitos adversos deste, a sua substituição por TMX é uma opção igualmente efetiva em comparação com a continuação do IA. ^{(12), (13)}

Estudos recentes apontam um benefício adicional com o prolongamento do tratamento com IA para os 10 anos. ⁽¹⁴⁾ No estudo MA.17R, 1918 mulheres na pós-menopausa foram randomizadas para receber tratamento prolongado de 10 anos com letrozole ou placebo após terem realizado qualquer tipo de terapia endócrina nos 5 anos anteriores. Foram observadas melhorias na sobrevivência livre de doença aos 5 anos no grupo a realizar letrozole por 10 anos em comparação com o placebo, 95% e 91%, respectivamente. Além disso, foi observada uma redução do risco de recorrência e de cancro da mama contralateral de cerca de 34% no grupo de estudo. No entanto, a sobrevivência geral aos 5 anos não apresentou diferenças entre os dois grupos. A terapêutica prolongada com IA comparativamente ao placebo está associada a um aumento significativo de efeitos adversos no osso, nomeadamente dores ósseas, fraturas e osteoporose. ⁽¹⁴⁾ Em 2018, a *American Society of Clinical Oncology* atualizou as recomendações ao uso dos IA e recomenda a utilização destes agentes por período prolongado para 10 anos em mulheres que apresentem envolvimento ganglionar por cancro da mama ou se apresentarem um risco de recorrência considerável. ⁽¹⁵⁾

4. EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO COM TAMOXIFENO

O sucesso do tratamento adjuvante do TMX no CMPRE prende-se no fato de este apresentar uma ação antiestrogénica no tecido mamário e, desta forma, impedir a proliferação de células neoplásicas. No entanto, a sua atividade hormonal mista em diferentes tecidos do organismo condiciona o desenvolvimento de diversos efeitos secundários.

A sintomatologia mais frequentemente reportada é a presença de sintomas vasomotores (afrontamentos), que atinge até 80% das pacientes a realizar tratamento com este agente. ⁽¹⁶⁾ Acredita-se que estes sintomas sejam causados por um efeito antiestrogénico deste fármaco no sistema nervoso central. ⁽¹⁷⁾ Mulheres que se encontram na pré-menopausa apresentam maior predisposição para o desenvolvimento de afrontamentos em relação a mulheres na peri ou pós-menopausa. ^{(16), (18)} A enzima hepática CYP2D6 é responsável por converter o TMX no seu metabolito ativo, o endoxifeno. Assim, a administração conjunta de fármacos com capacidade moderada de inibir esta enzima, como a sertralina e a duloxetina (inibidores seletivos da recaptação da serotonina), podem reduzir os efeitos vasomotores produzidos pelo TMX. No entanto, é importante evitar a utilização de inibidores fortes desta enzima, nomeadamente a paroxetina e a fluoxetina, pelo potencial de diminuir a eficácia do TMX. ⁽¹⁹⁾

Vários estudos demonstraram que o uso de TMX está associado a um aumento de incidência de tromboembolismo venoso, sendo este efeito mais pronunciado quando este agente é concomitantemente utilizado com quimioterapia. ^{(20), (21), (22)} O risco relativo de eventos tromboembólicos é duas a três vezes superior comparativamente a mulheres que não realizam esta terapêutica. ⁽⁶⁾ A imobilização, a presença de fraturas e a realização de cirurgia prévias são fatores de risco para o desenvolvimento deste efeito adverso. ⁽²³⁾

A patologia endometrial mais frequentemente associada ao uso de TMX é o aparecimento de pólipos endometriais. Mais de 10% das mulheres pós-menopáusicas desenvolve este tipo de patologia após 4 anos de tratamento com TMX. ^{(24), (25), (26)} Os pólipos associados a esta terapêutica são caracteristicamente de grandes dimensões (maiores que 2 centímetros), múltiplos e apresentam alterações a nível molecular. ^{(27), (28)} Além disso, mulheres com antecedentes de pólipos endometriais antes do início do tratamento apresentam um risco de recorrência superior desta patologia com a toma do TMX. ⁽²⁹⁾ Até 11% dos pólipos de mulheres sob TMX sofre transformação maligna, não existindo evidência que a existência de malignidade esteja relacionada com o tamanho do pólipo ou a duração do tratamento. ^{(27), (30)} Em mulheres na pré-menopausa,

independentemente de estarem ou não a efetuar terapia com TMX, não existem diferenças na prevalência de pólipos endometriais. ⁽³¹⁾

Além disso, o TMX está associado a um risco duas a três vezes superior de desenvolvimento de cancro endometrial. ^{(32), (33)} Este aumento de risco é dependente tanto da dose como da duração do tratamento com este agente, tendo-se observado a redução do risco com a descontinuação da terapêutica no estudo *International Breast Cancer Study Group* (IBIS)-I. ⁽³⁴⁾ Neste estudo de quimioprevenção com tamoxifeno foram randomizadas 7145 mulheres com elevado risco de CM para receber TMX durante 5 anos ou placebo. Durante o período de tratamento, foram identificados 12 casos de cancro endometrial no grupo do TMX em comparação com apenas 3 casos no grupo placebo. No entanto, no período de seguimento e após descontinuação terapêutica, foram identificados 5 casos no grupo do TMX e 8 casos no grupo placebo. ⁽³⁴⁾ Numa meta-análise da *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*, que incluiu 21457 pacientes com CM, verificou que o aumento da incidência de cancro endometrial em doentes sob TMX foi 2,4 vezes superior em relação ao grupo placebo. No entanto, este aumento de risco apenas foi significativo em mulheres com idade superior a 55 anos, que apresentavam um risco 3 vezes superior de desenvolver cancro uterino. Muitos estudos documentaram que a taxa de cancro endometrial em mulheres na pós-menopausa é 2 a 3 vezes superior à população geral. ⁽²²⁾ No entanto, este aumento não está provado para mulheres na pré-menopausa, uma vez que estudos randomizados de larga escala e meta-análises não mostraram significância estatística para afirmar que mulheres pré-menopáusicas em tratamento com TMX possuem risco de cancro endometrial superior à população em geral. ^{(20), (26)}

O aumento do risco de desenvolvimento de sarcoma uterino e de carcinosarcoma também foi associado ao TMX. ^{(35), (36)} Estes tumores são raros e apresentam um risco absoluto de desenvolvimento baixo. Num estudo da *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*, que randomizou 13388 mulheres para um grupo de tratamento com TMX durante 5 anos e um grupo placebo, demonstrou que o risco de sarcoma em mulheres tratadas era de 17 por 100000 mulheres-ano em comparação com nenhum caso no grupo placebo. ⁽³⁶⁾ De forma geral, os sarcomas apresentam-se em estadio avançado, após 2 a 5 anos do início da terapêutica com TMX. ⁽³⁷⁾

5. TERAPÊUTICA PROLONGADA COM TAMOXIFENO

Da pesquisa bibliográfica realizada foram encontrados apenas 2 estudos que comparavam a terapia prolongada com TMX por 10 anos com o tratamento padrão de 5 anos. O *Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter* (ATLAS) e o *Adjuvant Tamoxifen: To Offer More?* (aTTom) representam os primeiros estudos de larga escala a demonstrar o benefício do tratamento adjuvante prolongado com TMX em mulheres com CMPRE. Em ambos, mulheres com CM foram randomizadas para continuar TMX até aos 10 anos ou parar aos 5 anos. ^{(6), (7)}

No ATLAS participaram 12894 mulheres com CM, das quais 53% representavam doença positiva para recetores de estrogénio. De acordo com a análise do subgrupo de doentes com CMPRE, o TMX reduziu significativamente o risco de recorrência e a mortalidade por CM, tendo sido verificada uma redução absoluta da mortalidade por CM de 2,8%. Estas reduções foram mais significativas após a primeira década do diagnóstico de cancro, ou seja, após o final do tratamento prolongado. No entanto, na amostra total de mulheres estudadas, o risco relativo de cancro endometrial com o tratamento prolongado foi de 1,74. Análises adicionais revelaram que o risco cumulativo de cancro endometrial para os anos 5-14 foi de 3,1% nas mulheres que continuaram o tratamento e 1,6% naquelas que pararam aos 5 anos. Verificou-se, também, um ligeiro aumento absoluto de 0,2% na mortalidade por cancro endometrial em doentes sob terapêutica prolongada, não sendo estatisticamente significativo. ⁽⁶⁾

De forma semelhante que o estudo anterior, os resultados preliminares do aTTom, que analisou 6953 mulheres com CM, mostrou melhorias significativas em termos de recorrência de cancro mamário e de mortalidade em pacientes a efetuar TMX durante 10 anos. No entanto, revelou um aumento significativo do risco de cancro do endométrio em comparação com o grupo controlo, de cerca de 2,20. ⁽⁷⁾

6. VIGILÂNCIA ENDOMETRIAL

De acordo com os estudos referidos na seção anterior ^{(6), (7)}, o risco relativo de cancro endometrial em mulheres que realizem terapia prolongada com TMX é cerca de duas vezes superior àquele previsto para mulheres que pararam o tratamento aos 5 anos. Posto isto, o rastreio de cancro endometrial em mulheres assintomáticas sob TMX pode apresentar um papel importante no reconhecimento precoce desta neoplasia. Até ao momento, não existem estudos acerca da vigilância de patologia endometrial em mulheres a efetuar terapia adjuvante prolongada com TMX, pelo que apenas foram analisados estudos referentes ao tratamento durante 5 anos.

A modalidade de rastreio mais frequentemente utilizada para a avaliação do endométrio foi a ecografia transvaginal (ETV). ⁽³⁸⁾ Diversos estudos foram realizados de maneira a avaliar a capacidade diagnóstica do exame ecográfico, comparando as alterações encontradas com os achados histeroscópicos e patológicos das lesões. ^{(38), (39)} Num estudo prospetivo, foram incluídas 247 mulheres assintomáticas que estavam a efetuar tratamento com TMX para o rastreio semestral de patologia endometrial através de ETV. Apesar do valor de corte para a espessura endometrial anormal tenha sido de 10 mm, o rastreio com ETV apresentou uma elevada proporção de falsos positivos. Nos achados histológicos foi encontrado um caso de cancro endometrial, 4 casos de hiperplasia, 9 pólipos endometriais e 38 casos de atrofia. Além disso, após 3 anos de terapêutica, verificou-se um aumento da espessura endometrial pré-tratamento de 3,5 mm para 9,2 mm, um aumento significativamente superior ao encontrado no grupo de controlo. Das 52 histeroscopias e curetagens realizadas, devido a achados anormais na ETV, 4 destas foram complicadas com perfuração uterina. ⁽³⁹⁾ A correlação entre a medição da espessura endometrial e a presença de patologia endometrial é baixa, uma vez que o tratamento com TMX induz a proliferação glandular subendometrial, produzindo uma proporção considerável de casos falsos positivos. ⁽⁴⁰⁾ Em mulheres assintomáticas sob terapêutica com TMX, a ETV apresentou uma sensibilidade de 84%, especificidade de 19% e um valor preditivo positivo de 55% na deteção de patologia endometrial. ⁽⁴¹⁾ A combinação da histerossonografia à ETV mostrou um aumento da eficácia em detetar e excluir a existência de alterações endometriais. ⁽⁴²⁾

Atualmente, não está recomendada a vigilância de rotina de patologia endometrial em mulheres sob TMX. ⁽⁵⁾ As recomendações internacionais constataam que todas as mulheres devem receber aconselhamento prévio ao tratamento acerca dos riscos endometriais associados ao TMX, devendo informar o médico caso apresente qualquer sintoma ginecológico, nomeadamente hemorragia vaginal anormal. ⁽⁵⁾

7. CONCLUSÃO

O cancro da mama com expressão de recetores hormonais corresponde ao tipo de neoplasia mamária mais frequente em todo o mundo. Um dos pilares fundamentais no tratamento deste tipo de tumor é a utilização de hormonoterapia adjuvante. O tamoxifeno, um modulador seletivo dos recetores de estrogénio, é o fármaco de eleição tanto para mulheres na pré-menopausa, assim como para algumas mulheres na pós-menopausa. O tratamento adjuvante com este fármaco durante 5 anos mostrou enormes benefícios em termos de recorrência e de mortalidade por cancro da mama positivo para recetores de estrogénio. No entanto, devido aos efeitos pró-estrogénicos no útero, esta terapia está associada a uma elevação do risco de patologia endometrial, nomeadamente de cancro endometrial, sarcoma e carcinosarcoma uterinos.

Mais recentemente, estudos randomizados e de larga escala demonstraram benefícios adicionais com o prolongamento da terapia com tamoxifeno para 10 anos. Porém, foi observado um aumento da incidência de cancro endometrial, que afetou maioritariamente mulheres que se encontravam na pós-menopausa. Em comparação com o tratamento durante 5 anos, a terapia prolongada mostrou um aumento de cerca de duas vezes no risco de malignidade endometrial. Em mulheres na pré-menopausa com neoplasia mamária positiva para recetores de estrogénio, o baixo risco de desenvolver cancro endometrial com o tratamento prolongado é largamente compensado pela redução em termos absolutos da mortalidade e da recorrência por cancro.

Atualmente, poucos estudos mostraram benefício na vigilância de rotina de mulheres assintomáticas sob terapêutica com tamoxifeno durante 5 anos. O efeito hipertrófico do tamoxifeno no endométrio produz um aumento da espessura endometrial, sem que isso signifique a produção de lesões atípicas, o que leva à utilização de procedimentos invasivos desnecessários, caros e potencialmente prejudiciais. Em mulheres na pré-menopausa não há evidência que o rastreio endometrial seja justificado, já que apresentam um risco baixo de cancro do endométrio. No entanto, com o prolongamento da terapia com tamoxifeno e o aumento significativo do risco de cancro endometrial em mulheres pós-menopáusicas seria recomendável a avaliação ecográfica do endométrio neste grupo de doentes, nomeadamente após os 5 anos de terapêutica. São necessários estudos que avaliem a eficácia deste rastreio neste grupo de mulheres.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. American Cancer Society. 2017.
2. RORENO. Registo Oncológico Nacional 2010 Porto: Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE; 2016.
3. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017.
4. Burstein H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2014 Jul; 20(21).
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Tamoxifen and uterine cancer. Committee Opinion No. 601. Obstet Gynecol. 2014; 123: p. 1394-7.
6. Davies C, Pan H, Godwin J, 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. 2013; 381: p. 805-16.
7. Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol. 2013; (suppl): p. 5-5.
8. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep; Suppl5: p. 8-30.
9. Francis P, Regan M, Fleming G, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Eng J Med. 2015; 372(436).
10. Francis P, Pagani O, Fleming G, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2018; 379(122).
11. Pagani O, Regan M, Walley B, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014 Jul; 317: p. 107-18.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015; 386: p. 1341-52.
13. Regan M, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. Lancet. 2011; 12: p. 1101-8.
14. Goss P, Ingle J, Pritchard K, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. N Engl J Med. 2016; 375(209).
15. Burstein H, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 2018 Nov; 36.

16. Day, R.; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study (NSABP-1). Quality of life and tamoxifen in a breast cancer prevention trial: a summary of findings from the NSABP P-1 study. *Ann N Y.* 2001; 949(143).
17. Stearns V, Ullmer L, López J, et al. Hot flushes. *Lancet.* 2002; 360(1851).
18. Crandall C, Petersen L, Ganz P, Greendale G. Association of breast cancer and its therapy with menopause-related symptoms. *Menopause.* 2001; 11(519).
19. Goetz M, Rae J, Suman V, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flushes. *J Clin Oncol.* 2005; 23(9312).
20. Fisher B, Costantino J, Wickerham D, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90(1371).
21. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet.* 2002; 360(817).
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, 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; 378(771).
23. Garber J, Halabi S, Tolaney S, et al. Factor V Leiden Mutation and Thromboembolism Risk in Women Receiving Adjuvant Tamoxifen for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(13).
24. Cohen I, Altaras M, 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).
25. Machado F, Rodríguez J, León J, et al. Tamoxifen and endometrial cancer. Is screening necessary? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005; 26(257).
26. Runowicz C, Costantino J, Wickerham D, et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(535).
27. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004; 94(256).
28. McGurgan P, Taylor L, Duffy S., O'Donovan P. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. *Maturitas.* 2006; 54(252).
29. Chalas E, Costantino J, Wickerham D, et al. Benign gynecologic conditions among participants in the Breast Cancer Prevention Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(1230).
30. Lee S, Kaunitz A, Sanchez-Ramos L, Rhatigan R. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(1197).

31. McGonigle K, Lantry S, Odom-Maryon T, et al. Histopathologic effects of tamoxifen on the uterine epithelium of breast cancer patients: analysis by menopausal status. *Cancer Lett.* 1996; 101(59).
32. Braithwaite R, Chlebowski R, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med.* 2003; 18(937).
33. Fisher B, Costantino J, Redmond C, 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.* 1994; 86(527).
34. Cuzick J, Forbes J, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer - 96 month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(272).
35. Lavie O, Barnett-Griness O, Narod S, Rennert G. The risk of developing uterine sarcoma after tamoxifen use. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18(352).
36. Wickerham D, Fisher B, Wolmark N, et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20(2758).
37. Wysowski D, Honig S, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med.* 2002; 346(1832).
38. Fung M, 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: p. 154-159.
39. Gerber B, Krause A, Müller H, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol.* 2000; 18: p. 3464-3470.
40. Achiron R, Lipitz S, Sivan E, et al. Changes mimicking endometrial neoplasia in postmenopausal, tamoxifen-treated women with breast cancer: a transvaginal Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 6: p. 116-20.
41. Tesoro M, Borgida A, Maclaurin N, et al. Transvaginal endometrial sonography in postmenopausal women taking tamoxifen. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: p. 363-6.
42. Markovitch O, Tepper R, Aviram R, et al. The value of sonohysterography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol.* 2004; 94: p. 754-9.