

**FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE
PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

RAQUEL PAPANDREUS DIBI

**USO DE TAMOXIFENO E LESÕES ENDOMETRIAIS: ACHADOS
HISTEROSCÓPICOS, ANÁTOMO-PATOLÓGICOS E
IMUNOISTOQUÍMICOS EM PÓS-MENOPÁUSICAS COM
CARCINOMA DE MAMA**

Porto Alegre, 2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

RAQUEL PAPANDREUS DIBI

**USO DE TAMOXIFENO E LESÕES ENDOMETRIAIS: ACHADOS
HISTEROSCÓPICOS, ANÁTOMO-PATOLÓGICOS E
IMUNOISTOQUÍMICOS EM PÓS-MENOPÁUSICAS COM
CARCINOMA DE MAMA**

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Py Gomes da Silveira

Co-orientador: Prof. Dr. Cláudio Galleano Zettler

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em
Patologia da Fundação Faculdade
Federal de Ciências Médicas de
Porto Alegre.

Porto Alegre, 2007

D543u Dibi, Raquel Papandreu

Uso de tamoxifeno e lesões endometriais: achados histeroscópicos, anátomo-patológicos e imunoistoquímicos em pós-menopáusicas com carcinoma de mama / Raquel Papandreu Dibi; orient. Gustavo Py Gomes da Silveira; co-orient. Cláudio Galleano Zettler. Porto Alegre: FFFCMPA, 2007.

104 fls.; graf.; il.; tab.

Dissertação (Mestrado) Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Programa de Pós-Graduação em Patologia.

1. Endométrio. 2. Tamoxifeno. 3. Menopausa. 4. Imunoistoquímica.

5. Ki-67. 6. Receptor de estrogênio. 7. Receptor de progesterona.

I. Gomes da Silveira, Gustavo Py. II. Zettler, Cláudio Galleano. III. Título.

CDD 618.142

CDU 618.14

Ruth B.F. Oliveira/Bibliotecária
CRB10/501

Dedico esta Dissertação a minha mãe, **Neli Maria**, indispensável na minha formação como pessoa e a quem agradeço muito por tudo que fez para que eu chegasse até aqui.

Ao meu tio e padrinho, **Paulo Roberto**, por ser quem é e por sempre me mostrar as direções corretas a seguir.

Ao **Ademar**, pelo amor, companheirismo e auxílio nos momentos necessários.

Às minhas irmãs, **Carla e Paula**, a quem amo muito e com quem ainda espero compartilhar muitas conquistas.

AGRADECIMENTOS

- Ao meu orientador **Dr. Gustavo Py Gomes da Silveira** por todas as oportunidades que me proporcionou e ainda proporciona. Serei sempre grata pelo apoio e confiança depositada.
- Ao **Dr. Cláudio Galleano Zettler** pela orientação, incentivo, confiança e principalmente disponibilidade no auxílio da realização desta dissertação.
- Aos professores do programa de Pós-Graduação em Patologia da FFFCMPA, pela competência e dedicação, em especial à professora **Marilda Cruz Fernandes** pelo auxílio na realização das imagens.
- À **Rosalva Thereza Meurer**, por além de ser uma ótima colega, ter sido fundamental na realização da parte de imunoistoquímica desta dissertação.
- À bibliotecária da FFFCMPA **Eleonora Petzhold**, pela eficiência na busca pelos artigos científicos.
- Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Patologia da FFFCMPA, principalmente à **Ivonice Oliveira Santos**, pela disposição e auxílio diário.
- Aos meus colegas da pós-graduação pela convivência e parceria durante as aulas.
- **Dra. Alice Volpe Ayub**, **Dra. Suzana Arenhart Pessini** e **Dra. Suzane Beirão de Almeida** por suas colaborações neste trabalho.
- Aos professores do Depto de Ginecologia e Obstetrícia de Santa Maria (UFSM), pela compreensão e adaptação dos horários para que eu conseguisse concluir o mestrado.
- Ao **Dr Paulo Sityá** pela amizade e incentivo durante esta jornada.
- Agradeço imensamente aos meus familiares, pela compreensão, pelo amor e especialmente por me fazerem entender que família é a base de toda construção.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviaturas e Siglas (Revisão da Literatura)

Ca: câncer

RE: receptor de estrogênio

RP: receptor de progesterona

US: ultra-sonografia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Delimitação do Tema de Pesquisa	9
1.2 Justificativa	9
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 Tamoxifeno	12
2.2 Alterações do Tamoxifeno no Endométrio	15
2.3 Detecção de Patologias Endometriais	17
2.4 Tratamento das Lesões Endometriais Prévio ao Uso do Tamoxifeno	20
2.5 Sangramento Pós-Menopáusico	21
2.6 Câncer de Endométrio	22
2.7 Hiperplasia Endometrial	25
2.8 Pólipo Endometrial	26
2.9 Receptores Esteróides e Ki-67	29
2.10 Imunoistoquímica e Tamoxifeno	31
3 OBJETIVOS	35
3.1 Geral	35
3.2 Específicos	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ARTIGOS	48
Artigo em Português	48
Artigo em Inglês	70
ANEXOS	91
Anexo 1 – Revisão da Literatura	91
Anexo 2 – Artigo em Português	93
Anexo 3 – Artigo em Inglês	99

LISTA DE FIGURA E TABELAS

Revisão da Literatura	91
Tabela 1 - Distribuição dos pólipos endometriais em pós-menopáusicas assintomáticas com câncer de mama e usuárias de tamoxifeno e em pacientes usuárias de tamoxifeno sintomáticas	92
Tabela 2 - Risco relativo de câncer endometrial em pós-menopáusicas conforme tempo de uso de tamoxifeno	92
Tabela 3 - Hiperplasia endometrial em pós-menopáusicas com câncer de mama e usuárias de tamoxifeno e em pós-menopáusicas não usuárias	92
Artigo em Português	93
Tabela 1 - Caracterização da amostra	94
Tabela 2 - Achados histeroscópicos	94
Tabela 3 - Associação das variáveis em estudo com o Receptor de progesterona, receptor de estrogênio e ki-67 (MIB-1)	95
Figura 1 - Achados anátomo-patológicos	95
Figura 2 - Biópsia endometrial-receptor de progesterona positivo	96
Figura 3 - Biópsia endometrial -receptor de estrogênio positivo	96
Figura 4 - Biópsia endometrial- Ki-67 positivo	97
Figura 5 - Associação entre o tempo decorrido da menopausa e a expressão de Ki-67 no endométrio	98
Figura 6 - Associação entre a idade e a expressão de Ki-67 no endométrio	98
Artigo em inglês	99
Table 1 -. Characteristics of the sample	100
Table 2 - Hysteroscopic findings	100

1. INTRODUÇÃO

1.1. Delimitação do Tema de Pesquisa

O presente estudo avalia os achados imunoistoquímicos de biópsias endometriais de pacientes pós-menopáusicas com ca de mama e usuárias de tamoxifeno. Os marcadores imunoistoquímicos analisados são receptor de estrogênio, receptor de progesterona e Ki-67. Avalia também os achados anátomo-patológicos e os achados histeroscópicos das pacientes incluídas no estudo.

1.2. Justificativa

O tamoxifeno é um SERM (modulador seletivo de receptor de estrogênio) derivado do trifeniletileno que possui propriedades agonistas e antagonistas ao estrogênio, dependendo do tecido em que esteja agindo e da concentração de estradiol (MOURITS et al., 2002)

O declínio da mortalidade pelo câncer de mama nos países ocidentais é devido, em parte, ao uso de tamoxifeno (ELLIS et al., 2002) droga largamente utilizada no tratamento do câncer de mama em seus diversos estádios.

A meia-vida do tamoxifeno é de sete dias e o nível de tratamento para câncer de mama só é alcançado após um mês. A dose diária recomendada universalmente é de 20mg, sendo doses mais altas relacionadas com maior toxicidade e sem benefício superior comprovado.

O metabolismo do tamoxifeno é complexo, e um grande número de metabólitos tem propriedades estrogênicas e anti-estrogênicas. Como a meia-vida é prolongada, a droga pode ser detectada nos tecidos até meses após o término do tratamento (ELLIS et al., 2002). Embora seu efeito anti-estrogênico no tecido

mamário represente uma opção importante na terapêutica do câncer de mama, estudos demonstraram seus efeitos em outros tecidos, como por exemplo, a associação com câncer de endométrio e com trombose venosa, agora reconhecidos como ação estrogênica no endométrio e no sistema de coagulação.

Desde a publicação de Fornander (FORNANDER et al. 1989) uma incidência aumentada de carcinoma endometrial em pós-menopáusicas com câncer de mama e usuárias de tamoxifeno vem sendo descrita. Em 1996 a “International Agency for Research on Cancer” classificou o tamoxifeno como substância carcinogênica para o endométrio (IARC, 1996) e o uso de tamoxifeno passou a ser um fator de risco para desenvolver adenocarcinoma de endométrio.

Estudos mostram um risco relativo para desenvolver câncer de endométrio superior em usuárias de tamoxifeno (duas a três vezes maior). Este risco aumenta proporcionalmente ao tempo de tratamento e à dose utilizada. O RR é =2 para um tempo de uso de 2 a 5 anos e RR= 6,9 para um tempo superior a cinco anos de uso de tamoxifeno (BERGMAN et al., 2000). O mecanismo de ação que explica a proliferação endometrial induzida pelo tamoxifeno e sua possível contribuição na carcinogênese do endométrio ainda não está completamente definido. Sabe-se que a incidência de afecções benignas excede a dos casos de câncer em pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno (COHEN et al., 1999) sugerindo que a maioria destas lesões não progridem para câncer.

Tendo em vista esses achados, a monitorização do endométrio das pacientes tratadas com tamoxifeno, com o intuito de diagnosticar precocemente essas lesões, foi experimentada, seja por histeroscopia (GONÇALVES et al.,1999;GEBAUER et al.;2001), por ultra-sonografia (FLEISCHER et al.,2001;SYMONDS, 2001) por curetagem uterina ou por biópsia endometrial (SYMONDS, 2001).

Qualquer processo patológico intracavitário pode beneficiar-se do diagnóstico endoscópico. A histeroscopia pode ser considerada o padrão-ouro no estudo do endométrio, com acurácia superior à biópsia às cegas e à curetagem uterina no diagnóstico de alterações endometriais (GARUTI et al., 2002). Baseados nestes achados, nos últimos anos, vários estudos ressaltaram o papel da

histeroscopia na avaliação da mucosa uterina. É um exame que pode ser feito ambulatorialmente e sem anestesia. Todavia é exame invasivo, requer técnica especializada e equipamento de alto custo, o que dificulta seu uso para fins de rastreamento populacional.

A proteína Ki67 é uma proteína nuclear e nucleolar associada à proliferação das células somáticas. É a exclusiva expressão deste antígeno em células em processo de proliferação que faz com que os anticorpos se tornem uma ferramenta inestimável para o estudo da proliferação celular em pesquisa sobre câncer. O anticorpo Ki67 original só pode ser utilizado em tecido fresco ou congelado, uma vez que a fixação reduz ou anula a reação imunoistoquímica. Este protótipo de anticorpo foi sucedido por outros anticorpos que podem reconhecer a proteína Ki67 em cortes de tecidos convencionalmente fixados (o mais amplamente utilizado é o MIB-1) (BROWN et al., 2002; ENDL et al., 2000).

No endométrio de mulheres pré-menopáusicas saudáveis, um nível aumentado de estradiol coincide com um aumento na expressão do Ki67, do receptor de progesterona e do receptor de estrogênio. Pode-se deduzir que o tamoxifeno, devido ao seu efeito agonista no endométrio, induziria a um aumento na expressão do Ki67 no epitélio glandular e isto se relacionaria ao status de receptor de estrogênio. Devido ao fato de que agonistas do estrogênio no endométrio podem induzir a expressão do receptor de progesterona, receptores de progesterona podem estar aumentados em usuárias de tamoxifeno (MOURITS et al. 2002).

Este estudo foi idealizado porque ainda não existe na literatura um consenso sobre a ação do tamoxifeno no endométrio de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, assim como sobre a melhor maneira de rastreamento das alterações endometriais nestas pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Tamoxifeno

O tamoxifeno é a droga mais prescrita no tratamento hormonal do câncer de mama. Ele prolonga a sobrevida global e o intervalo livre de doença, diminui a recidiva do câncer na mama contralateral e pode reduzir o risco de desenvolver ca de mama em mulheres assintomáticas com forte história familiar para ca de mama (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP, 1992). O mecanismo primário de ação do tamoxifeno, como antiestrogênio, é o antagonismo à molécula do estrogênio nos seus receptores específicos (KARCK et al. 2000; ELKAS et al. 2000). Alguns autores referem que o mecanismo de ação do tamoxifeno é complexo (RODRIGUES et al. 1996; RULLO et al., 1993), e ainda não está bem elucidado. Sua ação poderia ser explicada por diversos efeitos: inibição da calmodulina, estimulação da secreção do fator de crescimento Beta, indução da apoptose, interação com glicoproteína P, inibição da proteína quinase e fosfolipase C, estimulação da ativação da fosfoinositida quinase, influência na expressão do fator-1 de crescimento insulina-like e efeito anti-angiogênico (TREILLEUX et al., 1999; FRIEDMAN 1998; SEOUND et al., 1999; HAGUE et al., 2002).

O tamoxifeno apresenta também uma atividade agonista ao estrogênio, sendo esta atividade a responsável pelos efeitos negativos no trato genital (DANIEL et al., 1996; KAVAK et al., 2000). Sabe-se que os antiestrogênios comportam-se como antagonistas puros ou agonistas/antagonistas parciais, dependendo da espécie animal ou da célula-alvo, o que dificulta a elucidação do seu mecanismo de ação (GALLO & KAUFMAN, 1997).

Como o seu mecanismo de ação no trato genital não é totalmente elucidado, não se sabe o porquê de, em alguns casos, o tamoxifeno exercer uma função

agonista e em outros casos uma função antagonista ao estrogênio no endométrio (DELIGDISCH et al., 2000). Sugere-se que o efeito exercido tenha relação com o nível de estrogênio: em níveis altos o tamoxifeno atuaria primeiramente como antagonista, em níveis baixos exerceria um efeito agonista ao estrogênio (YANG et al., 2001; COHEN et al., 1994). O papel do tamoxifeno na carcinogênese do endométrio ainda não é completamente determinado. Estudos sugerem que o efeito carcinogênico exercido pelo tamoxifeno seja diferente do exercido pelo estrogênio no endométrio (BERGMAN et al., 2000; DANIEL et al., 1996; DECENSI et al., 1996).

O primeiro relato da utilização do tamoxifeno no tratamento do câncer de mama foi o de Cole (COLE et al., 1971). Em 1973, o "Committee on the Safety of Medicines", no Reino Unido, aprovou o tamoxifeno como tratamento adjuvante do câncer de mama e, em 30 de dezembro de 1977, foi aprovado pela "FDA – Food and Drug Administration", para o mesmo fim.

O tamoxifeno foi, originalmente, selecionado para o uso terapêutico devido à sua eficácia e baixa incidência de efeitos colaterais, em relação a outros antiestrogênios não esteróides. Entretanto, alguns autores referiram sua influência na gênese de lesões endometriais, possibilitando, desse modo, maior risco de neoplasia de endométrio (BARAKAT, 1996; FISHER et al., 1998; MOURITS et al., 2001; NISHIMURA et al., 2001). Sendo o fármaco um composto não esteróide que se liga ao receptor estrogênico e atua tanto como agonista quanto como antagonista do estrógeno, é referido como modulador seletivo do receptor estrogênico (SERM) (WILLET et al., 2000).

Muitas pesquisas são feitas sobre os SERMS, principalmente devido à atividade seletiva que exercem sobre os tecidos (agonista ou antagonista aos esteróides sexuais). O tamoxifeno interage com o receptor intranuclear de estrogênio e promove mudanças na conformação do receptor. Tais mudanças são capazes de inibir o efeito estrogênico ou induzir a transcrição gênica.

O tamoxifeno é um derivado do trifeniletilênico (isômero trans) agonista parcial, com efeito, antiestrogênico, facilmente absorvido por via oral (na forma de citrato). É metabolizado pelo citocromo P450 no sistema microssomal hepático, resultando em vários metabólitos. Níveis máximos de tamoxifeno são detectados

entre 4 e 7 horas após administração oral de 20 mg da droga. A concentração plasmática média é muito superior ao estradiol (300ng/ml, enquanto que a do estradiol é em média 0,041ng/ml). Sua meia vida de distribuição é de 7 a 14 horas. Sua excreção é lenta e o metabólito n-desmetiltamoxifeno apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 14 dias, permanecendo no tecido mamário por até 5 meses depois de sua administração.

O principal mecanismo de ação na mama é a competição pelo receptor estrogênico, com formação do complexo tamoxifeno-receptor. O tamoxifeno apresenta efeitos estrogênicos parciais sobre outros tecidos, apesar de agir como antiestrogênico sobre a mama. Sua utilização aumentou o risco relativo para câncer de endométrio (RR 2,53) em mulheres na pós-menopausa e também a incidência de eventos tromboembólicos. Estes efeitos adversos parecem ser dependentes da dose e do tempo (LUCATO et al., 2006).

Por muito tempo, o tamoxifeno foi considerado uma medicação sem efeitos colaterais importantes. Observou-se, porém, que o tamoxifeno se associa com risco aumentado de anormalidades endometriais, como hiperplasias, pólipos e ca de endométrio. Tendo em vista esses achados, a monitorização do endométrio das pacientes tratadas com tamoxifeno, com o intuito de diagnosticar precocemente essas lesões, foi recomendada, seja por histeroscopia (GONÇALVES et al. 1999; GEBAUER et al.,2001), por ultra-sonografia (FLEISCHER et al.,2001;SYMONDS, 2001) por curetagem uterina ou por biópsia endometrial (SYMONDS, 2001).

Apesar disto, the American College of Obstetricians and Gynecologists não recomendam screening endometrial de rotina em pacientes com câncer de mama usuárias de tamoxifeno (ACOG COMMITTEE OPINION, 2006). Não existe consenso na literatura sobre a ação do tamoxifeno no endométrio de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, bem como sobre a melhor forma de rastreamento das alterações endometriais. Alguns trabalhos na literatura sugerem que períodos longos de administração do tamoxifeno se associam com efeitos colaterais indesejáveis (GAL et al., 1991; CHENG et al., 1997; COHEN et al. 1999; COHEN et al., 2000; WILLEN et al., 1998; NEVEN et al., 1998; MAUGERI et al., 2001; WOLF & JORDAN, 1992), e com uma frequência aumentada de doença endometrial (COHEN et al., 1996).

O estudo de Fornander T. (FORNANDER et al., 1989) observou uma incidência de câncer endometrial maior em pacientes que usaram tamoxifeno por cinco anos em relação a pacientes que usaram por dois anos ($p < 0,01$). Outros trabalhos mostram a associação entre tempo de tratamento e incidência de câncer endometrial (FISHER et al., 1994; VAN LEEUWEN et al., 1994; DELIGDISCH et al., 2000; FOTIOU et al., 2000; RYDEN et al., 1992; CUMMINGS et al., 1993) e de sarcoma uterino (FOTIOU et al., 2000; BERGMAN et al., 2000; LASSET et al., 2001; CECCHINI et al., 1996).

2.2. Alterações do Tamoxifeno no Endométrio

Um dos efeitos colaterais mais importantes do tamoxifeno parece ser o proliferativo no endométrio. Em usuárias de tamoxifeno, a obtenção de tecido endometrial para análise patológica é freqüentemente difícil em casos de endométrio espessado ao US (COHEN et al., 1994; LOVE et al., 1999; DIJKHUIZEN et al., 1996; COHEN et al., 1993) muitas vezes isto se explica pela imagem histeroscópica, usualmente demonstrando um endométrio atrófico. A análise patológica revela freqüentemente nestes casos dilatação cística glandular com estroma periglandular condensado e atrofia epitelial (DALLENBACH-HELLWEG et al., 2000; MOURITS et al., 1999; BARAKAT et al., 2000; GERBER et al., 2000; MCGONIGLE et al., 1998). Estas lesões são chamadas de atrofia glandular cística (LOVE et al., 1999; GERBER et al., 2000). Marchesoni et al (2001) citam em seu trabalho a atrofia cística endometrial como um achado anátomo-patológico muito comum em pacientes pós-menopáusicas tratadas com tamoxifeno. A atrofia endometrial cística é um processo benigno e pode estar relacionada ao efeito estrogênico do tamoxifeno. Este achado explica por que o endométrio pode aparecer anormal ao US transvaginal, apesar de não se detectar lesões no exame histeroscópico.

Embora se saiba que a freqüência de doenças endometriais encontradas em mulheres pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno é maior do que nas pacientes com câncer de mama que não realizam terapia com tamoxifeno (COHEN et al., 1994; DELIGDISCH et al., LAHTI et al., 1993; NEVEN et al., 1989) parece ser difícil prever qual paciente irá desenvolver doença endometrial durante o tratamento

(COHEN et al., 1993).

Doenças endometriais são vistas em 15 a 61% das pacientes tratadas com tamoxifeno que realizaram biópsia endometrial (HANN et al., 1997). Na maioria dos casos os achados são benignos (DELIGDISCH et al., 2000; LOVE et al., 1999; DIJKHUIZEN et al., 1996; KAVAK et al., 2000; ASCHER et al., 1996). Kedar RP et al (1994) demonstraram um aumento do risco de hiperplasia atípica em usuárias de tamoxifeno (frequência de 16% no grupo de usuárias de tamoxifeno x 0% no grupo sem tamoxifeno). O risco de desenvolver doenças benignas, semelhante ao risco de desenvolver ca de endométrio, parece estar relacionado com o tempo de uso do tamoxifeno (OZSENER et al., 1998; LOVE et al., 1999; ZARBO et al., 2000). Zarbo et al. (2000), em estudo prospectivo, acompanharam 219 mulheres com câncer de mama tratadas com tamoxifeno, durante seis anos, e descreveram prevalência de 26,9% de alterações endometriais, representadas principalmente por pólipos e atrofia cística. Achados semelhantes foram descritos em coletânea de 55 ensaios clínicos randomizados (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP, 1998).

Cohen (2004), na revisão que incluiu 106 estudos, demonstrou que a resposta endometrial em pós-menopáusicas ao tamoxifeno é variada, concluindo que as pacientes com câncer de mama que usam tamoxifeno apresentam maior frequência de doença endometrial do que as pacientes que não usam. As alterações endometriais devido ao tamoxifeno podem estar relacionadas com longo tempo de uso da medicação, com altas doses cumulativas de tamoxifeno, com a presença de sangramento vaginal e com a existência de doença endometrial prévia ao tratamento.

Conforme dados da literatura, 2/3 dos casos de ca de endométrio diagnosticados em pós-menopáusicas com ca de mama e usuárias de tamoxifeno são pouco diferenciados e com um prognóstico pior do que os casos de ca de endométrio em não usuárias de tamoxifeno (MIGNOTTE et al., 1998; DELIGDISCH et al., 2000; NAROD et al., 2001; MAGRIPLES et al., 1993; BERGMAN et al., 2000; LASSET et al., 2001; BONCHARDY et al., 2002). Muitos pesquisadores recomendam que pacientes pós-menopáusicas em uso de tamoxifeno recebam um acompanhamento rígido durante o tratamento, com screening para câncer de

endométrio (WILLEN et al., 1998; MAUGERI et al., 2001; MIGNOTTE et al., 1998; FONG et al., 2001; TAYLOR et al., 2000; MENZIN et al., 2000; ASCHER et al., 2000; SUE-BERGMAN et al., 1999), especialmente as pacientes com história prévia de uso de TRH, obesas e usuárias de longo tempo de tamoxifeno (BERGMAN et al., 2000). A grande maioria dos estudos sobre o endométrio de usuárias de tamoxifeno sugere que todas as queixas ginecológicas devem ser consideradas, inclusive dor pélvica (WICKERHAM et al., 2002) e principalmente o sangramento pós-menopáusico.

A indicação de suspender a terapia com tamoxifeno devido à doença uterina é apenas em casos de hiperplasia com atipias ou casos de câncer. A restituição da terapia com tamoxifeno após o tratamento cirúrgico da doença uterina parece ser segura (SENKUS-KONEFKA et al., 2004).

2.3. Detecção de Patologias Endometriais

Os métodos mais utilizados na detecção de doenças endometriais em usuárias de tamoxifeno são: ultrassonografia transvaginal, biópsia endometrial e histeroscopia (SEOUD et al., 1999; CUENCA et al., 1996; LOVE et al., 1999; ACOG 1996; MOURITS et al., 1999; BARAKAT et al., 2000; ASCHER et al., RUNOWICZ 2000). Garuti et al (2002) consideram que a realização da histeroscopia é uma das maneiras mais válidas de excluir doença endometrial em pacientes pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno com uma espessura endometrial maior que 4-5mm. Refere que a histeroscopia apresenta algumas vantagens como visão direta da cavidade endometrial e, em casos de anormalidades, obtenção de amostragem endometrial da área mais suspeita para avaliação do patologista, concordante com outros autores.

A ultrassonografia, apesar de ser um método não invasivo, apresenta um número elevado de falso-positivo quando utilizado para avaliação da cavidade endometrial em usuárias de tamoxifeno. Em várias séries a proporção de pacientes com alteração no espessamento endometrial variou de 75% a 98% (KAVAK et al., 2000; COHEN et al., 1994; COHEN et al., 1993; OZSENER et al., 1998; GERBER et al., 2000), porém, os achados de biópsia mostraram mucosa normal em 46% a 72%

dos casos (LOVE et al., 1999; COHEN et al., 1993; MOURITS et al., 1999). Cechini et al. (1998) registraram 351 casos (dentre 1010 pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama em uso de tamoxifeno) com espessura endometrial maior do que 5 mm. Destes casos avaliados, quatro eram casos de câncer de endométrio, o que demonstra elevada taxa de falso-positivo do método.

O estudo de Fong K et al (2001) utilizando um ponto de corte de 8mm evidenciou 100% de valor preditivo positivo para hiperplasia e pólipos. Outro estudo demonstrou que para se detectar um carcinoma endometrial assintomático era necessário realizar 1265 ultrassonografias transvaginais (OZSENER et al., 1998). Vários estudos não demonstraram correlação entre a espessura endometrial e a presença de doença (SEOUD et al., 1999; KAVAK et al., 2000; COHEN et al., 1993; GERBER et al., 2000; RUNOWICZ et al., 2000). Alguns autores acreditam que o valor da ultrassonografia está nos achados normais, com alto valor preditivo (NEVEN et al., 1998), porém há descrito na literatura casos de câncer de endométrio com US apresentando espessura endometrial <3mm (SEOUD et al., 1999; BARAKAT et al., 2000).

Tanto a biópsia endometrial quanto a histeroscopia apresentam valor preditivo superior ao ultrassom transvaginal (ZARBO et al., 2000), porém apresentam um risco aumentado de perfuração uterina (RUNOWICZ et al., 2000). A ultrassonografia alterada leva a realização de um procedimento mais invasivo, e nos casos de atrofia intensa pode levar a uma perfuração na tentativa de obtenção de amostragem endometrial para análise histológica.

Barakat et al. (2000) realizaram 635 biópsias e encontraram apenas um caso de hiperplasia complexa.

Como consequência da baixa eficácia dos métodos diagnósticos de doença endometrial, em 1996 o ACOG recomendou apenas exames de rotina nas pacientes usuárias de tamoxifeno. A investigação endometrial só deveria ser realizada em pacientes sintomáticas (sangramento uterino anormal). Em 2006, o ACOG recomendou que todas as pacientes pós-menopáusicas sejam monitoradas quanto à sintomatologia sugestiva de câncer ou hiperplasia. As pacientes devem ser informadas dos riscos de proliferação endometrial, hiperplasia, câncer de endométrio

e sarcoma, sendo orientadas a informar qualquer sintomatologia ginecológica. Qualquer sangramento anormal deve ser investigado.

Baseado nas evidências que relatam o pólipó endometrial como um fator de risco para desenvolver hiperplasia atípica em usuárias de tamoxifeno, o ACOG sugere um screening com ultrassonografia, histerossonografia ou histeroscopia antes do início da terapia com tamoxifeno. Permanece a orientação de não realizar avaliação de rotina no endométrio, a não ser em pacientes de alto risco. A justificativa é de que a avaliação de rotina não tem se mostrado efetiva em detectar mais precocemente o câncer de endométrio em usuárias de tamoxifeno. Porém, alguns pesquisadores sugerem um protocolo mais intensivo de investigação endometrial (DANIEL et al., 1996; ALTHUIS et al., 2000). Também é descrito na literatura que as pacientes pressionam por uma investigação mais precisa (BARAKAT, 1999). Em contraste com o guideline dos Estados Unidos, a sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Japão recomenda ultrassonografia transvaginal a cada 6 a 12 meses em usuárias de tamoxifeno (KAWABALA & UENO, 2001). Não há nenhuma evidência de que qualquer forma de rastreamento para câncer de endométrio em usuárias de tamoxifeno reduza a mortalidade relacionada ao câncer de endométrio nestes casos (VAN LEEUWEN et al., 2001; BARAKAT, 1999). Todavia, é importante que qualquer sintomatologia ginecológica seja relatada o mais breve possível (GERBER et al., 2000; RUNOWICZ, 2000; BARAKAT, 1999).

O aumento maior que 50% da espessura endometrial medida na ecografia comparada com exames anteriores, tem sido associado com doença endometrial, incluindo o câncer (COHEN et al., 2000). A presença de doença endometrial é rara, embora já descrita, em pós-menopáusicas com espessura endometrial menor que 4mm (OZSENER et al., 1998; TESORO et al., 1999; GARUTI et al., 1999). 3(.)6()-122(2.00195
endomé33ssonda msta

O ultrassom transvaginal não parece ser um método de confiança para rastreamento do endométrio em usuárias de tamoxifeno, devido as mudanças ecográficas que o tamoxifeno induz (FRIEDMAN, 1998; SEOUND et al., 1999; HAGUE et al., 2002; DANIEL et al., 1996; WILLET et al., 2000).

Garuti et al. (2002) demonstraram que o US TV tem uma baixa acurácia para avaliação endometrial em pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno. Utilizando um ponto de corte de 6mm para a espessura endometrial, 20% dos casos de doença endometrial foram perdidos e a taxa de falso-positivo encontrada no estudo foi 29%.O estudo de Garuti et al descreveu que o ultrassom foi útil na detecção de um caso de câncer endometrial G2 em uma paciente sem sangramento pós-menopáusico (assintomática), mas com espessamento endometrial no ultrassom.

A histeroscopia com biópsia de endométrio pode ser considerada como um ótimo método de avaliação endometrial, com uma acurácia superior a técnicas cegas de amostragem do endométrio, como a curetagem uterina (GIMPELSON et al, 1998; NAGELE et al., 1996). O exame histeroscópico é adequado para avaliação da cavidade uterina (NAGELE et al., 1996; GIORDA et al., 2000; JANSEN et al., 2000), além de ser bem tolerado pelas pacientes (CECI et al., 2000; GIORDA et al., 2000). Conforme o método de obtenção utilizado para amostragem endometrial, os índices de alterações variam de 2 a 50%, com índices mais baixos quando se utiliza biópsia às cegas (CECCHINI et al., 1996; BERTELLI et al., 1998) e índices mais altos quando a modalidade de obtenção de material foi a histeroscópica (CECI et al., 2000). A curetagem uterina não é referida como o método de avaliação endometrial adequado para detectar pólipos, hiperplasias focais ou neoplasia (GIMPELSON et al., 1988; MCGONIGLE et al., 1998).

2.4. Tratamento das Lesões Endometriais Prévio ao Uso do Tamoxifeno

Alguns trabalhos demonstram o surgimento de doença endometrial, principalmente pólipos, em 25-26,9% das pós-menopáusicas com câncer de mama tratadas com tamoxifeno. Estes trabalhos comparam as usuárias com as não usuárias de tamoxifeno (WILLEN et al., 1998; NEVEN et al., 1998; MAUGERI et al., 2001; GAL et al., 1991; BERLIERI et al., 1998).

Gonçalves et al., (1999) demonstraram que a prevalência de doença endometrial antes e após um ano de tratamento com tamoxifeno foi de 10%, sem variação significativa. Concluíram que a alta taxa de lesões endometriais descritas por vários autores poderia estar relacionada com lesões pré-existentes. Recomendaram manter o acompanhamento no grupo de usuárias de tamoxifeno, porém sugerem iniciar a avaliação antes do uso do tamoxifeno.

Já é citado na literatura que as doenças endometriais se associam com altas doses cumulativas de tamoxifeno administrado em pós-menopáusicas com câncer de mama (COHEN et al., 1999). Um aumento na frequência de hiperplasias e câncer de endométrio foi relatado em pacientes que receberam mais de 15g de tamoxifeno comparadas com pacientes que receberam doses cumulativas mais baixas (MUYLDER et al., 1991).

Ismail (1994) relatou cinco casos de ca de endométrio em sua amostra, sendo que todas as pacientes com câncer tinham recebido doses cumulativas de tamoxifeno maior que 35g.

Berliere et al. (1998), avaliaram o efeito do tamoxifeno no endométrio de pacientes com câncer de mama e observaram que as pacientes que apresentavam doença endometrial antes do uso do tamoxifeno tinham um risco aumentado de desenvolver doença endometrial durante o tratamento. Neste trabalho, o acompanhamento foi realizado durante três anos de uso do tamoxifeno.

O estudo prospectivo de McGonigle et al.(2006)demonstrou que a terapia com tamoxifeno apresenta mínimos efeitos estrogênicos sobre o útero de pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama. Ao contrário de muitos outros estudos observacionais, este estudo excluiu pacientes com endométrio espessado e/ou patologias endometriais antes do início da terapia com tamoxifeno. Assim, os efeitos no endométrio detectados após a terapia com tamoxifeno não eram pré-existentes, mas sim verdadeiros efeitos do tamoxifeno.

2.5. Sangramento Pós-Menopáusico

O sangramento pós-menopáusico é um sintoma que sempre deve ser

investigada em usuárias de tamoxifeno, devido à sua relação com doença endometrial.

A incidência de doença endometrial como hiperplasia, pólipos (Tabela 1) e câncer é em torno de 75-92,9% nas pacientes com câncer de mama usuárias de tamoxifeno que apresentam sangramento vaginal (DELIGDISCH et al., 2000; BORENSTEIN et al., 1994; GIBSON et al., 1999; HANN et al., 1997; CHENG et al., 1997; COHEN et al., 1999; GERBER et al., 2000; MARCONI et al., 1997; MIGNOTTE et al., 1998; COHEN et al., 1999). Se formos comparar esta incidência com a incidência destas doenças endometriais nas pacientes que não usam tamoxifeno, ela é muito mais elevada (75-92,9% X 24,6%, $p=0,0001$) (COHEN et al., 1999).

2.6. Câncer de Endométrio

Muitos autores referem uma maior atividade endometrial em pacientes usuárias de tamoxifeno com câncer de mama (LAHTI et al., 1995; CORLEY et al., 1992; RULLO et al., 1993). Estudos mostram um aumento de duas vezes na incidência do câncer endometrial em usuárias de tamoxifeno (FISHER et al., 1994; COOK et al., 1995; KILLACKEY et al., 1995).

O primeiro relato de câncer endometrial em pacientes com câncer de mama usuárias de tamoxifeno foi publicado em 1985. A partir desta publicação, vários outros estudos demonstraram o aumento do risco de desenvolver câncer de endométrio nestas pacientes (FISHER et al., 1994; FORNADER et al., 1993; ANDERSON et al., 1992; VAN LEEUWEN et al., 1994).

Mignotte et al (1998), em um amplo estudo de caso-controle, encontraram uma incidência de carcinoma endometrial em usuárias de tamoxifeno com câncer de mama de aproximadamente 2-3/1000. Em 1996 a "International Agency for Research on Cancer" classificou o tamoxifeno como substância carcinogênica para o endométrio humano (IARC 1996). A coexistência de tumor de mama e endométrio é algumas vezes atribuída aos fatores de risco comuns aos dois tipos de tumores, principalmente a dependência de estrogênio (ADAMI et al., 1997; VAN LEEUWEN et

al., 2001).

A associação entre o uso de tamoxifeno por pós-menopáusicas com câncer de mama e o câncer de endométrio já é conhecida, vários trabalhos demonstram um risco relativo aumentado quando comparadas com não usuárias de tamoxifeno (FORNANDER et al., 1989; MIGNOTTE et al., 1998; DELIGDISCH et al., 2000; NAROD et al., 2001; EARLY BREAST CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP, 1992; CURTIS et al., 1996; CUENCA et al., 1996; KATASE et al., 1998; EARLY BREAST CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP, 1998; COHEN et al., 1999; BERNSTEIN et al., 1999; BERGMAN et al., 2000; LASSET et al., 2001).

Alguns trabalhos na literatura demonstram que o risco aumenta ao longo do tempo de uso do tamoxifeno, com um risco relativo de 1.3 a 7.0.(LAHTI et al., 1993; KEDAR et al., 1994; COHEN et al., 1996; GIBSON et al., 1996). O risco relativo mais alto foi 7.5, observado em pacientes tratadas no trabalho NSABP B-14 (FISHER et al., 1994). Porém, o mesmo grupo (NSABP-06), em outro trabalho encontrou um RR de 2.2 a 2.3. Tal diferença se justificaria pelo fato de que no NSABP B-14 o grupo controle apresentou um número muito pequeno de casos de câncer de endométrio.

Outras evidências sobre o efeito do tamoxifeno no endométrio foram descritas em importantes ensaios clínicos (CHENG et al., 1997; MUYLDER et al., 1991; COHEN et al., 1997), demonstrando uma razão de chance de 2.4 para desenvolver câncer de endométrio em pacientes tratadas com tamoxifeno ($p=0.0005$) (COHEN et al., 1997).

O risco de desenvolver câncer de endométrio parece aumentar com o tempo de uso do tamoxifeno (TREILLEUX et al., 1999; BERGMAN et al., 2000; MIGNOTTE et al., 1998; VAN LEEUWEN et al., 2001; CUENCA et al., 1996; DALLENBACH-HELLWEG et al., 2000; SASCO et al., 1996; BERNSTEIN et al., 1999). A dose cumulativa também se associa com o aumento do risco relativo de desenvolver câncer de endométrio (FORNANDER et al., 1989; FISHER et al., 1994; ANDERSON et al., 1991).

Muitos estudos sugerem que o comportamento biológico e o prognóstico dos tumores endometriais associados ao tamoxifeno não diferem dos outros tumores endometriais da população (FISHER et al., 1998; FISHER et al., 1994; MIGNOTTE

et al., 1998; BARAKAT, 1998). Outros autores referem tumores endometrióides bem diferenciados em usuárias de tamoxifeno (MCGONIGLE et al., 1998; OZSENER et al., 1998). Garuti et al (2002) relataram em seu trabalho casos de adenocarcinoma endometrial G2 e G3 diagnosticados após o tratamento com tamoxifeno, sugerindo que pacientes tratadas com tamoxifeno poderiam apresentar um risco aumentado de desenvolver cânceres mais agressivos.

Outros trabalhos publicados demonstram que os tumores endometriais em usuárias de tamoxifeno são mais indiferenciados e de pior prognóstico, concordantes com os achados de Garuti, além de na maioria dos casos serem tumores RE (receptor de estrogênio) negativo (DELIGDISCH et al., 2000; BERGMAN et al., 2000; DALLENBACH-HELLWEG et al., 2000; MAGRIPLES et al., 1993).

Provavelmente em razão da histologia desfavorável e do estágio do câncer no momento do diagnóstico, a mortalidade por câncer de endométrio é maior em usuárias de tamoxifeno do que em não usuárias (DELIGDISCH et al., 2000; MIGNOTTE et al., 1998; BERGMAN et al., 2000; MAGRIPLES et al., 1993; NAROD et al., 2001; RAGAZ et al., 1998).

Cohen (2004) conclui em sua revisão que existem evidências na literatura mostrando a associação entre pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama que usam tamoxifeno e câncer endometrial, além de um aumento do risco relativo para câncer de endométrio quando comparado a não usuárias. Na revisão de Cohen a maioria dos estudos que avaliaram câncer endometrial relatou casos de câncer de endométrio em pacientes sintomáticas, com longo tempo de uso de tamoxifeno e alta dose cumulativa da medicação (tabela 2). O tipo histológico mais comum foi o endometrióide ou adenocarcinoma.

É estimado que a população de risco para desenvolver câncer endometrial induzido pelo tamoxifeno no mundo seja de 406.000 pacientes por ano no mundo. Destas, 820 terão câncer de endométrio e 120 morrerão disto (SEOUD et al., 1999).

A redução relativa de mortes 0.002×0.15 (incidência anual de ca de endométrio em usuárias de tamoxifeno $\times$ mortalidade do câncer de endométrio) = 0.0003 ou 0.03% (BARAKAT, 1999), faz com que seja questionável o custo/benefício dos métodos de rastreamento para câncer de endométrio.

2.7. Hiperplasia Endometrial

A taxa de hiperplasia identificada em pós-menopáusicas com câncer de mama e usuárias de tamoxifeno é alta, comparada com pacientes não tratadas (DANIEL et al., 1996; COHEN et al., 1994; NEVEN et al., 1998; MAUGERI et al., 2001; LAHTI et al., 1993; BORENSTEIN et al., 1994; GIBSON et al., 1996; CHENG et al., 1997; COHEN et al., 1993; EXACOUSTOS et al., 1995; BERTELLI et al., 1998; MCGONIGLE et al., 1996). A hiperplasia endometrial é mais comumente diagnosticada em usuárias de tamoxifeno, sendo mais freqüente em pós-menopáusicas com câncer de mama e sintomáticas (SPM) do que nas assintomáticas (COHEN, 2004). Ocorre em 2-30% das pós-menopáusicas usuárias do tamoxifeno (Tabela 3), conforme dados de estudos caso-controle. É sugerido por alguns estudos que pacientes sintomáticas (sangramento uterino anormal) apresentem as maiores incidências de hiperplasia endometrial. Cohen et al (1999) encontrou 35.7% de casos de hiperplasia em pacientes sintomáticas (SPM) e 5.6% em assintomáticas ($p < 0.0001$).

Marconi et al (1997) comparando sintomáticas com assintomáticas encontraram 13% de casos de hiperplasia endometrial em sintomáticas e 7.7% nas assintomáticas, respectivamente.

O estudo de K.F.McGonigle et al (2006) não detectou casos de hiperplasia na sua amostra, os autores atribuem ao fato de que as pacientes do estudo foram avaliadas previamente ao início da terapia com tamoxifeno, todas com histologia endometrial sem alterações. Concluem que se o endométrio for histologicamente normal previamente ao tratamento, o risco de desenvolver hiperplasia durante o uso do tamoxifeno é muito baixo.

A maneira como a amostra endometrial é obtida pode alterar o número de casos de hiperplasia; Sugere-se que quando uma amostragem endometrial for necessária, a histeroscopia com BE seja o método de escolha (GAL et al., 1991; WILLEN et al., 1998; NEVEN et al., 1998; MAUGERI et al., 2001; BERLIERE et al., 1998; TEPPER et al., 1997; COHEN et al., 1999).

2.8. Pólipo Endometrial

O diagnóstico de pólipo endometrial tem se tornado mais freqüente. Até então, a curetagem uterina era o método de avaliação da cavidade endometrial, mas como é um método sem visão direta, a detecção de pólipos não era feita em 50-85% dos casos (LOVE et al., 1999; EARLY BREAST CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP, 1998). A relação entre o uso de medicações que agem nos receptores de estrogênio e a ocorrência de pólipos já é bem estabelecida (SENKUS-KONEFKA et al., 2004). No trabalho de Biron-Shental et al (2003), foi detectado a presença de pólipo endometrial em 25.9% das pacientes pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno com câncer de mama.

A transformação maligna é relatada em 3-10.7% dos pólipos endometriais detectados nas pós-menopáusicas que fazem uso da medicação (tamoxifeno) (COHEN et al., 2000; COHEN et al., 1999; SCHLESINGER et al., 1998; RAMONDETTA et al., 1999).

Das doenças endometriais, o pólipo representa a que mais se associa com o uso do tamoxifeno (COHEN et al., 2004). Lahti et al (1993) encontraram em seu estudo de caso-controle uma freqüência de 36% de pólipos endometriais em pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno. A freqüência relatada de pólipos endometriais na literatura varia de 5,38 a 36% (NEVEN et al., 1989; LAHTI et al., 1993; COHEN et al., 1995; COHEN et al., 1997; CHENG et al., 1997; MAUGERI et al., 2001; MCGONIGLE et al., 1998; BIRON-SHENTAL et al., 2003; NUOVO et al., 1989; COHEN et al., 2000), dependendo do estudo.

A presença de uma alta expressão de receptores hormonais nas glândulas dos pólipos sugere uma sensibilidade aumentada destas estruturas aos hormônios esteróides, e pode explicar como estruturas polipóides se desenvolvem em níveis baixos de estrogênio com endométrio atrófico adjacente (SENKUS-KONEFKA et al., 2004). O pólipo endometrial é mais encontrado em pós-menopáusicas com câncer de mama e usuárias de tamoxifeno que apresentam sangramento pós-menopáusico do que no grupo de pacientes assintomáticas (BORENSTEIN et al., 1994; COHEN et al., 1999; MARCONI et al., 1997). Independente do status hormonal, alguns autores

sugerem que o pólipio endometrial representa um estágio intermediário entre a hiperplasia e o câncer de endométrio (ISMAIL et al., 1994).

O potencial de transformação carcinomatosa de um pólipio endometrial é baixo, porém muitos trabalhos demonstraram que em usuárias de tamoxifeno não é incomum o achado de câncer ou hiperplasia dentro de um pólipio endometrial (NEVEN et al., 1998; COHEN et al., 1999; CECI et al., 2000; RAMONDETTA et al., 1999). Garuti et al (2002), detectaram 36,3% dos casos de hiperplasia e 33,3% dos casos de câncer confinados a um pólipio. Baseados nestes achados sugerem que os pólipos devem ser diagnosticados em usuárias de tamoxifeno e se presentes cuidadosamente avaliados. Em relação ao diagnóstico, referem que muitos pólipos não são diagnosticados devido às técnicas às cegas de obtenção endometrial ou devido ao ponto de corte inadequado utilizado na realização da ultra-sonografia transvaginal destas pacientes.

O sintoma (sangramento pós-menopáusico) acontece em torno de 50% dos casos (DELIGDISCH et al., 2000; COHEN et al., 1999; RAMONDETTA et al., 1999), por isso se recomenda que a ressecção do pólipio seja realizada em pacientes sintomáticas e assintomáticas. D.Marchesoni et al (2001) consideram os pólipos endometriais um importante estágio intermediário na carcinogênese endometrial relacionada com o tamoxifeno, mesmo na ausência de hiperplasia endometrial. Todos os pólipos endometriais diagnosticados devem ser ressecados. A histeroscopia cirúrgica parece ser a melhor maneira de remover estes pólipos, já que a curetagem pode não removê-los completamente.

Como não se pode excluir patologia maligna em pólipos de pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno assintomáticas por achados ecográficos, recomenda-se a retirada completa do pólipio por histeroscopia cirúrgica e análise anátomo-patológica de todo o material ressecado, já que muitas vezes apenas um foco dentro do pólipio apresenta transformação maligna (TEPPER et al., 1997; COHEN et al., 1999).

Os índices de malignização de pólipos endometriais nas usuárias de tamoxifeno têm se mostrado superior aos índices de não usuárias, embora ainda não se explique o real mecanismo desta transformação maligna (COHEN, 2004;

BIRON-SHENTAL et al., 2003; COHEN et al., 1999). Observa-se que a exposição do endométrio de pós-menopáusicas ao tamoxifeno pode contribuir para a malignização de pólipos endometriais (DELIGDISCH et al., 2000; BERLIERE et al., 1998; RAMONDETTA et al., 1999).

Há na literatura um número pequeno de estudos investigando a patogenia do pólipo endometrial, porém alguns estudos sugerem que o pólipo se desenvolve devido a um decréscimo no processo da apoptose mais significativo do que o aumento da proliferação celular (BERLIERE et al., 1998; TAYLOR et al., 2003).

Altaner et al (2006) compararam, através de técnicas de imunoistoquímica, pólipos endometriais em pós-menopáusicas usuárias e não usuárias de tamoxifeno. O Bcl-2 (que é uma proteína antiapoptótica que inibe a morte celular e portanto serve para avaliar a apoptose) e o ki-67 (antígeno nuclear que é uma proteína associada à proliferação celular e que está presente em células proliferativas mas ausente em células em repouso) foram os marcadores estudados. Encontraram um aumento de Ki-67 e Bcl-2 em pólipos de pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno. Estes achados sugerem que os pólipos endometriais apresentam uma maior proliferação celular e uma inibição da apoptose que pode representar uma via importante na malignização destes pólipos. O epitélio glandular dos pólipos destas pacientes expressou um aumento do Bcl-2 e altos índices mitóticos, resultado que parece refletir o efeito estrogênico do tamoxifeno nos pólipos endometriais.

McGurgan P et al (2006) observaram que o uso do tamoxifeno nas pós-menopáusicas se relaciona com uma diminuição da expressão do RE na glândula e um aumento do RP no estroma do pólipo endometrial. O tamoxifeno possui, ao nível de receptores, um efeito similar no câncer endometrial (JAMIL et al., 1991; VERING et al., 1993).

Schwartz et al (1997) avaliaram 15 usuárias de tamoxifeno e um grupo controle de 8 não-usuárias também pós-menopáusicas. Observaram uma diminuição de expressão do RE no estroma do pólipo endometrial, sendo que no estudo não houve alteração na expressão de receptores de progesterona. Cohen et al (1997) avaliaram 28 pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno com pólipo endometrial e 14 não usuárias também com pólipos do grupo controle. Encontraram uma

diminuição dos receptores de estrogênio tanto na glândula quanto no estroma dos pólipos de pacientes usuárias de tamoxifeno.

O tamoxifeno não alterou a expressão de ki-67 no trabalho de McGurgan(2006), mas alterou a apoptose. No contexto de proliferação celular e morte, a exposição do pólipo ao tamoxifeno ocorre com uma baixa proliferação celular e um decréscimo na taxa de apoptose. Estes achados colaboram com a hipótese de que os pólipos endometriais são tumores com alterações no controle da apoptose e o tamoxifeno parece ser um acelerador deste processo. Os resultados de McGurgan corroboram com a hipótese de que o tamoxifeno tem um importante efeito no desenvolvimento de pólipos endometriais, neste estudo representado pelo decréscimo da apoptose (que aparece na imunoistoquímica com o aumento da expressão do Bcl-2).

2.9. Receptores Esteróides E Ki-67

No início da década de 1960, observou-se primeiramente que os estrogênios radiativamente marcados concentravam-se preferencialmente em órgãos alvos do estrogênio. Esta observação gerou o conceito de “receptor de estrogênio” (JENSEN et al., 2002). Os receptores de estrogênio e os receptores de progesterona pertencem a uma superfamília de receptores nucleares de hormônios. Essas proteínas receptoras funcionam como fatores de transcrição quando se ligam aos seus receptores ligantes. Esses receptores compartilham uma organização funcional e estrutural comum; Seus domínios funcionais foram designados de A-F. Estes domínios funcionais são compostos de oito exons .

Ao se ligar ao estrogênio, o RE forma homodímeros e liga-se pelo domínio de ligação do DNA (DBD), com alta afinidade em locais específicos, denominados elementos responsivos ao estrogênio (ERE) (KLEIN-HITPASS et al., 1988).

Por meio da ligação do DNA, o receptor de estrogênio (RE) influencia a expressão dos genes responsivos ao estrogênio, como o receptor de progesterona (RP), importante na sinalização mitogênica e cuja transcrição é estimulada por meio de, pelo menos, dois domínios distintos localizados na região amino-terminal A/B

(AF-1) e na região carboxi-terminal E do receptor (AF-2) (TORA et al., 2002). Essa duas regiões do receptor de estrogênio parecem agir juntas para promover a ativação transcricional completa dos genes responsivos ao estrogênio.

O AF-1 é um domínio de ativação do receptor do estrogênio hormônio independente, enquanto que o AF-2 é hormônio dependente (WEBSTER et al., 1989). Existe uma região no interior do AF-2 que é altamente conservada dentre os receptores nucleares de hormônios, e é composta por resíduos-alvos hidrofóbicos muito importantes para a ativação transcricional hormônio-dependente (DANIELIAN et al., 1992). Um terceiro domínio de ativação foi identificado no receptor de estrogênio humano dentro da porção amino-terminal do AF-2, que tem sido chamado AF2 alfa 23. Esta região possui tanto uma função ativadora transcricional constitutiva quanto um efeito estimulador em AF-1 (CHAMBRAUD et al., 1990). Tanto o AF-1 quanto o AF-2 são necessários para uma atividade transcricional máxima dos RE na maior parte dos ambientes celulares, mesmo que em certos promotores o AF-1 e o AF-2 possam funcionar de maneira independente (TZUKERMAN et al., 1994).

Algumas pesquisas têm demonstrado que, quando o AF-2 é necessário para a atividade transcricional do RE, os antiestrogênicos como o tamoxifeno atuam como antagonistas puros (BOCQUEL et al., 1989). Entretanto no contexto celular no qual o AF-2 não é necessário e o AF-1 é suficiente para a atividade transcricional, o tamoxifeno pode atuar como agonista parcial (TZUKERMAN et al., 1994; McDONNELL et al., 1995).

Assim os antiestrogênicos podem agir como antagonistas de AF-2 e como agonistas de AF-1. O fato de que os antiestrogênicos interagem de maneira diferente com esses dois domínios transativacionais dependendo do ambiente celular pode explicar porque essas moléculas podem agir tanto como antagonistas no tecido mamário quanto como agonistas de RE no útero.

A técnica padrão para o estudo dos receptores hormonais era a avaliação através de um ligante bioquímico. Atualmente a imunoistoquímica é considerado o padrão-ouro, pois além de ser aplicável a tecidos fixados em formalina, a tecidos parafinados, existem muitos reagentes disponíveis para a realização da técnica (HAYES, 2000).

A análise imunoistoquímica pode ser realizada em finas secções de tecido, cortadas a partir de formas fixadas com formalina, parafina ou amostras de biópsias congeladas. Inicialmente são feitas secções de 4 a 5 micra e montadas sobre lâminas cobertas de proteínas. Para aumentar a sensibilidade de detecção, as amostras são primeiramente aquecidas (SHI S-R et al., 1997). As secções são expostas a um anticorpo primário dirigido contra o RE ou ao RP, e então um anticorpo secundário que reconhece o primeiro é adicionado para amplificar o sinal subsequente. As amostras são coradas e contadas e a quantidade de proteínas presentes pode ser observada de forma semiquantitativa.

Embora a técnica de imunoistoquímica ofereça inúmeras vantagens, a análise pode possuir algumas desvantagens. Os resultados podem variar substancialmente devido às diferenças na fixação do tecido, modificação do procedimento, tipo de anticorpo utilizado (ELLEGE et al., 1994) e tratamento do antígeno (JACOBS et al., 1996).

O método é semi-subjetivo e a quantificação pode variar de acordo com o observador (Biesterfeld et al., 1996). As células com reação hormonal positiva revelam-se com uma coloração nuclear amarronzada. A melhor maneira de relatar os resultados da análise imunoistoquímica ainda é discutível (ESTEBAN et al., 1994). Segundo o Consenso de Saint Gallen (2005), é considerado receptor hormonal positivo aquele tumor no qual pelo menos um dos receptores (RE ou RP) apresentar 1% de positividade na técnica de imunoistoquímica.

O Ki-67 é um anticorpo monoclonal desenvolvido por Gerdes et al (1983) específico para um antígeno nuclear expresso apenas em células em proliferação (G1 tardio, S,M, G2 do ciclo celular). O MIB-1, que é um anticorpo mais novo, têm sido utilizado contra peptídeos de fragmentos recombinantes do gene que codificam o antígeno do Ki-67 e são eficazes em secções fixadas e arquivadas (KEY et al., 1993; CATTORETTI et al., 1992).

2.10. Imunoistoquímica e Tamoxifeno

Os receptores de estrogênio no endométrio de pós-menopáusicas

decrecem gradativamente com o aumento da idade (KOSHIYAMA et al., 1996). In vitro, o tamoxifeno ativa os receptores de estrogênio, causando uma regulação positiva dos receptores de estrogênio e de progesterona no endométrio (GORODESKI et al., 1992). Alguns estudos confirmam que durante o uso do tamoxifeno em mulheres com câncer de mama ocorre um aumento no endométrio da expressão de receptores esteróides (KARCK et al., 2000; ELKAS et al., 2000; KOMMOSS et al., 1998) e de marcadores da proliferação celular (ELKAS et al., 2000).

O Ki-67 é um conhecido marcador de proliferação celular (TAYLOR et al., 2003; GOMPEL et al., 1994). É considerado um antígeno nuclear que se expressa em todos os estágios do ciclo celular em células na mitose, porém está ausente em células em repouso.

Tregón ML et al (2003) avaliaram a expressão de RE, RP e Ki-67 em pacientes pós-menopáusicas sem diagnóstico de câncer de mama que fizeram uso de tamoxifeno por um curto período de tempo. Encontraram um aumento da expressão dos receptores de estrogênio e do índice de Ki-67 no epitélio glandular das usuárias, comparado com as não usuárias ($p < 0.05$). O aumento na expressão do receptor de progesterona encontrado pelo grupo não foi estatisticamente significativo.

Outros estudos com período mais longo de uso do tamoxifeno demonstraram um aumento expressivo nos receptores de progesterona (ELKAS et al., 2003; SCHWARTZ et al., 1997). Os achados heterogêneos da literatura em relação à expressão de receptores esteróides e Ki-67 no endométrio de pós-menopáusicas podem estar relacionados com o tempo de uso do tamoxifeno, já que a modulação exercida por ele sobre os receptores esteróides e sobre os marcadores de proliferação parece mudar conforme o tempo de uso (TREGÓN et al., 2003).

Altaner S et al (2006) avaliaram o risco de malignização dos pólipos endometriais comparando a expressão do Bcl-2 (proteína anti-apoptótica) e do Ki-67 em pós-menopáusicas usuárias e não usuárias de tamoxifeno. O estudo demonstrou aumento da expressão do Bcl-2 e do Ki-67 nos pólipos endometriais das usuárias de tamoxifeno, demonstrando uma inibição da apoptose e um alto índice de mitose

celular, sugerindo uma maior chance de transformação maligna nestes pólipos endometriais expostos ao tamoxifeno. Esta expressão aumentada do Bcl-2 e do Ki-67 pode refletir o efeito estrogênico do tamoxifeno nos pólipos endometriais.

O Ki-67 é um antígeno nuclear expressado nas células em proliferação mitótica. Até então, muita ênfase era dada ao Ki-67 no processo da carcinogênese celular, pois um aumento da expressão do Ki-67 representava o processo essencial para o desenvolvimento do câncer. Recentemente têm-se aumentado o interesse pela apoptose celular (morte programada da célula), vista como um mecanismo fundamental no desenvolvimento do câncer (TAYLOR et al., 2003; IOFFE et al., 1998).

McGurgan P, et al (2006) realizaram um estudo em pólipos endometriais de pós-menopáusicas usuárias (com ca de mama) e não-usuárias de tamoxifeno, considerando os possíveis efeitos do tamoxifeno na expressão dos receptores de estrogênio, receptores de progesterona, Ki-67 e Bcl-2. Observaram que com o uso do tamoxifeno houve uma diminuição na expressão dos receptores de estrogênio no epitélio glandular do pólipo endometrial e um aumento da expressão dos receptores de progesterona no estroma.

O decréscimo na expressão de receptores de estrogênio no estroma dos pólipos foi descrito por outros autores (SCHWARTZ et al., 1997; COHEN et al., 1997), sendo que Cohen et al (1997) também encontraram uma diminuição dos receptores no epitélio glandular. Tanto Cohen como Schwartz não encontraram alteração na expressão do receptor de progesterona.

O estudo de McGurgan et al (2006) não encontrou alterações na proliferação celular relacionadas com a exposição ao tamoxifeno (mensurada pelo ki-67), detectando baixo índice de proliferação celular nos pólipos endometriais das pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno. A detecção do Bcl-2 foi superior neste grupo, mostrando o efeito do tamoxifeno na diminuição da apoptose nos pólipos das usuárias.

Em contraste com a alta expressão de receptores esteróides observada em pólipos endometriais, uma diminuição nos receptores esteróides é um evento precoce na carcinogênese endometrial, sendo que o carcinoma de endométrio

geralmente tem um nível mais baixo de receptores esteróides do que o endométrio normal ou hiperplásico (PICKARTZ et al., 1990; LiSF et al., 1996).

O estudo Mourits MJE et al (2002) avaliou o efeito do tamoxifeno na proliferação e na expressão dos receptores esteróides no endométrio de pacientes pós-menopáusicas. O estudo demonstrou uma proliferação de epitélio endometrial benigno maior (determinada através do MIB-1) no endométrio das usuárias de tamoxifeno, comparado com as não-usuárias. No grupo das usuárias de tamoxifeno com câncer endometrial a porcentagem de tumores RE foi de 60%, inferior aos 88% de RE positivo do grupo das não-usuárias.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Identificar o perfil imunoistoquímico, os achados anátomo-patológicos e histeroscópicos das pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama e em uso de tamoxifeno que realizaram histeroscopia no período de 01/2000 a 12/2003.

3.2. Específicos

3.2.1. Descrever os antecedentes gineco-obstétricos das pacientes incluídas no estudo.

3.2.2. Avaliar a média de idade e da menopausa, assim como o tempo decorrido da menopausa até a realização do exame histeroscópico.

3.2.3. Avaliar o tempo de uso do tamoxifeno.

3.2.4. Descrever os achados histeroscópicos.

3.2.5. Descrever os achados anátomo-patológicos.

3.2.6. Descrever o perfil imunoistoquímico: receptor de estrogênio, receptor de progesterona e Ki-67 das amostras de endométrio obtidas através da histeroscopia.

4 BIBLIOGRAFIA

ACOG Committee Opinion. Tamoxifen and endometrial cancer. Number 169, February 1996. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53: 197– 9.

ACOG Committee Opinion. Tamoxifen and endometrial cancer. Number 336, June 2006. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1475– 8.

Adami HO, Bergstrom R, Weiderpass E, et al. Risk for endometrial cancer following breast cancer: a prospective study in Sweden. *Cancer Causes Control* 1997; 8:821-7.

Albuquerque L C et al. Indicações, Contra-indicações e Complicações da Histeroscopia. In: *Histeroscopia Diagnóstica*. Luca Mencaglia et al 1ª edição, 2002:113-18.

Altaner S, Gucer F, Tokatli F, et al. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in Tamoxifen-Associated Endometrial Polyps: Comparison with Postmenopausal Polyps. *Onkologie* 2006; 29:376-380

Althuis MD, Sexton M, Langenberg P, et al. Surveillance for uterine abnormalities in tamoxifen-treated breast carcinoma survivors: a community based study. *Cancer* 2000;89:800–10.

Anderson M, Storm HH, Mouridsen HT. Carcinogenic effects of adjuvant tamoxifen treatment and radiotherapy for early breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31:259-63.

Andersson M, Storm H, Mouridsen T. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1013– 7.

Ascher SM, Imaoka I, Lage JM. Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. *Radiology* 2000; 214:29– 38.

Ascher SM, Johnson JC, Barnes WA, Bae CJ, Patt RH, Zeman RK. MR imaging appearance of the uterus in postmenopausal women receiving tamoxifen therapy for breast cancer: histopathologic correlation. *Radiology* 1996;200:105–10.

Assikis VJ, Neven P, Jordan VC, et al. A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis. *Eur J Cancer* 1996;32A:1464– 76.

Barakat R, 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;55:164-8.

Barakat R. Tamoxifen and endometrial cancer: most cancers are early stage and highly curable. *Eur J Cancer* 1998;34 (Suppl 4):5-49-50.

Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial

Barakat RR. Screening for endometrial cancer in the patient receiving tamoxifen for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1967–8.

Barakat RR. Tamoxifen and endometrial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39:629-40.

Bergman L, Beelen ML, Galee MP et al. 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;356:881-7.

Berliere M, Charles A, Galant C, et al. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systemic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998;191:40– 4.

Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1654– 62.

Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, et al. Tamoxifen and the endometrium: findings of pelvic ultrasound examination and endometrial biopsy in asymptomatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:41– 6.

Biesterfeld S, Veuskens U, Schmitz F-J, et al. Interobserver reproducibility of immunocytochemical estrogen and progesterone receptor status assessment in breast cancer. *Anticancer Res* 1996; 16: 2497.

Biron-Shental T, Tepper R, Fishman A, et al. Recurrent endometrial polyps in postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 90:382-6.

Bocquel MT, Kumar V, Stricker C, et al. The contribution of the N- end C-terminal regions of steroids receptors in activation of trnscription is both receptor and cell-specific. *Nucleic Acids Res* 1989; 17: 2581.

Borenstein J, Auslender R, Pascal B, et al. Diagnostic pitfalls of ultrasonographic uterine screening in women treated with tamoxifen. *J Reprod Med* 1994; 39:674– 8.

Bouchardy C, Verkooijen HM, Fioretta. Increased risk of malignant

Brown DC et al.Ki-67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40, 2-11

Cattoretti G, Becker MHG, Key G, et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB1 and MIB3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992; 168: 357.

Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A, et al. Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1996;60:409–11.

Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R, et al. Risk of endometrial cancer in breast cancer patients under long-term adjuvant treatment with tamoxifen. *Tumori* 1998;84:1–6.

1999;75:136– 41.

Cohen I, Beyth Y, Altaras MM, et al. Estrogen and progesterone receptor expression in postmenopausal tamoxifen exposed endometrial pathologies. *Gynecol Oncol* 1997; 67:8-15.

Cohen I, Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004;94:256-266

Cohen I, Perel E, Flex D, et al. Endometrial pathologies in postmenopausal tamoxifen treatment: coparison between gynaecological symptomatic and gynaecological asymptomatic breast cancer patients. *J Clin Pathol* 1999; 52: 278-82.

Cohen I, Perel E, Tepper R, et al. Dose-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathologies in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53:255– 62.

Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, et al. Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen trated- and nontreated asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1994;52:185-90.

Cohen I, Rosen DJ, Tepper R, et al. Ultrasonographic evaluation of the endometrium and correlation with endometrial sampling in postmenopausal patients treated with

Cohen I, Rosen DJD, Shapira J, et al. Endometrial changes in postmenopausal women treated with tamoxifen for breast cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:567–70.

Cole MP, Jones CTA, Todd IDH. A new anti-estrogenic agent in late breast cancer: an early clinical appraisal of ICI 46474. *Br J Cancer* 1971; 25:270-5.

Cook LS, Weiss NS, Schwartz SM et al. Population-based study of tamoxifen therapy and subsequent ovarian, endometrial and breast cancer. *J Natl cancer Inst* 1995;87:1359-64.

Corley D, Rowe J, Curtis MT, et al. Postmenopausal bleeding from unusual endometrium polyps in women on chronic tamoxifen therapy. *Obstet Gynecol* 1992;79:11-116.

Cuenca RE, Giachino J, Arredondo MA, et al. Endometrial carcinoma associated with breast carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2058– 63.

Cummings FJ, Gray R, Tormey DC, et al. Adjuvant tamoxifen versus placebo in elderly women with node-positive breast cancer: long-term follow-up and causes of death. *J Clin Oncol* 1993;11:29– 35.

Curtis RE, Boice JD, Shriner DA, et al. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:832– 4.

Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Hellberg P, et al. The endometrium in breast cancer patients on tamoxifen. *Arch Gynecol Obstet* 2000;263:170-7.

Daniel Y, Inbar M, Bar-Am A, et al. The effects of tamoxifen treatment on the endometrium. *Fertile steril* 1996;65:1083-9.

Danielian PS, White R, Lees JA, et al. Identification of a conserved region required for hormone dependent transcriptional activation by steroid hormone receptor. *EMBO J* 1992; 11: 1025.

De Muylder X, Neven P, De Somer M. Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 36:127-9.

Decensi A, Fontana V, Bruno S, et al. Effect of tamoxifen on endometrial proliferation. *J Clin Oncol* 1996;14:434-40.

Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, et al. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:181-6.

Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Oddens BJ, Roumen RM, Coebergh JW, Heintz AP. Transvaginal ultrasonography and endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Maturitas* 1996; 25:45-50.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic and immune therapy. *Lancet* 1992; 339:1- 15, 71-85.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351:15451-67.

Elkas J, Armstrong A, Dohl J, Cuttitta F, Martinez A, Gray K. Modulation endometrial steroid receptors and growth regulatory genes by tamoxifen. *Obstet Gynecol* 2000; 95:697-703.

Elledge RM, Clark GM, Fuqua SAW, et al. p53 protein accumulation detected by five different antibodies: relationship to prognosis and heat shock protein 70 in breast cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 3752.

Ellis M J et al. Tratamento do câncer de mama metastático. In: *Doenças da Mama*. Harris Jr 2ª edição 2002; 897-956

Endl E et al. The Ki-67 protein: Fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res* 2000;257,231-237

Esteban JM, Ahn C, Mehta P, et al. Biologic significance of quantitative estrogen receptor immunohistochemical assay by image analysis in breast cancer. *Am J Clin Pathol*, 1994; vol 102, n2: 158-162

Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, et al. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound

Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, 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; 90:1371-88

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* 1994;86:527– 37.

Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, et al. An assessment of the value of the ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:70-5.

Fong K, Kung R, Lytwyn A, et al. Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *Radiology* 2001; 220:765-3.

Fornader T, Hellstrom AC, Moberger B. Descriptive clinicopathologic study of 17 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen in early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1850-5.

Fornander T, Cedermak B, Mattson A, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989;I:117– 20.

Fotiou S, Hatjefleftheriou G, Kyrousis G, et al. Long-term tamoxifen treatment: a possible etiological factor in the development of uterine carcinosarcoma: two case-reports and review of the literature. *Anticancer Res* 2000;20:2015– 20.

Friedman ZY. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of tamoxifen action. *Cancer Invest* 1998;16:391-6.

Gal D, Kopel S, Bashevkin M. Oncogenic potential of tamoxifen on endometrium of postmenopausal women with breast cancer: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991;42:120–3.

Gallo MA, Kaufman D. Antagonistic and agonistic effects of tamoxifen: significance in human cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 Suppl 1:S1-71-S1-80.

Garuti G, Sambruni I, Cellani F, et al. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 65:25-33.

Garuti G., Grossi F., Cellani F., et al: 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 Research and Treatment* 2002; 72:245-253.

Gebauer G, Hafner A, Siebzehnruhl E, Lang N. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:59-63.

Gerber B, Krause A, Muller 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; 18:3464–70.

Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. Production of mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13.

Gibson LE, Bararkat RR, Venkatraman ES. Endometrial pathology at dilatation and curettage in breast cancer patients: comparison of tamoxifen users and non-users. *Cancer J* 1996; 2:35– 8.

Gimpelson RJ, Rappold HO: A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 152: 489-492.

Giorda G, Scarabelli C, Franceschi S et al. Feasibility and pain control in out patient hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:593-597.

Gompel A, Sabourin JC, Martin A, et al. Bcl-2 expression in normal endometrium during the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1994;144(6):1195-202.

Gonçalves MA, Gonçalves WJ, Matias MM, Nazario AC, De Lima GR, Baracat EC. Hysteroscopic evaluation of the endometrium of post-menopausal patients with breast cancer before and after tamoxifen use. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66:273-9.

Gorodeski GI, Beery R. Tamoxifen increases plasma oestrogen binding equivalents and has an oestradiol agonistic effect on histologically normal pre-menopausal and post-menopausal endometrium. *Fertil Steril* 1992; 57(2):320-7.

Hague S, Manek s, Oehler MK,et al. Tamoxifen induction of angiogenic factor expression in endometrium. *Br J Cancer* 2002; 86:761-7.

Hann LE, Geiss CS, Bach AM, et al. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *AJR* 1997;168:657-661.

Hayes DT. Do We need prognostic factors in nodal-negative breast cancer? *Eur J cancer*, 2000; vol36, n 3:302-306.

IARC. Some pharmaceutical drugs. Lyon, France; IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1996; 66:253-65.

Ioffe OB, Papadimitriou JC, Drachenberg CB: Correlation of proliferation indices, apoptosis and related oncogene expression (bcl-2 and c-erbB-2) and p53 in proliferative, hyperplasic and malignant endometrium. *Hum Pathol* 1998;29:1150-9.

Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathol* 1994; 47:827– 33.

Jacobs TW, Prioleau JE, Stillman IE, et al. Loss of turner marker-immunostaining intensity on stored parafin slides of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1054.

Jamil A, Croxtall JD, White JO. The effect of anti-oestrogens on cell growth and progesterone receptor concentration in human endometrial cancer cell lines (Ishikawa). *J Mol Endocrinol* 1991;6:215-21.

Jansen FW, Vredevoogd CB, VanUlzen K, et al. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000; 96:266-270.

Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen action, *Recent Prog Horm Res* 1962; 18: 387.

Karck U, Kommos F. Does tamoxifen change oestrogen and progesterone receptor expression in the endometrium and breast? *Eur J Cancer* 2000; 36 Suppl 4:S45-6.

Katase K, Sugiyama Y, Hasumi K, et al. The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 1998; 82:1698–703.

Kavak ZN, Binoz S, Ceyhan N, et al. The effect of tamoxifeno on the endometrium, serum lipids and hypothalamus pituitary axis in the postmenopausal breast cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;86:761-7.

Kawabata H, Ueno T. Screening recommendation for women taking tamoxifen. *Lancet* 2001; 358:1018.

Kedar RP, Bourne TH, Powels TJ, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994; 343:1318– 21.

Key G, Petersen JL, Becker MHG, et al. New antiserum against recombinant parts of the Ki-67 antigensuitable for double immunostaining of paraffin wax sections. *J Clin Pathol* 1993; 46: 1080.

Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:237-8.

Klein-Hitpass L, Ryffel GU, Heitlinger E, et al. A 13bp palindrome is a functional estrogen responsive element and interacts specifically with estrogen receptor. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 647.

Kommos F, Karck U, Prompeler H, et al. Steroid receptor expression in endometria from women treated with tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1998; 70:188-191.

Koshiyama M, Yoshida M, Takemura M, et al. Immunohistochemical analysis of distribution of estrogen receptors and progesterone receptors in the postmenopausal endometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:702-6.

Lahti E, Blanco G, Kaupilla A. et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving anti-estrogens. *Cancer Treat Rep* 1985;69: 237-238

Lahti E, Blanco G, Kauppila A, et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81:660– 4.

Lasset C, Bellen MLR, Gallee MPW, et al. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001;357:66.

Li SF, Shiozawa T, Nakayama K, et al. Stepwise abnormality of sex steroid hormone receptors, tumor suppressor gene products (p53 and Rb), and cyclin E in uterine endometrioid carcinoma. *Cancer* 1996; 77:321-9.

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;17:2050–4.

Lucato M.T. et al.; Tamoxifeno e raloxifeno: Papel na Quimioprevenção do Câncer de Mama. *Rev. Femina* Fev2006 vol 34 n°2

Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. Highgrade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11:485–90.

Marchesoni D, Driul L, Fabiani G, et al. Endometrial histologic changes in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001; 75:257-262.

Marconi D, Exacoustos C, Cangì B, et al. Transvaginal sonographic and hysteroscopic findings in postmenopausal women receiving tamoxifen. *J Am Gynecol Laparosc* 1997;4:331– 9.

Maugeri G, Nardo LG, Campione C, et al. Endometrial lesions after tamoxifen therapy in breast cancer women. *Breast J* 2001;7:240– 4.

McDonnell D, Clemm D, Hermann T, et al. Analysis of estrogen receptor function in vitro reveals distinct classes of antiestrogens. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 659.

McGonigle KF, Lanntry SA, Odom-Maryon TL, et al. Histopathologic effects of tamoxifen on the uterine epithelium of breast cancer patients: analysis by menopausal status. *Cancer Lett* 1996; 101:59– 66.

McGonigle KF, Show SL, Vasilev SA et al. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1145-1150.

McGonigle KF, Smith DD, Marx HF et al. Uterine effects of tamoxifen: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:814-820.

McGurgan P, O'Donovan P, Duffy S. How should we manage endometrial polyps? In: *The yearbook of obstetrics and gynecology*. London: RCGO Press; 2002:55-7.

McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR et al. 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; 54:252-259.

Menzin AW, Gal D. Should women receiving tamoxifen be screened for endometrial cancer? An argument for screening. *Cancer Investig* 2000; 18:793– 5.

Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, et al. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. *Int J Cancer* 1998; 76:325– 30.

Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecology side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97:855-66.

Mourits MJ, Van der Zee AG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, De Vries EG. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in

Mourits MJE, Ten Hoor KA, Van der Zee AGJ et al. The effects of tamoxifen on proliferation and steroid receptor expression in postmenopausal endometrium. *J Clin Pathol* 2002; 55:514-519.

Nagele F, O'Connor H, Davies A et al. 2500 out-patients diagnostic hysteroscopies. *Obstet Gynecol* 1996; 1:87-92.

Narod SA, Pal T, Graham T, et al. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001; 357:65– 6.

Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, et al. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1989;2:375.

Neven P, De Mylder X, Van Belle Y, et al. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Lancet* 1998;351:36.

Neven P, Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet* 1998; 351:155–7.

Nishimura N, Hachisuga T, Saito T, Kawarabayashi T. Subsequent endometrial carcinoma with adjuvant tamoxifen treatment in Japanese breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:272-6.

Nuovo MA, Nuovo GJ, McCaffrey RM, et al. Endometrial polyps in PM patients receiving tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8:125-31.

Ozsener S, Ozaran A, Itil I et al. Endometrial pathology of 104 postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Eur J Gynecol Oncol* 1998; 19:580-583.

Pickartz H, Beckmann R, Fleige B, et al. Steroid receptors and proliferative activity in non-neoplastic and neoplastic endometria. *Virchows Arch A: Pathol Anat Histopathol* 1990;417:163-71.

Powles TJ, Hickish T. Tamoxifen therapy and carcinogenic risk. *J Nat cancer Inst* 1995;87:1343-1345.

Ragaz J, Coldman A. Survival impact of adjuvant tamoxifen on competing causes of mortality in breast cancer survivors, with analysis of mortality from contralateral breast cancer, cardiovascular events, endometrial cancer, and thromboembolic episodes. *J Clin Oncol* 1998;16:2018– 24.

Ramondetta LM, Sherwood JB, Dunton JD, et al. Endometrial cancer in polyps associated with tamoxifen use. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:340-1.

Reslova T, Tosner J, Resl M, et al. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet* 1999;262(3-4):133-39.

Rodrigues de Lima G, Nazário ACP. Câncer de mama, endométrio e tamoxifeno. *Rev Bras Mastol* 1996; 6:5-6.

Rullo S, Tagliaferri T, Bandiera F et al. Uterine changes during tamoxifen therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993;20:116-119.

Runowicz CD. Gynecologic surveillance of women on tamoxifen: first do no harm. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3457–8.

Ryden S, Fermo M, Moller T. Long-term effects of adjuvant tamoxifen and/or radiotherapy. The South Sweden Breast Cancer Trial. *Acta Oncol* 1992;31:271–4.

Sasco AJ, Chaplin G, Amoros E, et al. Endometrial cancer following breast cancer: effect of tamoxifen and castration by radiotherapy. *Epidemiology* 1996;7:9–13.

Schlesinger C, Kamoi S, Ascher s, et al. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17:302-11.

Schwartz L, Krey L, Demopoulos R, et al. Alterations in the steroid hormone receptors in the tamoxifen treated endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176: 129-37.

Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. *Cancer treatment reviews* 2004; 30:291-301.

Seoud M, El-saghir N, Salem Z et al. Tamoxifen and endometrial pathologies: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1999; 75:15-9.

Shi S-R, Cote RJ, Taylor CR. Antigen retrieval immunohistochemistry: past, present and future. *J Histochem Cytochem* 1997; 45: 327.

Sue-Bergman EJ, Goodman A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen. *Ann Intern Med* 1999; 11:127–35.

Symonds I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15:381-91

Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG et al: The differential expression of estrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki-67 in endometrial polyps. *BJOG* 2003; 110(9): 794-8

Taylor SW, Lee-Wilkins KL, Sparling Y, Goldstein PJ. Evaluation of the tamoxifen-exposed endometrium by transvaginal sonography. *Clin J Women's Health* 2000; 1:10– 5.

Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, et al. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1997;64:386–91.

- Tesoro MR, Borgida AF, MacLaurin Na, et al. Transvaginal endometrial sonography in postmenopausal women taking tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1999; 93:363-366.
- Tora L, White J, Brou C, et al. The human estrogen receptor has two independent nonacidic transcriptional activation functions. *Cell* 1989; 59: 477.
- Tregón ML, Blümel JE, Tarín JJ, et al. The early response of the postmenopausal endometrium to tamoxifen: expression of estrogen receptors, progesterone receptors, and Ki-67 antigen. *Menopause* 2003; vol 10 n2: 154-159.
- Treilleux T, Mignotte H, Clement-Chassagne C, et al. Tamoxifen and malignant epithelial-nonepithelial tumors of the endometrium: report of six cases and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:477-82.
- Tzukerman MT, Esty A, Santisomere D, et al. Human estrogen receptor transactivational capacity is determined by both cellular and promoter context and mediated by two functionally distinct intramolecular regions. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 21.
- Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JWW, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:448-52.
- Van Leeuwen FE, Bergman L, Beelen ML, et al. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001; 357:67.
- Vering A, Vockel A, Stegmüller M, et al. Immunobiochemical assay for determination of nuclear steroid receptors during tamoxifen therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119:415-20.
- Webster NJG, Green S, Tasset D. The transcription activation function located in the hormone-binding domain of the human oestrogen receptor is not encoded by a single exon. *EMBO J* 1989; 8: 1441.
- Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant, Costantino J, Bernstein L, et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2758–60
- Willen R, Lindhal B, Andolf E, et al. Histopathologic findings in thickened endometria, as measured by ultrasound, in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on various adjuvant treatment including tamoxifen. *Anticancer Res* 1998;18:667– 76.
- Willet WC, Rockhi B, Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA. Epidemiology and nongenetic causes of breast cancer. In: Harris JR, et al., editors. *Diseases of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.175-220.
- Wolf DM, Jordan VC. Gynecologic complications associated with long-term adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol* 1992;45:118– 28.
- Yang YJ, Trapkin LK, Demoski RK, et al. The small blue cell dilemma associated with tamoxifen therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1047-50.
- Zarbo G, Caruso G, Zammitti M, Caruso S, Zarbo R. The effects of tamoxifen therapy on the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21:86-8.

**USO DE TAMOXIFENO E LESÕES ENDOMETRIAIS: ACHADOS
HISTEROSCÓPICOS, ANÁTOMO-PATOLÓGICOS E
IMUNOISTOQUÍMICOS EM PÓS-MENOPÁUSICAS COM
CARCINOMA DE MAMA**

Raquel Papandreus Dibi^{*,**}, Gustavo Py Gomes da Silveira^{*,**}, Cláudio Galleano
Zettler^{**,***}

* Serviço de Ginecologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre; Brasil

** Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre; Brasil.

*** Serviço de Patologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre; Brasil

Endereço para correspondência:

Raquel Papandreus Dibi
Mostardeiro, 333/808
CEP: 90430-001
Porto Alegre-RS Brasil
Fone: (55) 51-32221725
E-mail: raquelpd@terra.com.br

RESUMO

Introdução: A proliferação endometrial induzida pelo tamoxifeno e sua possível contribuição na carcinogênese do endométrio ainda não estão completamente definidas. No endométrio de mulheres pré-menopáusicas saudáveis, um nível aumentado de estradiol coincide com um aumento da expressão de ki-67, receptor de estrogênio (RE) e receptor de progesterona (RP). O tamoxifeno, exercendo seu efeito agonista no endométrio, induziria um aumento da expressão do Ki-67 e receptores esteróides.

Objetivo: Avaliar o perfil imunoistoquímico, achados histeroscópicos e anátomo-patológicos de pós-menopáusicas com câncer de mama e usuárias de tamoxifeno. **Método:** incluídas 40 pacientes pós-menopáusicas que realizaram histeroscopia com biópsia de endométrio de jan/2000 a dez/2003. Todas tinham câncer de mama, em uso de tamoxifeno 20mg/dia. Realizada análise retrospectiva dos prontuários e dos blocos de parafina e técnica de imunoistoquímica para quantificar o ki-67, o RE e o RP.

Resultados: A média de idade no momento da realização do exame histeroscópico foi de 59 anos (+/- 14a dp) e a da menopausa 45,1 anos (+/- 7a dp). A mediana do tempo decorrido da menopausa até a realização do exame histeroscópico foi de 13 anos (2-24). A média do tempo de uso do tamoxifeno foi de 27,3 meses (+/-16.5).

Sessenta por cento das histeroscopias foram realizadas por alteração ecográfica e 40% por sangramento pós-menopáusico. O achado mais comum foi o pólipó endometrial (32,5%). Todos os casos de câncer ou hiperplasia atípica foram descritos com imagem histeroscópica suspeita. O achado anátomo-patológico mais comum foi o endométrio atrófico (22,5%) e a lesão endometrial mais descrita na amostra foi o pólipó endometrial (15% dos casos isolado e 15% associado a endométrio atrófico). Na análise imunoistoquímica 85% dos casos foram RP positivo, 75% RE positivo e 50% Ki-67 positivo. Todos os casos de pólipó endometrial e pólipó associado a endométrio atrófico foram RE positivo ($p=0.01$). O RP foi positivo em 100% dos pólipós associados a endométrio atrófico e 83,3% dos pólipós isolados. O RE negativo foi mais encontrado no endométrio atrófico ($p=0,01$). Em

relação ao tempo decorrido da menopausa, observamos que quanto maior o tempo decorrido menor a expressão de ki-67 no endométrio destas pacientes ($p=0.03$). Também detectamos que o Ki-67 se expressou mais no endométrio de pós-menopáusicas com menos idade ($p=0.01$).

Conclusão: Na amostra estudada encontramos uma alta expressão de receptores esteróides no endométrio. Embora a maioria dos achados anátomo-patológicos tenham sido benignos, apenas 22.5% eram atróficos.

Todos os casos de pólipos endometrial e pólipo associado a endométrio atrófico foram RE positivo, podendo o RE representar um papel importante no desenvolvimento do pólipo endometrial em pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno.

Descritores: Endométrio, tamoxifeno, menopausa, imunoistoquímica, Ki-67, receptor de estrogênio, receptor de progesterona.

INTRODUÇÃO

O tamoxifeno é um SERM (modulador seletivo de receptor de estrogênio) derivado do trifeniletileno que possui propriedades agonistas e antagonistas ao estrogênio, dependendo do tecido em que esteja agindo e da concentração de estradiol. ⁽¹⁾

O declínio da mortalidade pelo câncer de mama nos países ocidentais é devido, em parte, ao uso de tamoxifeno ⁽²⁾ droga largamente utilizada no tratamento do câncer de mama em seus diversos estádios. A dose diária recomendada universalmente é de 20mg, sendo doses mais altas relacionadas com maior toxicidade e sem benefício superior comprovado.

Embora seu efeito antiestrogênico no tecido mamário represente uma opção importante na terapêutica do câncer de mama, estudos demonstraram seus efeitos em outros tecidos, como por exemplo, a associação com câncer de endométrio e com trombose venosa, agora reconhecidos como ação estrogênica no endométrio e no sistema de coagulação.

Desde a publicação de Fornander et al, em 1989⁽³⁾, uma incidência aumentada de carcinoma endometrial em pós-menopáusicas com câncer de mama e usuárias de tamoxifeno vem sendo descrita. Em 1996 a “International Agency for Research on Cancer” classificou o tamoxifeno como substância carcinogênica para o endométrio ⁽⁴⁾ e o uso de tamoxifeno passou a ser reconhecido como um fator de risco para desenvolver adenocarcinoma de endométrio.

Estudos mostram um risco relativo para desenvolver câncer de endométrio superior em usuárias de tamoxifeno (duas a três vezes maior). Este risco aumenta proporcionalmente ao tempo de tratamento e à dose utilizada. O RR é =2 para um tempo de uso de 2 a 5 anos e RR= 6,9 para um tempo superior a cinco anos de uso de tamoxifeno. ⁽⁵⁾

O mecanismo de ação que explica a proliferação endometrial induzida pelo tamoxifeno e sua possível contribuição na carcinogênese do endométrio ainda não está completamente definido. Sabe-se que a incidência de afecções benignas excede a dos casos de câncer em pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno ⁽⁶⁾,

sugerindo que a maioria destas lesões não progridem para câncer.

Tendo em vista esses achados, a monitorização do endométrio das pacientes tratadas com tamoxifeno, com o intuito de diagnosticar precocemente essas lesões, foi experimentada, seja por histeroscopia ^(7,8), por ultra-sonografia ^(8,9) por curetagem uterina ou por biópsia endometrial. ⁽⁹⁾.

Qualquer processo patológico intracavitário pode beneficiar-se do diagnóstico endoscópico. A histeroscopia pode ser considerada o padrão-ouro no estudo do endométrio, com acurácia superior à biópsia às cegas e à curetagem uterina no diagnóstico de alterações endometriais. ⁽¹⁰⁾ Baseados nestes achados, nos últimos anos, vários estudos ressaltaram o papel da histeroscopia na avaliação da mucosa uterina. É um exame que pode ser feito ambulatorialmente e sem anestesia. Todavia é exame invasivo, requer técnica especializada e equipamento de alto custo, o que dificulta seu uso para fins de rastreamento populacional.

A proteína Ki67 é uma proteína nuclear e nucleolar associada à proliferação das células somáticas. É a exclusiva expressão deste antígeno em células em processo de proliferação que faz com que os anticorpos se tornem uma ferramenta inestimável para o estudo da proliferação celular em pesquisa sobre câncer. O anticorpo Ki67 original só pode ser utilizado em tecido fresco ou congelado, uma vez que a fixação reduz ou anula a reação imunoistoquímica. Este protótipo de anticorpo foi sucedido por outros anticorpos que podem reconhecer a proteína Ki67 em cortes de tecidos convencionalmente fixados (o mais amplamente utilizado é o MIB-1). ^(11,12)

No endométrio de mulheres pré-menopáusicas saudáveis, um nível aumentado de estradiol coincide com um aumento na expressão do Ki67, do receptor de progesterona e do receptor de estrogênio. Pode-se deduzir que o tamoxifeno, devido ao seu efeito agonista no endométrio, induziria a um aumento na expressão do Ki67 no epitélio glandular e isto se relacionaria ao status de receptor de estrogênio. Devido ao fato de que agonistas do estrogênio no endométrio podem induzir a expressão do receptor de progesterona, receptores de progesterona podem estar aumentados em usuárias de tamoxifeno. ⁽¹⁾

Este estudo foi idealizado porque ainda não existe na literatura um consenso sobre a ação do tamoxifeno no endométrio de mulheres na pós-menopausa com

câncer de mama, assim como sobre a melhor maneira de rastreamento das alterações endometriais nestas pacientes.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Critérios de inclusão

População: Foram selecionados inicialmente 73 pacientes. Excluídas sete pacientes sem especificação do tempo de uso de tamoxifeno e 26 pacientes com histeroscopia satisfatória, porém com amostragem endometrial insuficiente. Obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídas no estudo 40 pacientes.

Este estudo respeita as normas da Declaração de Helsinque e da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisas em seres humanos.

Todas as pacientes tinham sido encaminhadas para a realização de histeroscopia diagnóstica. O achado histeroscópico foi descrito como normal (endométrio normal ou atrófico) ou anormal (espessamento, pólipos, mioma, funcional, sugestivo de hiperplasia ou sugestivo de câncer). Algumas histeroscopias cirúrgicas para polipectomia foram realizadas no mesmo momento da histeroscopia diagnóstica, conforme critério do histeroscopista que realizou o exame.

Uma análise retrospectiva dos blocos de parafina das pacientes incluídas no estudo foi realizada. Os resultados anátomo-patológicos foram considerados normais, se fosse encontrado endométrio de maturação irregular e/ou atrofia, ou anormais se fossem encontrados pólipos, hiperplasia simples com ou sem atipias, hiperplasia complexa com ou sem atipias, miomas ou carcinoma endometrial.

A técnica de imunoistoquímica para quantificar o Ki-67, o receptor de estrogênio e o receptor de progesterona foi realizada no Laboratório de Patologia da Pós-Graduação da Faculdade (FFFCMPA).

Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram avaliadas através de média e desvio padrão ou mediana e percentis 25-75, em caso de assimetria. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. *Os dados foram avaliados através do Teste Exato de Fisher (para variáveis qualitativas) e dos testes T de Student (para comparação de médias) em dados com distribuição simétrica e Mann-Whitney em caso de assimetria. O nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 10.0.*

Técnica de Imunoistoquímica

Cortes de 3µm foram realizados nos blocos de parafina previamente selecionados. Os cortes foram fixados nas lâminas utilizando a 3'3'-aminopropiletoxissilano (Sigma-Aldrich) como aderente. Após, em banho maria com a solução de tris-EdTA pH 9,0, se efetuou a recuperação gênica.

A seguir, realizou-se o bloqueio da peroxidase (com metanol 95ml e 5ml de H₂O₂ vol 30). O próximo passo foi o bloqueio de proteínas específicas com soro normal de cavalo. Depois, aplicou-se o anticorpo primário *overnight* na geladeira a 4°C.

O anticorpo monoclonal mouse, clone MIB-1 (Dakocytomation), foi utilizado como anticorpo primário para reagir com o antígeno Ki-67, marcador de proliferação celular. Para a detecção do RE e do RP foram utilizados os anticorpos primários Monoclonal Mouse, clone 6F11 (Novocastra) e Monoclonal Mouse, clone 16 (Novocastra), respectivamente. Após, as lâminas foram incubadas com o anticorpo secundário biotilado universal e a seguir incubadas com estreptoavidina-HRP (Kit LSAB+ systemHRP, dakocytomation).

Para revelação utilizamos o cromógeno diaminobenzidina, contracorado com hematoxilina. Como controle positivo do MIB-1 foi utilizado tecido normal de tonsila. Os controles positivos do RE e do RP foram amostras de tecido mamário com diagnóstico de câncer e receptor de estrogênio e receptor de progesterona positivos.

Os controles negativos foram os mesmos controles positivos, omitindo o anticorpo primário.

As colorações imunoistoquímicas foram observadas com microscópio óptico e a lâminas avaliadas por dois observadores considerando um índice de concordância interobservador (índice de Kappa) de 0,8. Foram analisados 10 campos de grande aumento, e em relação ao RE e RP a coloração nuclear típica foi avaliada. Foram considerados como receptores hormonais positivos àqueles que tiveram reatividade de pelo menos 1% do marcador. Em relação ao Ki-67, considerou-se positivo quando mais que 10% da lâmina apresentou reatividade positiva com o marcador.

Considerações Éticas

O projeto foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (protocolo 004527-6/7) e também submetido ao CEP do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, sendo aprovado (projeto 1404/06).

RESULTADOS

Foram estudados 40 casos de pacientes pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno com diagnóstico de câncer de mama. 12.5% eram nulíparas, 37.5% das pacientes tinham 1 ou 2 gestações e 50% 3 ou mais. 30% das pacientes tiveram história de abortamento prévio, sendo que 20% referiram curetagem pós-aborto ou semiótica. 22.5% tinham história de cauterização do colo uterino no passado. Todas as pacientes selecionadas tinham sido submetidas a procedimento histeroscópico e exame anátomo-patológico da amostragem endometrial obtida. A média da idade das pacientes no momento da realização do exame histeroscópico foi de 59 anos ($\pm 14,9$ dp) e a da menopausa foi 45,1 anos (± 7 , dp). A mediana do tempo decorrido da menopausa até a realização do exame histeroscópico foi de 13 anos (2-24).

As pacientes fizeram uso de tamoxifeno em média por 27,3 meses ($\pm 16,4$ dp).

Dos exames histeroscópicos realizados, 65% foram sem anestesia. 60% das indicações do procedimento foram por alteração ecográfica (52,5% por endométrio espessado e 7,5% por ultrassonografia sugestiva de pólipos) e 40% por sangramento pós-menopáusico. Tabela 1 - Caracterização da amostra. Os achados histeroscópicos estão demonstrados na Tabela 2. O achado mais comum foi o pólipo endometrial. Todos os casos de câncer foram descritos como imagem histeroscópica suspeita.

Quando separamos os achados anátomo-patológicos em normal e anormal, 70% dos achados foram considerados anormais, embora o achado mais comum tenha sido o endométrio atrófico (22.5%)

A lesão endometrial mais descrita na amostra foi o pólipó endometrial (15% dos casos isolado e 15% associado a endométrio atrofíco). Os achados anátomo-patológicos estão descritos na Figura 1.

Na análise imunoistoquímica 85% dos casos eram receptor de progesterona positivo (Figura 2) e 75% eram receptor de estrogênio positivo (Figura 3). Cinquenta por cento dos casos de amostragem endometrial obtida por histeroscopia foram positivos para o ki-67(Figura 4). A associação das variáveis em estudo com o RP, RE e Ki-67 está descrita na Tabela 3.

Achados anátomo-patológicos e expressão imunoistoquímica do RP:

O receptor de progesterona foi positivo em 100% dos casos de pólipó/endométrio atrofíco, hiperplasia com atipia, mioma e endométrio hipotrofíco. 83.3% dos casos de pólipó endometrial e de endométrio proliferativo expressam receptor de progesterona. A expressão foi positiva em 77.8% dos casos de endométrio atrofíco e 75% dos casos de hiperplasia simples e de câncer de endométrio.

Achados anátomo-patológicos e expressão imunoistoquímica do RE:

São receptor de estrogênio positivo todos os casos de pólipó endometrial e pólipó associado a endométrio atrofíco ($p=0.01$), hiperplasia com atipia, mioma, e endométrio hipotrofíco descritos na nossa amostra. Dos casos de hiperplasia simples, 75% expressam receptor de estrogênio. Nos casos de câncer de endométrio descritos nesta amostra, 50% expressavam RE positivo. A expressão positiva nos casos de endométrio proliferativo foi 66.7% e nos casos de endométrio atrofíco foi 44.4%. O receptor de estrogênio negativo foi mais encontrado no endométrio atrofíco ($p=0.01$).

Achados anátomo-patológicos e expressão imunoistoquímica do Ki-67:

Houve uma expressão positiva em 100% dos casos de hiperplasia endometrial com atipia, câncer endometrial e no caso de mioma descrito na nossa amostra.

Nos casos de hiperplasia simples o Ki-67 foi positivo em 75% da amostra e 66.7% positivo nos casos de endométrio proliferativo e nos de endométrio hipotrófico.

Dos pólipos endometriais descritos, 33.3% eram Ki-67 positivo, sendo que quando o achado anátomo-patológico foi pólipo e endométrio atrófico, a expressão de Ki-67 foi positiva em 16.7%. Os casos de endométrio atrófico da amostra expressaram 22.2% de positividade para o Ki-67.

Em relação ao tempo decorrido da menopausa, observamos que quanto maior o tempo decorrido menor a expressão do Ki-67 no endométrio destas pacientes ($p=0.03$). Também detectamos que o ki-67 se expressou mais no endométrio das pós-menopáusicas com menos idade ($p=0.01$) **FIGURA 5 e 6.**

DISCUSSÃO:

Um dos efeitos colaterais mais importantes do tamoxifeno parece ser o proliferativo no endométrio, porém, a amostragem endometrial pode ser de difícil obtenção em casos de endométrio espessado ao US.^(15,16,17,18) Na nossa amostra inicial de 73 pacientes, 26 foram excluídas por ausência de endométrio para análise anátomo-patológica. Conforme dados da literatura, doenças endometriais são vistas em 15 a 61% das pacientes tratadas com tamoxifeno que realizaram biópsia endometrial.⁽¹⁹⁾ Dos casos incluídos neste trabalho, 70% tinham endométrio anormal no exame anátomo-patológico. Esta taxa alta de lesão endometrial se justificaria primeiramente porque todas as pacientes que foram submetidas ao exame histeroscópico e anátomo-patológico eram pacientes que apresentavam alguma alteração ecográfica ou sangramento pós-menopáusico. Além disso, várias pacientes com exame histeroscópico aparentemente sem alterações foram excluídas

do estudo devido à ausência de amostragem endometrial para exame anátomo-patológico.

Já é descrito que a maioria das lesões endometriais detectadas em usuárias de tamoxifeno são benignas ^(14, 16,17,19,20). Em nossa amostra a maioria das lesões endometriais detectadas no exame anátomo-patológico foi benigna, sendo que o achado endometrial mais comum foi o endométrio atrófico e a lesão endometrial mais encontrada foi o pólipóide endometrial, de acordo com a literatura. ^(21,22)

O achado histeroscópico mais comum foi o pólipóide endometrial, embora em alguns casos a imagem histeroscópica tenha sido divergente do achado anátomo-patológico (que consideramos o padrão-ouro). Uma das explicações para isto seria o local da biópsia endometrial (orientada por histeroscopia), que em alguns casos foi adjacente à lesão polipóide vista na histeroscopia ⁽²³⁾.

A lesão endometrial que mais detectamos foi o pólipóide, concordante com achados da literatura. ^(24,25) A freqüência relatada de pólipos endometriais na literatura varia de 5,38 a 36% ^(15,26-33), dependendo do estudo. No nosso trabalho a freqüência de pólipos endometriais diagnosticados no exame anátomo-patológico foi de 15% e, quando associado a endométrio atrófico, também 15%.

A presença de uma alta expressão de receptores hormonais nas glândulas dos pólipos sugere uma sensibilidade aumentada destas estruturas aos hormônios esteróides, e pode explicar como estruturas polipóides se desenvolvem em níveis baixos de estrogênio com endométrio atrófico adjacente ⁽³⁴⁾. Na nossa amostra são receptor de estrogênio positivo todos os casos de pólipóide endometrial e pólipóide associado a endométrio atrófico ($p=0.019$).

O potencial de transformação carcinomatosa de um pólipóide endometrial é baixo ⁽³⁵⁾, porém muitos trabalhos demonstraram que em usuárias de tamoxifeno não é incomum o achado de câncer ou hiperplasia dentro de um pólipóide endometrial ⁽³⁶⁻³⁹⁾. Garuti et al (2002), detectaram 36,3% dos casos de hiperplasia e 33.3% dos casos de ca confinados a um pólipóide. Baseados nestes achados sugerem que os pólipos devem ser diagnosticados em usuárias de tamoxifeno e se presentes cuidadosamente avaliados. Em relação ao diagnóstico, refere que muitos pólipos não são diagnosticados devido às técnicas às cegas de obtenção endometrial ou

devido ao cut-off inadequado utilizado na realização do US TV destas pacientes⁽¹⁰⁾. A sintomatologia (sangramento pós-menopáusico) acontece em torno de 50% dos casos^(14,39,40), por isso se recomenda que a ressecção do pólipó seja realizada em pacientes sintomáticas e assintomáticas^(39,40)

Na nossa amostra 91,66% das pacientes que tiveram diagnóstico de pólipó endometrial eram assintomáticas, tinham sido referenciadas ao exame histeroscópico por alteração ecográfica. Como não se pode excluir patologia maligna em pólipos de pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno assintomáticas por achados ecográficos, recomenda-se à retirada completa do pólipó por histeroscopia cirúrgica e análise anátomo-patológica de todo o material ressecado, já que muitas vezes apenas um foco dentro do pólipó apresenta transformação maligna^(40,41)

Há na literatura um número pequeno de estudos investigando a patogenia do pólipó endometrial, porém alguns estudos sugerem que o pólipó se desenvolve devido a um decréscimo no processo da apoptose mais significativo do que o aumento da proliferação celular^(42,43). Dos pólipos endometriais descritos na nossa amostra, 33.3% eram Ki-67 positivo, sendo que quando o achado anátomo-patológico foi pólipó e endométrio atrófico associado, a expressão de Ki-67 foi positiva em apenas 16.7% dos casos.

O tamoxifeno não alterou a expressão de ki-67 no trabalho de Mc Gurgan (2006), mas alterou a apoptose. No contexto de proliferação celular e morte, a exposição do pólipó ao tamoxifeno ocorre com uma baixa proliferação celular e um decréscimo na taxa de apoptose. Estes achados colaboram com a hipótese de que os pólipos endometriais são tumores com alterações no controle da apoptose e o tamoxifeno parece ser um acelerador deste processo. Os resultados de McGurgan corroboram com a hipótese de que o tamoxifeno tem um importante efeito no desenvolvimento de pólipos endometriais, neste estudo representado pelo decréscimo da apoptose (que aparece na imunoistoquímica com o aumento da expressão do Bcl-2).⁽⁴⁴⁾ Não avaliamos na nossa amostra a expressão do Bcl-2, porém como detectamos taxas baixas de expressão do ki-67, deduzimos que o crescimento destes pólipos endometriais não tenha relação exclusiva com a proliferação celular.

Cohen na revisão que incluiu 106 estudos (2004), demonstrou que a resposta endometrial em pós-menopáusicas ao tamoxifeno é variada, concluindo que as pacientes com ca de mama que usam tamoxifeno apresentam maior frequência de doença endometrial do que as pacientes que não usam. As alterações endometriais devido ao tamoxifeno podem estar relacionadas com longo o tempo de uso ou com doses cumulativas do tamoxifeno, com a presença de sangramento vaginal e com a existência de doença endometrial prévia ao tratamento ⁽²⁴⁾. As pacientes incluídas na nossa amostra não possuíam exame histeroscópico ou outro tipo de avaliação endometrial previamente ao tamoxifeno, portanto não podemos saber se a alta taxa de alteração endometrial (70%) que encontramos é causada exclusivamente pelo uso do tamoxifeno. Alguns trabalhos demonstram o surgimento de doença endometrial, principalmente pólipos, em 25-26.9% das pós-menopáusicas com câncer de mama tratadas com tamoxifeno. ^(45,36,28,46,42) Gonçalves MAG et al, (1999) demonstraram que a prevalência de doença endometrial antes e após um ano de tratamento com tamoxifeno foi de 10%, sem variação significativa. Concluíram que a alta taxa de lesões descritas por vários autores pode estar relacionada com lesões pré-existentes e por isto sugerem avaliação endometrial antes do uso do tamoxifeno. ⁽⁷⁾ O estudo prospectivo de K.F.McGonigle et al (2006) demonstrou que a terapia com tamoxifeno apresenta mínimos efeitos estrogênicos sobre o útero de pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama. Ao contrário de muitos estudos observacionais, este estudo excluiu pacientes com endométrio espessado e/ou patologias endometriais antes do início da terapia com tamoxifeno. ⁽⁴⁷⁾

Berliere M. et al (1998) avaliaram o efeito do tamoxifeno no endométrio de pacientes com câncer de mama e observaram que as pacientes que apresentavam doença endometrial antes do uso do tamoxifeno tinham um risco aumentado de desenvolver doença endometrial durante o tratamento. Neste estudo, o acompanhamento foi realizado durante três anos de uso do tamoxifeno. ⁽⁴²⁾

A lesão endometrial foi detectada em 68,75% das pacientes com sangramento vaginal. A literatura relata uma incidência de doença endometrial em torno de 75-92,9% nas pacientes com ca de mama usuárias de tamoxifeno que apresentam sangramento pós-menopáusico. ^(7, 14, 28, 35, 37,48-52)

Todos os casos de câncer endometrial que detectamos por exame anátomo-patológico na nossa amostra, assim como o caso de hiperplasia glandular com atipias, apresentavam história de sangramento pós-menopáusico. O primeiro relato de câncer endometrial em pacientes com ca de mama usuárias de tamoxifeno foi publicado em 1985, ⁽⁵³⁾ e partir desta publicação vários estudos foram publicados demonstrando o aumento do risco de desenvolver câncer de endométrio nestas pacientes. ⁽⁵³⁻⁵⁶⁾

Em 1996 a “International Agency for Research on Cancer” classificou o tamoxifeno como substância carcinogênica para o endométrio humano. ⁽⁴⁾ A coexistência de tumor de mama e endométrio é algumas vezes atribuída aos fatores de risco comuns aos dois tipos de tumores, principalmente a dependência de estrogênio. ^(57,58) Estudos mostram um aumento de duas vezes na incidência de ca endometrial em usuárias de tamoxifeno. ^(54,59)

Mignotte et al (1998), em um amplo estudo de caso-controle, encontraram uma incidência de carcinoma endometrial em usuárias de tamoxifeno com câncer de mama de aproximadamente 2-3/1000. ⁽⁵²⁾ Outras evidências sobre o efeito do tamoxifeno no endométrio foram descritas em importantes ensaios clínicos ^(27,28), demonstrando uma razão de chance de 2.4 para desenvolver ca de endométrio em pacientes tratadas com tamoxifeno ($p=0.0005$). ⁽²⁷⁾

Detectamos 10% de casos de câncer na nossa amostra. Esta taxa alta de câncer se justificaria primeiramente porque todas as pacientes que realizaram o exame histeroscópico apresentavam história de sangramento vaginal pós-menopáusico ou alteração ecográfica (sendo que os casos de câncer eram todos sintomáticos). M. Le Donne et al (2005) detectaram 16 casos de câncer endometrial em uma amostra de 104 exames anátomo-patológicos realizados (15.38% de frequência de câncer endometrial). ⁽⁶⁰⁾

Outros trabalhos publicados demonstram que os tumores endometriais em usuárias de tamoxifeno são mais indiferenciados e de pior prognóstico, além de na maioria dos casos serem tumores RE negativo ^(14 61-63). Dos 4 casos que detectamos, todos tinham expressão positiva para o ki-67, apenas um caso era RP negativo e metade dos casos eram RE negativos.

A terapia hormonal com o tamoxifeno ainda é a mais utilizada no tratamento de pacientes com câncer de mama. Conhecer os efeitos que o tamoxifeno é capaz de exercer sobre o útero e determinar maneiras de monitoramento uterino é indispensável para o bom acompanhamento destas pacientes.⁽⁴⁷⁾ Como realizar o monitoramento destas pacientes é um assunto controverso.

O ACOG (2006) recomenda que pacientes pós-menopáusicas que apresentarem sangramento vaginal anormal sejam investigadas. Não recomendam investigação endometrial de rotina. Baseados nas novas evidências que definem a presença do pólio endometrial como um fator de risco para o desenvolvimento de hiperplasia atípica em pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno, o ACOG sugere um screening com US transvaginal, histerosonografia ou histeroscopia antes do início da terapia com tamoxifeno.⁽⁶⁴⁾

Concordamos com outros autores que o US transvaginal é útil nas pacientes assintomáticas, sendo que em casos de endométrio irregular ou com espessura > que 5mm, a histeroscopia com biópsia deve ser realizada.⁽⁶⁰⁾

A histeroscopia é considerada o método com maior acurácia para diagnosticar pólipos, hiperplasias e câncer de endométrio.⁽⁶⁰⁾ Ela representa o único método diagnóstico que proporciona uma visão direta da cavidade endometrial, além de possibilitar biópsias na área de maior suspeita de lesão.⁽⁶⁵⁾

Em relação as pacientes pós-menopáusicas sintomáticas recomendamos investigação histeroscópica com biópsia de endométrio em todos os casos. A incidência de doença endometrial como hiperplasia, pólio e câncer, é em torno de 75-92,9% nas pacientes com câncer de mama usuárias de tamoxifeno que apresentam sangramento vaginal.^(6, 14, 28, 35, 37,48-52)

Se formos comparar esta incidência com a incidência destas doenças endometriais nas pacientes que não usam tamoxifeno, ela é muito mais elevada (75-92.9% X 24.6%, $p= 0,0001$).⁽⁶⁶⁾

CONCLUSÃO:

Na amostra estudada encontramos uma alta expressão de receptores esteróides no endométrio das usuárias de tamoxifeno, sendo que o Ki-67 se expressou mais no endométrio das pacientes com menor idade e com menos tempo decorrido da menopausa.

Embora o achado anátomo-patológico mais comum tenha sido o endométrio atrófico, 70% dos achados foram considerados anormais. Os casos confirmados pelo exame anátomo-patológico de hiperplasia atípica ou câncer de endométrio foram descritos como imagens histeroscópicas suspeitas.

A histeroscopia foi realizada em 65% das pacientes sem anestesia, sendo que o pólio endometrial foi o achado histeroscópico mais descrito. Todos os casos de pólio endometrial, inclusive os pólipos associados a endométrio atrófico foram RE positivo, podendo o RE representar um papel importante no desenvolvimento do pólio endometrial em pós-menopáusicas usuárias de tamoxifeno.

BIBLIOGRAFIA

1. MJE Mourits, Ten Hoor KA, Van der Zee AGJ et al. The effects of tamoxifen on proliferation and steroid receptor expression in postmenopausal endometrium. **J Clin Pathol** 2002; 55:514-519
2. Ellis M J et al. Tratamento do câncer de mama metastático. In: **Doenças da Mama. Harris Jr 2ª edição** 2002; 897-956
3. Fornander T, Cedermak B, Mattson A, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. **The Lancet** 1989;I:117– 20.
4. IARC. Some pharmaceutical drugs. Lyon, France; **IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum** 1996; 66:253-65
5. Liesbeth Bergman et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. **The Lancet** 2000;Vol 356.
6. Cohen I, Perel E, Flex D, et al. Endometrial pathologies in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynaecological symptomatic and gynaecological asymptomatic breast cancer patients. **J Clin Pathol** 1999;52:278–82.
7. Gonçalves MA, Gonçalves WJ, Matias MM, Nazario AC, De Lima GR, Baracat EC. Hysteroscopic evaluation of the endometrium of post-menopausal patients with breast cancer before and after tamoxifen use. **Int J Gynaecol Obstet** 1999; 66:273-9.
8. Gebauer G et al. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. **Am J Obstet Gynecol** 2001; 184:59-63
9. Symonds I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol** 2001; 15:381-91
10. Garuti G., Grossi F., Cellani F., et al: 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 Research and Treatment** 72:245-253, 2002
11. Brown DC et al. Ki-67 protein: the immaculate deception? **Histopathology** 2002; 40, 2-11
12. Endl E et al. The Ki-67 protein: Fascinating forms and an unknown function. **Exp Cell Res** 2000;257,231-237
13. Wender MC, Freitas F, et al. Climatério. Cap 51 In: Rotinas em ginecologia 2006
14. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, et al. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. **Gynecol Oncol** 2000;78:181-6.
15. Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, et al. Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen treated- and nontreated asymptomatic

postmenopausal breast cancer patients. **Gynecol Oncol** 1994;52:185-90.

16. 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;17:2050-4.

17. Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Oddens BJ, Roumen RM, Coebergh JW, Heintz AP. Transvaginal ultrasonography and endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. **Maturitas** 1996; 25:45-50.

18. Cohen I, Rosen DJ, Tepper R, et al. Ultrasonographic evaluation of the endometrium and correlation with endometrial sampling in postmenopausal patients treated with tamoxifen. **J Ultrasound Med** 1993;12:275-80.

19. Kavak ZN, Binoz S, Ceyhan N, Pekin S. The effect of tamoxifen on the endometrium, serum lipids and hypothalamus pituitary axis in the postmenopausal breast cancer patients. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2000;79:604-7.

20. Ascher SM, Johnson JC, Barnes WA, Bae CJ, Patt RH, Zeman RK. MR imaging appearance of the uterus in postmenopausal women receiving tamoxifen therapy for breast cancer: histopathologic correlation. **Radiology** 1996;200:105-10.

21. Zarbo G, Caruso G, Zammitti M, Caruso S, Zarbo R. The effects of tamoxifen therapy on the endometrium. **Eur J Gynaecol Oncol** 2000; 21:86-8.

22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. **Lancet** 1998; 351:15451-67.

23. Pessini SA, Ayub AV, Almeida SB, Guimarães SVM. Eco endometrial espessado: análise histeroscópica de 68 casos. **RBGO** 110, 1995.

24. Cohen I, Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. **Gynecol Oncol** 2004;94:256-266

25. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. **Obstet Gynecol** 1993; 81:660- 4.

26. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, et al. Tamoxifen and the uterus and endometrium. **Lancet** 1989;2:375.

27. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Beyth Y. Different coexisting endometrial histological features in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. **Gynecol Obstet Invest** 1997;43:60- 3.

28. Cheng W-F, Lin H-H, Torng P-L, et al. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. **Gynecol Oncol** 1997; 66:233- 7.

29. Maugeri G, Nardo LG, Campione C, et al. Endometrial lesions after tamoxifen therapy in breast cancer women. **Breast J** 2001;7:240- 4.

30. McGonigle KF, Show SL, Vasilev SA et al. Abnormalities detected on transvaginal

ultrasonography in tamoxifen treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. **Am J Obstet Gynecol** 1998;178:1145-1150

31. Biron-Shental T, Tepper R, Fishman A, et al. Recurrent endometrial polyps in postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. **Gynecol Oncol** 2003; 90:382-6.

32. Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. **Cancer treatment reviews** 2004; 30:291-301

33. Cohen I, Azaria R, Shapira J, et al. The significance of secondary ultrasonographic endometrial thickening in postmenopausal tamoxifen-treated women. **Cancer** 2000;94:3101–6.

34. Nuovo MA, Nuovo GJ, McCaffrey RM, et al. Endometrial polyps in PM patients receiving tamoxifen. **Int J Gynecol Pathol** 1989; 8:125-31.

35. Gerber B, Krause A, Muller 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;18:3464–70.

36. Neven P, De Mylder X, Van Belle Y, et al. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. **Lancet** 1998;351:36

37. Cohen I, Azaria R, Fishman A, et al. Endometrial cancer in postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. **Int J Gynecol Pathol** 1999; 18:304–9.

38. Ceci O, Bettocchi S, Marello F, et al. Hysteroscopic evaluation of the endometrium in postmenopausal women taking tamoxifen. **J Am Assoc Gynecol Laparosc** 2000;7:185-189.

39. Ramondetta LM, Sherwood JB, Dunton CJ, et al. Endometrial cancer in polyps associated with tamoxifen use. **Am J Obstet Gynecol** 1999; 180:340-341

40. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, et al. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. **Gynecol Oncol** 1999;75:136– 41

41. Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, et al. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. **Gynecol Oncol** 1997;64:386–91.

42. Berliere M, Charles A, Galant C, et al. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systemic pretreatment screening. **Obstet Gynecol** 1998;191:40– 4.

43. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG et al: The differential expression of estrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki-67 in endometrial polyps. **BJOG** 2003; 110(9): 794-8

44. McGurgan P, Taylor L J, Duffy S R, et al. 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** 54(2006) 252-259

45. Willen R, Lindhal B, Andolf E, et al. Histopathologic findings in thickened endometria, as measured by ultrasound, in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on various adjuvant treatment including tamoxifen. **Anticancer Res** 1998;18:667– 76.

46. Gal D, Kopel S, Bashevkin M. Oncogenic potential of tamoxifen on endometrium of postmenopausal women with breast cancer: a preliminary report. **Gynecol Oncol** 1991;42:120–3.

47. McGonigle KF, Smith DD, Marx HF et al. Uterine effects of tamoxifen: a prospective study. **Int J Gynecol Cancer** 2006;16:814-820.

48. Borenstein J, Auslender R, Pascal B, et al. Diagnostic pitfalls of ultrasonographic uterine screening in women treated with tamoxifen. **J Reprod Med** 1994; 39:674– 8.

49. Gibson LE, Barakat RR, Venkatraman ES. Endometrial pathology at dilatation and curettage in breast cancer patients: comparison of tamoxifen users and non-users. **Cancer J** 1996; 2:35– 8

50. Hann LE, Geiss CS, Bach AM, et al. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. **AJR** 1997; 168:657– 61.

51. Marconi D, Exacoustos C, Cangi B, et al. Transvaginal sonographic and hysteroscopic findings in postmenopausal women receiving tamoxifen. **J Am Gynecol Laparosc** 1997; 4:331– 9.

52. Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, et al. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. **Int J Cancer** 1998; 76:325– 30.

53. Fornader T, Hellstrom AC, Moberger B. Descriptive clinicopathologic study of 17 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen in early breast cancer. **J Natl Cancer Inst** 1993; 85:1850-5.

54. 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** 1994;86:527– 37.

55. Anderson M, Storm HH, Mouridsen HT. Carcinogenic effects of adjuvant tamoxifen treatment and radiotherapy for early breast cancer. **Acta Oncol** 1992; 31:259-63.

56. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JWW, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast. **The Lancet** 1994; 343: 448-452

57. Adami HO, Bergstrom R, Weiderpass E, et al. Risk for endometrial cancer following breast cancer: a prospective study in Sweden. **Cancer Causes Control** 1997; 8:821-7.

58. Van Leeuwen FE, bergman L, Beelen ML, et al. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. **Lancet** 2001; 357:67
59. Cook LS, Weiss NS, Schwartz SM et al. Population-based study of tamoxifen therapy and subsequent ovarian, endometrial and breast cancer. **J Natl cancer Inst** 1995;87:1359-64
60. M. Le Donne, M. Lentini, L. De Meo et al. Uterine pathologies in patients undergoing tamoxifen therapy for breast cancer: ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings. **Eur.J.Gynaec.Oncol.** XXVI, n.6, 2005
61. Bergman L, Beelen ML, Galee MP et al. 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;356:881-7.
62. Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Hellberg P, et al. The endometrium in breast cancer patients on tamoxifen. **Arch Gynecol Obstet** 2000;263:170-7.
63. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. Highgrade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. **J Clin Oncol** 1993; 11:485–90.
64. ACOG Committee Opinion. Tamoxifen and endometrial cancer. Number 336, June 2006. American College of Obstetricians and Gynecologists. **Obstet Gynecol** 2006; 107: 1475– 8.
65. Varras M., Polizos D., Akrivis Ch.: “Effects of tamoxifen on the female’s genital tract: review of literature”. **Eur.J.Gynaecol.Oncol.**,2003,24,3.
66. Cohen I, Perel E, Flex D, et al. Endometrial pathologies in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynaecological symptomatic and gynaecological asymptomatic breast cancer patients. **J Clin Pathol** 1999; 52:278–82.

Artigo em Inglês

**TAMOXIFEN USE AND ENDOMETRIAL LESIONS: HYSTEROSCOPIC,
ANATOMICOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FINDINGS OF
POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH BREAST CANCER**

Raquel Papandreus Dibi^{*,**}, Gustavo Py Gomes da Silveira^{*,**}, Cláudio Galleano
Zettler^{***}

* Department of Gynaecology, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre;
Brazil

**Pathology Post Graduation Program, Fundação Faculdade Federal de Ciências
Médicas de Porto Alegre; Brazil

*** Department of Pathology, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre;
Brazil

Correspondence to

Raquel Papandreus Dibi
Mostardeiro, 333/808
ZIP CODE: 90430-001
Porto Alegre-RS Brazil
Phone: (55) 51-32221725
E-mail: raquelpd@terra.com.br

ABSTRACT

Introduction: Endometrial proliferation induced by tamoxifen and its potential contribution to endometrial carcinogenesis are not as yet well-established. In the endometrium of healthy pre-menopausal women, an increased level of estradiol coincides with increased expression of Ki-67, ER and PR. By exerting an agonist effect on the endometrium, tamoxifen would induce an increase in the expression of Ki-67 and steroid receptors. **Aim:** To evaluate immunohistochemical profiles and hysteroscopic and anatomicopathological findings of postmenopausal women with breast cancer taking tamoxifen. **Methods:** Forty postmenopausal patients submitted to hysteroscopy and biopsy of the endometrium from Jan 2000 to Dec 2003. All patients had breast cancer and were on treatment with tamoxifen 20mg/day. A retrospective analysis of medical records and paraffin blocks was carried out, as well as immunohistochemical technique to quantify Ki-67, ER and PR. **Results:** Mean age at the time of hysteroscopy was 59 years (SD +/- 14 yr) and of menopause 45.1 years (SD +/- 7 yr). The median of time elapsed from menopause to the hysteroscopic examination was 13 years (2-24). Mean time of tamoxifen use was 27.3 months (SD +/-16.5). 60% of the hysteroscopies were performed due to ultrasonographic changes and 40% because of postmenopausal bleeding. The most common finding was endometrial polyp (32.5%). The cases of cancer or atypical hyperplasia were described as suspect hysteroscopic image. The most common anatomicopathological finding was atrophic endometrium (22.5%) and the most common hysteroscopic lesion was endometrial polyp (15% of the cases in isolation and 15% combined with atrophic endometrium). Immunohistochemistry showed that 85% of the cases were PR-positive, 75% were ER-positive and 50% were Ki-67-positive. The cases of endometrial polyp and polyp associated with atrophic endometrium were ER-positive ($p=0.019$). Negative ER was more often found in the atrophic endometrium ($p=0.01$). The longer the time of menopause, the lesser the Ki-67 expression in the endometrium ($p=0.03$). Ki-67 showed greater expression in the endometrium of younger postmenopausal women ($p=0.01$).

Conclusion: We found a high expression of steroid receptors in the endometrium in our series. All cases of endometrial polyp and polyp associated with

atrophic endometrium were ER-positive, and the ER may play a major role in the development of endometrial polyp in postmenopausal women on tamoxifen. Although

m4(st)8(m-4(l)2(TJ -311s8gn)6(d)-(p)-4-7(e)6(l)2(TJ -311sh(m)-7(e)ll)2())-4(o)-(p)-4(a)6(u)-4(sa

INTRODUCTION

Tamoxifen is a Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) derived from triphenylethylene that has estrogen agonist and antagonists properties depending on the tissue on which it is acting and the level of estradiol.⁽¹⁾

The decline of breast cancer mortality in the western world is, in part, due to the use of tamoxifen ⁽²⁾, a widely prescribed medication used to treat breast cancer at any of its various stages. The universally recommended dose of tamoxifen is 20 mg/day, and higher doses are associated with increased toxicity and no proven further benefit.

Although the antiestrogenic effect of tamoxifen in the mammary tissue is an important option in breast cancer treatment, studies have shown its effects on other tissues as well, such as the association with endometrium cancer and venous thrombosis, now recognized as estrogen action on the endometrium and on the coagulation system.

Since the publication of a study by Fornander et al, in 1989 ⁽³⁾, an increased incidence of endometrial carcinoma in postmenopausal women with breast cancer using tamoxifen has been reported. In 1996, the International Agency for Research on Cancer” has classified tamoxifen as a carcinogenic substance to the endometrium ⁽⁴⁾ and tamoxifen use was acknowledged as a risk factor for the development of endometrium adenocarcinoma.

Studies have shown that tamoxifen users have a higher relative risk (RR) (2-3-fold greater) of developing endometrial cancer, and this risk increases with the length of treatment and the dose taken. For 2-5 years of tamoxifen use, the RR is 2, and above 5 years it is 6.9. ⁽⁵⁾

The mechanism of action explaining the endometrial proliferation induced by tamoxifen and its possible contribution to carcinogenesis in the endometrium is not well-established. It is known that the incidence of benign affections exceeds that of cancer cases in postmenopausal tamoxifen users ⁽⁶⁾, suggesting that most of these lesions do not progress to cancer. In view of these findings, monitoring the endometrium of tamoxifen-treated patients in order to early diagnose these lesions

has been tried by hysteroscopy ^(7,8), ultrasonography ^(8,9) uterine curettage or endometrial biopsy. ⁽⁹⁾

Any intracavitary pathological process can benefit from an endoscopic diagnosis. Hysteroscopy can be considered as the gold standard in the study of the endometrium, superior in accuracy to blind biopsy and uterine curettage in the diagnosis of endometrial alterations. ⁽¹⁰⁾ Based on these findings, in recent years several studies have highlighted the role of hysteroscopy in the evaluation of the uterine mucosa. Although hysteroscopy can be performed on an outpatient basis and without anesthesia, it is a technically demanding procedure that requires expensive equipment, which limits its use for general patient screening.

Ki-67 is a nuclear and nucleolar protein associated with the proliferation of somatic cells. It is the exclusive expression of this antigen in processes of proliferation that makes antibodies an inestimable tool for the study of cell proliferation in cancer research. The original Ki-67 antibody can be used only in fresh or frozen tissue, because fixation reduces or abolishes the immunohistochemical reaction. This prototype of antibody was succeeded by other antibodies that are able to recognize the Ki-67 protein in conventionally fixed tissue sections (the most widely used being MIB-1). ^(11,12)

In the endometrium of pre-menopausal healthy women, an increased level of estradiol coincides with increased expression of Ki-67, estrogen receptor and progesterone receptor. It may be deduced that tamoxifen, due to its agonist effect on the endometrium, would induce an increase in Ki-67 expression in the glandular epithelium and this would be related to the estrogen receptor status. Because estrogen agonists can induce the expression of progesterone receptors, these may be increased in tamoxifen users. ⁽¹⁾

This study was devised because as yet there is no consensus in the literature on the action of tamoxifen in the endometrium of postmenopausal women with breast cancer, as well as on the best way of screening these patients for endometrial alterations.

POPULATION AND METHODS

Inclusion criteria: The study included postmenopausal patients referred to the gynecology service of the Complexo Hospitalar Santa Casa from Jan 2000 to Dec 2003 for the performance of hysteroscopy. All patients had estrogen-receptor positive breast cancer and were on tamoxifen 20 mg/day as adjuvant therapy. The mean time of tamoxifen use was 27.3 months (± 16.5). The concept of menopause was lack of menses for at least 12 months, according to the Wikipedia (electronic encyclopaedia) .⁽¹³⁾

Exclusion criteria:

- patients with malignant pathology diagnosed at the lower genital tract.
- patients with unsatisfactory hysteroscopy.
- patients submitted to hysteroscopy without information about time of tamoxifen use.
- patients with satisfactory hysteroscopy but inadequate endometrial sample.

Sample size: Sample size was calculated using the PEPI 4.0, (*Programs for Epidemiologists*) with the following parameters: significance level at 5%, power of 80% and a difference of prevalence of endometrial pathology between patients with breast cancer using tamoxifen and those not using tamoxifen of 30%⁽¹⁴⁾. This way, a total de 40 patients was obtained.

Population: Initially 73 patients were selected. Seven patients were excluded because they did not provide information on time of tamoxifen use and 26 patients with satisfactory hysteroscopy but inadequate endometrial sample. By the exclusion and inclusion criteria, a total of 40 patients were included in the study.

This study complies with the guidelines of the Helsinki Declaration and the 196/96 resolution of the National Health Council for research in human beings.

All of the patients had been referred to hysteroscopy for diagnostic purposes. The hysteroscopic finding was taken as normal (normal or atrophic endometrium) or abnormal (thickening, polyp, myoma, functional, suggestive of hyperplasia or suggestive of cancer). Some surgical hysteroscopies for polypectomy were performed at the same time of diagnostic hysteroscopy, according to the judgement of the hysteroscopist performing the examination.

A retrospective analysis of the paraffin blocks of patients included in the study was performed. The anatomicopathological results were considered either as normal if an endometrium of irregular maturation and/or atrophy was found, or as abnormal if there were polyps, simple hyperplasia with or without atypias, complex hyperplasia with or without atypias, myomas or endometrial cancer.

The immunohistochemical technique to quantify Ki-67, the estrogen receptor and the progesterone receptor was performed in the Postgraduate Laboratory of Pathology of FFFCMPA.

Statistical analysis

The quantitative variables were evaluated through the mean and standard deviation or median and 25th-75th percentiles, in case of asymmetries. The qualitative variables were described through absolute and relative frequencies. The data were evaluated through Fisher Exact Test (for qualitative variables) and the Student's T-test (for comparison of means) on data with symmetric distribution and Mann-Whitney in case of asymmetry. The significance level used was 5%. The analysis were performed with the Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS - 10.0).

Immunohistochemical technique

3- μ m sections were obtained from the previously selected paraffin blocks. The sections were fixed in slides using 3'-aminopropyletoxysilane (Sigma-Aldrich) as adhesive. Genic recovery was subsequently accomplished by rinsing with tris-EdTA (pH 9.0).

Peroxidase was then blocked with methanol 95ml and 5ml H₂O₂ vol 30). The next step was blocking specific proteins with normal horse serum, followed by overnight primary antibody application in refrigerator at 4 °C.

Monoclonal mouse antibody, clone MIB-1 (Dakocytomation) was used as primary antibody to react with antigen Ki-67, marker of cell proliferation. For detection of ER and PR, the primary monoclonal mouse antibodies, clone 6F11 (Novocastra) and Monoclonal mouse, clone 16 (Novocastra), were used, respectively. The slides were then incubated with the universal biotinylated secondary antibody and subsequently incubated with streptavidin HRP (Kit LSAB+ system HRP, dakocytomation).

For revelation we used the diaminobenzidine chromogen counterstained with hematoxylin. Normal tissue of tonsil was used as positive control for MIB-1. The positive controls of ER and PR were mammary tissue samples with diagnosis of cancer and positive estrogen and progesterone receptors. The negative controls were the same as the positive ones but omitting the primary antibody.

The immunohistochemical staining was examined under light microscopy and the slides were evaluated by two observers considering an inter-observer concordance (kappa index) of 0.8. Ten fields of large magnification were analyzed, and with regard to ER and PR the typical nuclear staining was assessed. Positive hormonal receptors were considered as those with reactivity of at least 1% of the marker (citar figura) Concerning Ki-67, it was considered as positive when more than

10% of the slide presented positive reactivity with the marker.

Ethical Considerations

The project was submitted to and approved by the Research Ethics Committees of the Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (protocol 004527-6/7) and of the Complexo Hospitalar Santa Casa of Porto Alegre (project 1404/06).

RESULTS

Forty cases of postmenopausal patients with a diagnosis of breast cancer on tamoxifen treatment were studied. 12.5% of the patients were nulliparous, 37.5% had 1 or 2 pregnancies, and 50% 3 or more. 30% of the patients had a history of previous abortion, with 20% reporting post-abortion curettage or semiotics. 22.5% had a history of uterine cervix cauterization in the past. All selected patients had been submitted to hysteroscopic procedure and anatomicopathological examination of the endometrial sample obtained. Mean age of patients at hysteroscopy was 59 years (SD +/- 14 yr) and of menopause 45.1 years (SD +/- 7 yr). The median of time from menopause to the hysteroscopic examination was 13 years (2-24).

The patients used tamoxifen for an average of 27.3 years (SD +/-16.4).

Sixty-five per cent (65%) of the hysteroscopic examinations were done without anesthesia; 60% of indications for the procedure were due to ultrasonographic alteration (52.5% because of thickened endometrium and 7.5% because of ultrasonographic suspicion of polyp) and 40% due to post-menopausal bleeding. **Table 1-** Characterization of sample. **Table 2** shows the hysteroscopic findings. The most common finding was the endometrial polyp. All of the cases of cancer were described as suspect hysteroscopic images.

As the anatomicopathological findings were divided into normal and

abnormal, 70% were considered as abnormal, although the most common finding has been the atrophic endometrium (22.5%).

The most common endometrial lesion in this series was the endometrial polyp (15% of the cases in isolation and 15% associated with atrophic endometrium).

Figure 1 summarizes the anatomicopathological findings.

In the immunohistochemical analysis, 85% of the cases were progesterone receptor-positive (Figure 2) and 75% were estrogen receptor-positive (Figure3). Half the cases of endometrial samples obtained by hysteroscopy were Ki-67-positive (Figure 4). Table 3 summarizes the association of studied variables with PR, ER and Ki-67.

Anatomicopathological findings and immunohistochemical expression of PR:

The progesterone receptor was positive in 100% of the cases of polyp/atrophic endometrium, hyperplasia with atypia, myoma and hypotrophic endometrium. 83.3% of the cases of endometrial polyp and proliferative endometrium express the progesterone receptor. Such expression was positive in 77.8% of the cases of atrophic endometrium and in 75% of those of simple hyperplasia and endometrial cancer.

Anatomicopathological findings and immunohistochemical expression of ER:

All of the cases of endometrial polyp and polyp associated with atrophic endometrium ($p=0.01$), hyperplasia with atypia, myoma, and hypotrophic endometrium described in our series were estrogen receptor-positive. Of the cases of simple hyperplasia, 75% expressed the estrogen receptor. In the cases of endometrial cancer described in this series, 50% were ER-positive. Positive expression in the cases of proliferative endometrium and of atrophic endometrium were 66.7% and 44.4%, respectively. Negative estrogen-receptor was more often found in the atrophic endometrium ($p=0.01$).

Anatomicopathological findings and immunohistochemical expression of Ki-67:

There was positive expression in 100% of the cases of endometrial hyperplasia with atypia, endometrial cancer and in the case of myoma described in our series.

Ki-67 was positive in 75% of the cases of simple hyperplasia and in 66.7% of the cases of proliferative endometrium and hypotrophic endometrium in this series.

Among the endometrial polyps noted, 33.3% were Ki-67 positive, but when

be ascribed to the fact that all patients who were submitted to the hysteroscopic and anatomicopathological examination presented some ultrasonographic alteration or postmenopausal bleeding. Moreover, a number of patients with apparently unaltered hysteroscopic examination were excluded from the study due to absence of endometrial sample for anatomicopathological examination.

It has already been described that most endometrial lesions detected in tamoxifen users are benign ^(14,16,17,19,20). In our sample, most endometrial lesions detected in the anatomicopathological examination were benign, the most common finding being the atrophic endometrium and the most commonly found endometrial lesion the endometrial polyp, in agreement with the literature.^(21,22)

The most common hysteroscopic finding was endometrial polyp, although in some cases the hysteroscopic image differed from the anatomicopathological finding (considered as the gold standard). One of the explanations for this would be the location of endometrial biopsy (hysteroscopy guided) , which in some cases was adjacent to the polypoid lesion noted at hysteroscopy⁽²³⁾.

The most often detected endometrial lesion was the polyp, in agreement with literature reports. ^(24, 25) The reported frequency of endometrial polyps in literature ranges from 5.38% to 36% ^(15, 26-33), depending on the study. In our series, the frequency of endometrial polyps diagnosed at the anatomicopathological examination was 15% and, when associated with atrophic endometrium, also 15%.

The presence of a high expression of hormonal receptors in the polyp glands suggests an increased sensitivity of these structures to the steroid hormones, and may explain how polypoid structures develop in low levels of estrogen with adjacent atrophic endometrium ⁽³⁴⁾. In our series, all of the cases of endometrial polyp and polyp associated with atrophic endometrium are estrogen-positive (p=0.019).

Although the potential of carcinomatous transformation of an endometrial polyp is low ⁽³⁵⁾, there are many reports of cancer or hyperplasia within an endometrial polyp among tamoxifen users ⁽³⁶⁻³⁹⁾. Garuti et al (2002) detected 36.3% of hyperplasia cases and 33.3% of cancer cases confined to a polyp. Based on these findings, they suggest that polyps must be diagnosed and, if present, carefully evaluated in tamoxifen users. Concerning the diagnosis, they remark that many

polyps are not diagnosed because of the blind techniques used for endometrial sampling or inadequate cut-off used in the ultrasonographic examination of these patients ⁽¹⁰⁾. Symptomatology (postmenopausal bleeding) occurs in about 50% of the cases ^(14, 39, 40), and therefore it is recommended that the polyp is resected in symptomatic and asymptomatic patients ^(39, 40).

In our series, 91.66% of the patients diagnosed with endometrial polyp were asymptomatic and had been referred to hysteroscopy because of some ultrasonographic alteration. As malignant pathology cannot be ruled out in polyps of postmenopausal tamoxifen users that are asymptomatic at ultrasonography, complete removal of the polyp through surgical hysteroscopy is recommended, as well as anatomicopathological analysis of the entirety of the resected material, because often there is a single focus with malignant transformation inside the polyp. ^(40, 41)

Few are the studies in the literature investigating the pathogeny of the endometrial polyp, but some suggested that the polyp is the result of a decrease in the process of apoptosis that is more significant than the increase in cellular proliferation ^(42, 43). Indeed, while Ki-67 was positive in 33.3% of the endometrial polyps found in our series, it was positive in only 16.7% of the cases of polyp with associated atrophic endometrium.

Tamoxifen did not affect Ki-67 expression in the work by Mc Gurgan (2006) but it did affect apoptosis. In the context of cell proliferation and death, the exposure of the polyp to tamoxifen occurred with low cell proliferation and a decrease in the apoptosis rate. These findings support the hypothesis that endometrial polyps are tumors with alterations in the control of apoptosis and tamoxifen appears to be an accelerator of this process. The results by McGurgan support the hypothesis that tamoxifen plays an important role in the development of endometrial polyps, in this study represented by decreased apoptosis (which in histochemistry appears as increased Bcl-2 expression). ⁽⁴⁴⁾ Here we have not evaluated Bcl-2 expression, but as we detected low levels of Ki-67 expression, we have deduced that the growth of these endometrial polyps is not solely related to cell proliferation.

Cohen reviewed 106 studies (2004) and demonstrated that the endometrial

response to tamoxifen in postmenopausal women is variable, concluding that breast cancer patients using tamoxifen have a higher frequency of endometrial disease than non-users. Endometrial changes due to tamoxifen may be related to long time use or cumulative doses of the drug, to the presence of vaginal bleeding, and to the existence of endometrial disease prior to treatment.⁽²⁴⁾ The patients included in our series had not been submitted to hysteroscopic examination or other type of endometrial evaluation prior to tamoxifen, and we thus cannot know if the high rate of endometrial alteration (70%) that we found is solely caused by tamoxifen use. A few works showed the onset of endometrial disease, particularly polyps, in 25-26.9% of postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen.^(45,36,28,46,42) Gonçalves MAG et al. (1999) demonstrated that the prevalence of endometrial disease before and after one year of tamoxifen treatment was 10%, with no significant variation. They concluded that the high frequency of lesions reported by several authors may be related to pre-existing lesions and thus they suggest an endometrial evaluation before initiating tamoxifen therapy.⁽⁷⁾ A prospective study by K.F.McGonigle et al. (2006) demonstrated that tamoxifen therapy presents minimal estrogenic effects on the uterus of postmenopausal patients with breast cancer. Contrary to many observational studies, this study excluded patients with thickened endometrium and/or endometrial pathologies prior to initiation of tamoxifen therapy.⁽⁴⁷⁾

Berliere M. et al. (1998) evaluated the effect of tamoxifen on the endometrium of breast cancer patients and noted that the patients who presented endometrial disease before using tamoxifen had an increased risk of developing endometrial disease in the course of treatment. In this study, the follow-up was performed for three years of tamoxifen use.⁽⁴²⁾

Endometrial lesion was detected in 68.75% of the patients with vaginal bleeding. The literature reports an incidence of endometrial disease of about 75-92.9% in breast cancer patients on tamoxifen who present postmenopausal bleeding.^(7,14,28,35,37,48-52)

All of the cases of endometrial cancer that we detected through the anatomicopathological examination in our series, as well as the case of glandular hyperplasia with atypias, had a history of postmenopausal bleeding. The first report of endometrial cancer in breast cancer patients taking tamoxifen was published in

1985⁽⁵³⁾, and since then several studies were published showing the increased risk of developing endometrial cancer in these patients⁽⁵³⁻⁵⁶⁾.

In 1996, the “International Agency for Research on Cancer” classified tamoxifen as a carcinogenic drug for the human endometrium⁽⁴⁾. The coexistence of breast and endometrial tumors is sometimes ascribed to the risk factors shared by the two types of tumors, particularly estrogen dependence^(57, 58). Studies have shown a two-fold increase in the incidence of endometrial cancer in tamoxifen users^(54, 59).

Mignotte et al (1998), in a large case-control study, found an incidence of endometrial carcinoma among tamoxifen users with breast cancer of about 2-3/1000⁽⁵²⁾. Further evidence of the effect of tamoxifen on the endometrium was reported in important clinical trials^(27, 28), showing an odds ratio of 2.4 for developing endometrial cancer among patients treated with tamoxifen ($p=0.0005$).⁽²⁷⁾

We have detected 10% of cancer cases in our series. This high rate of cancer could be explained by the fact that all patients submitted to hysteroscopy had a history of postmenopausal vaginal bleeding or ultrasonographic alteration (and the cases of cancer were all symptomatic). M. Le Donne et al (2005) detected 16 cases of endometrial cancer in a series of 104 anatomicopathological examinations (with a frequency of endometrial cancer of 15.38%)⁽⁶⁰⁾.

Other published works showed that endometrial tumors in tamoxifen users are more undifferentiated and of worse prognosis, besides being mostly ER-negative tumors^(14, 61-63). Of the 4 cases that we detected, all were Ki-67-positive, only one was PR-negative, and half were ER-negative.

Hormonal therapy with tamoxifen is still the most widely used one in the treatment of breast cancer patients. To know the effects that tamoxifen is able to exert on the uterus and to determine ways of uterine monitoring is indispensable for an effective follow-up of these patients.⁽⁴⁷⁾ How to monitor these patients is a controversial issue.

The ACOG (2006) recommends that postmenopausal patients with abnormal vaginal bleeding should be investigated. Routine endometrial examination is not recommended. Given the new evidence defining the presence of endometrial polyp

as a risk factor for the development of atypical hyperplasia in postmenopausal users of tamoxifen, the ACOG suggests screening with transvaginal ultrasonography, hysterosonography or hysteroscopy before initiation of tamoxifen therapy. ⁽⁶⁴⁾

We agree with other authors that transvaginal ultrasonography is useful in asymptomatic patients, and in the cases of irregular endometrium or those > 5 mm thick, hysteroscopy with biopsy must be performed. ⁽⁶⁰⁾

Hysteroscopy is considered as the most accurate means to diagnose polyps, hyperplasia and endometrial cancer ⁽⁶⁰⁾. It represents the only diagnostic method that provides a direct vision of the endometrial cavity, in addition to enabling biopsies into the area of higher suspicion of lesion ⁽⁶⁵⁾.

As for symptomatic postmenopausal patients, we recommend hysteroscopic examination with endometrial biopsy in all cases. The incidence of such endometrial diseases as hyperplasia, polyp, and cancer is about 75-92.9% in breast cancer patients with vaginal bleeding using tamoxifen. ^(6, 14, 28, 35, 37, 48-52). If we are to compare this incidence with the incidence of endometrial diseases in patients who do not use tamoxifen, it is much higher (75-92.9% X 24.6%, $p= 0.0001$). ⁽⁶⁶⁾

CONCLUSION:

In this patient series, we found a high expression of steroid receptors in the endometrium of tamoxifen users, with Ki-67 more highly expressed in the endometrium of younger patients and with shorter time from the menopause.

Although the most common anatomicopathological was the atrophic endometrium, 70% of the findings were considered as abnormal. The anatomicopathologically confirmed cases of atypical hyperplasia or endometrial cases were described as suspect hysteroscopic images.

Hysteroscopy was performed in 65% of the patients without anesthesia, the endometrial polyp being the most commonly described finding. All of the cases of endometrial polyp, including those associated with atrophic endometrium, were ER-positive, and the ER may play an important role in the development of endometrial

polyp in postmenopausal tamoxifen users.

REFERENCES

1. MJE Mourits, Ten Hoor KA, Van der Zee AGJ et al. The effects of tamoxifen on proliferation and steroid receptor expression in postmenopausal endometrium. *J Clin Pathol* 2002; 55:514-519
2. Ellis M J et al. Tratamento do câncer de mama metastático. In: *Doenças da Mama*. Harris Jr 2ª edição 2002; 897-956
3. Fornander T, Cedermak B, Mattson A, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *The Lancet* 1989;I:117– 20.
4. IARC. Some pharmaceutical drugs. Lyon, France; IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1996; 66:253-65
5. Liesbeth Bergman et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *The Lancet* 2000;Vol 356.
6. Cohen I, Perel E, Flex D, et al. Endometrial pathologies in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynaecological symptomatic and gynaecological asymptomatic breast cancer patients. *J Clin Pathol* 1999;52:278– 82.
7. Gonçalves MA, Gonçalves WJ, Matias MM, Nazario AC, De Lima GR, Baracat EC. Hysteroscopic evaluation of the endometrium of post-menopausal patients with breast cancer before and after tamoxifen use. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66:273-9.
8. Gebauer G et al. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:59-63
9. Symonds I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15:381-91
10. Garuti G., Grossi F., Cellani F., et al: 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 Research and Treatment* 72:245-253, 2002
11. Brown DC et al. Ki-67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40, 2-11
12. Endl E et al. The Ki-67 protein: Fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res* 2000;257,231-237
13. Wender MC, Freitas F, et al. Climatério. Cap 51 In: *Rotinas em ginecologia* 2006

14. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, et al. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:181-6.
15. Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, et al. Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen treated- and nontreated asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1994;52:185-90.
16. 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;17:2050-4.
17. Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Oddens BJ, Roumen RM, Coebergh JW, Heintz AP. Transvaginal ultrasonography and endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Maturitas* 1996; 25:45-50.
18. Cohen I, Rosen DJ, Tepper R, et al. Ultrasonographic evaluation of the endometrium and correlation with endometrial sampling in postmenopausal patients treated with tamoxifen. *J Ultrasound Med* 1993;12:275-80.
19. Kavak ZN, Binoz S, Ceyhan N, Pekin S. The effect of tamoxifen on the endometrium, serum lipids and hypothalamus pituitary axis in the postmenopausal breast cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:604-7.
20. Ascher SM, Johnson JC, Barnes WA, Bae CJ, Patt RH, Zeman RK. MR imaging appearance of the uterus in postmenopausal women receiving tamoxifen therapy for breast cancer: histopathologic correlation. *Radiology* 1996;200:105-10.
21. Zarbo G, Caruso G, Zammitti M, Caruso S, Zarbo R. The effects of tamoxifen therapy on the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21:86-8.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351:15451-67.
23. Pessini SA, Ayub AV, Almeida SB, Guimarães SVM. Eco endometrial espessado: análise histeroscópica de 68 casos. *RBGO* 110, 1995.
24. Cohen I, Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004;94:256-266
25. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81:660- 4.
- 26) Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, et al. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1989;2:375.
27. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Beyth Y. Different coexisting endometrial histological features in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:60- 3.

28. Cheng W-F, Lin H-H, Torng P-L, et al. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997; 66:233– 7.
29. Maugeri G, Nardo LG, Campione C, et al. Endometrial lesions after tamoxifen therapy in breast cancer women. *Breast J* 2001;7:240– 4.
30. McGonigle KF, Show SL, Vasilev SA et al. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1145-1150
31. Biron-Shental T, Tepper R, Fishman A, et al. Recurrent endometrial polyps in postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 90:382-6.
32. Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. *Cancer treatment reviews* 2004; 30:291-301
33. Cohen I, Azaria R, Shapira J, et al. The significance of secondary ultrasonographic endometrial thickening in postmenopausal tamoxifen-treated women. *Cancer* 2000;94:3101–6.
34. Nuovo MA, Nuovo GJ, McCaffrey RM, et al. Endometrial polyps in PM patients receiving tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8:125-31.
35. Gerber B, Krause A, Muller 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;18:3464–70.
36. Neven P, De Mylder X, Van Belle Y, et al. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Lancet* 1998;351:36
37. Cohen I, Azaria R, Fishman A, et al. Endometrial cancer in postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18:304–9.
38. Ceci O, Bettocchi S, Marelllo F, et al. Hysteroscopic evaluation of the endometrium in postmenopausal women taking tamoxifen. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:185-189.
39. Ramondetta LM, Sherwood JB, Dunton CJ, et al. Endometrial cancer in polyps associated with tamoxifen use. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:340-341
40. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, et al. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1999;75:136– 41
41. Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, et al. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1997;64:386–91.

42. Berliere M, Charles A, Galant C, et al. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systemic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998;191:40– 4.
43. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG et al: The differential expression of estrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki-67 in endometrial polyps. *BJOG* 2003; 110(9): 794-8
44. McGurgan P, Taylor L J, Duffy S R,et al. 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* 54(2006) 252-259
45. Willen R, Lindhal B, Andolf E, et al. Histopathologic findings in thickened endometria, as measured by ultrasound, in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on various adjuvant treatment including tamoxifen. *Anticancer Res* 1998;18:667– 76.
46. Gal D, Kopel S, Bashevkin M. Oncogenic potential of tamoxifen on endometrium of postmenopausal women with breast cancer: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991;42:120–3.

55. Anderson M, Storm HH, Mouridsen HT. Carcinogenic effects of adjuvant tamoxifen treatment and radiotherapy for early breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31:259-63.
56. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JWW, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast. *The Lancet* 1994; 343: 448-452
57. Adami HO, Bergstrom R, Weiderpass E, et al. Risk for endometrial cancer following breast cancer: a prospective study in Sweden. *Cancer Causes Control* 1997; 8:821-7.
58. Van Leeuwen FE, bergman L, Beelen ML, et al. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001; 357:67
59. Cook LS, Weiss NS, Schwartz SM et al. Population-based study of tamoxifen therapy and subsequent ovarian, endometrial and breast cancer. *J Natl cancer Inst* 1995;87:1359-64
60. M. Le Donne, M. Lentini, L. De Meo et al. Uterine pathologies in patients undergoing tamoxifen therapy for breast cancer: ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings. *Eur.J.Gynaec.Oncol.* XXVI, n.6, 2005
61. Bergman L, Beelen ML, Galee MP et al. 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;356:881-7.
62. Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Hellberg P, et al. The endometrium in breast cancer patients on tamoxifen. *Arch Gynecol Obstet* 2000;263:170-7.
- 63) Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. Highgrade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11:485–90.
64. ACOG Committee Opinion. Tamoxifen and endometrial cancer. Number 336, June 2006. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1475– 8.
65. Varras M., Polizos D., Akrivis Ch.: “Effects of tamoxifen on the female’s genital tract: review of literature”. *Eur.J.Gynaecol.Oncol.*,2003,24,3.
66. Cohen I, Perel E, Flex D, et al. Endometrial pathologies in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynaecological symptomatic and gynaecological asymptomatic breast cancer patients. *J Clin Pathol* 1999; 52:278– 82.

ANEXO I

REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1 - Distribuição dos pólipos endometriais em pós-menopáusicas assintomáticas com câncer de mama e usuárias de tamoxifeno e em pacientes usuárias de tamoxifeno sintomáticas

The distribution of endometrial polyps in gynecologically asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients and in similar gynecologically symptomatic patients						
Authors	Asymptomatic patients	Asymptomatic patients	Endometrial polyps in symptomatic patients	Endometrial polyps in asymptomatic patients	P value	Sampling method
			No. (%)	No. (%)		
Cohen et al. [20]	14	224	5 (35.7)	30 (13.4)	<0.0111	prospective case-control study
Marconi et al. [22]	23	78	31 (52.5)	13 (59.1)	NS	case control study
Borenstein et al. [11]	7	15	2 (28.6)	0 (0.0)	NS	prospective case control study

NS = not significant.

ANEXO II

ARTIGO (PORTUGUÊS)

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Características	n=40
Idade (anos) *	59,0 ±14,9
Nº de gestações **	2,5 (2-4)
Nº de partos vaginais **	2 (1-3)
Nº de abortos **	0 (0-1)
Curetagem ***	8 (20,0)
Idade da menopausa (anos) *	45,1 ± 7,8
Tempo de menopausa (anos) **	13 (2-24)
Tempo de uso de Tamoxi(meses) *	27,3 ± 16,5
Anestesia ***	14 (35,0)
Indicação ***	
Endométrio espessado	21 (52,5)
SPM	16 (40,0)
US sugere pólipos	3 (7,5)
Receptor de Progesterona ***	
Positivo	34 (85,0)
Negativo	6 (15,0)
Receptor de Estrogênio ***	
Positivo	30 (75,0)
Negativo	10 (25,0)
Ki-67 ***	
Positivo	20 (50,0)
Negativo	20 (50,0)

* média ± desvio padrão

** mediana (percentis 25 – 75)

*** n(%)

Tabela 2 - Achados Histeroscópicos

Achado Histeroscópico	n	%
Pólipo e atrofia cística	6	15
Sugestivo de hiperplasia com atipias	1	2.5
Atrofia cística	3	7.5
Atrofia	3	7.5
Pólipo endometrial	13	32.5
Mioma	1	2.5
Endométrio espessado	3	7.5
Sugestivo de hiperplasia simples	3	7.5
Endométrio funcional	3	7.5
Sugestivo de câncer	4	10
Total	40	100

Tabela 3 – Associação das variáveis em estudo com a presença de receptor de progesterona, receptor de estrogênio e Ki-67 (MIB-1)

Variáveis	Receptor de Progesterona		P	Receptor de Estrogênio		P	Ki-67		P
	Sim (n=34)	Não (n=6)		Sim (n=30)	Não (n=10)		Sim (n=20)	Não (n=20)	
Idade (anos) *	58,7 ± 15,3	60,8 ± 12,8	0,744 ^a	58,4 ± 15,8	60,8 ± 12,3	0,660 ^a	53,2 ± 13,3	64,8 ± 14,3	0,012 ^a
Idade menopausa (anos)*	44,8 ± 8,3	46,5 ± 3,9	0,633 ^a	44,5 ± 8,7	46,9 ± 4,0	0,399 ^a	43,8 ± 9,5	46,4 ± 5,5	0,288 ^a
Tempo menopausa (anos)**	11,5 (2-24,5)	18,5 (0,8-21,5)	1,000 ^b	11,5 (2-,26,5)	18 (2-20,3)	0,818 ^b	4 (2-18,3)	18 (4,8-28,8)	0,035 ^b
Tempo de uso de Tamoxi (meses) *	27,8 ± 15,9	24,2 ± 20,9	0,626 ^a	29,1 ± 15,0	21,6 ± 20,3	0,215 ^a	24,9 ± 15,4	29,6 ± 17,6	0,375 ^a
AP ***									
Atrófico	7 (20,6)	2 (33,3)	0,602 ^c	4 (13,3)	5 (50,0)	0,029 ^c	2 (10,0)	7 (35,0)	0,127 ^c
Ativo	27 (79,4)	4 (66,7)		26 (86,7)	5 (50,0)		18 (90,0)	13 (65,0)	
Pólipo ***									
Sim	11 (32,4)	1 (16,7)	0,648 ^c	12 (40,0)	0 (0,0)	0,019 ^c	3 (15,0)	9 (45,0)	0,084 ^c
Não	23 (67,6)	5 (83,3)		18 (60,0)	10 (100,0)		17 (85,0)	11 (55,0)	

* média ± desvio padrão

** mediana (percentis 25 – 75)

*** n(%)

^a Valor obtido pelo teste t-Student

^b Valor obtido pelo teste de Mann-Whitney

^c Valor obtido pelo teste Exato de Fisher

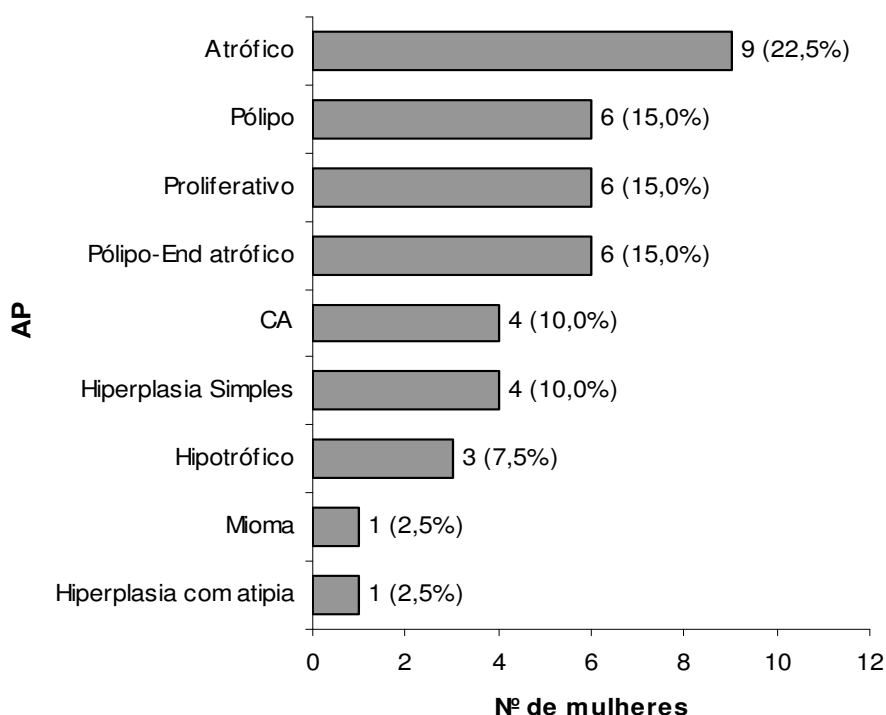


Figura 1-Achados anátomo-patológicos

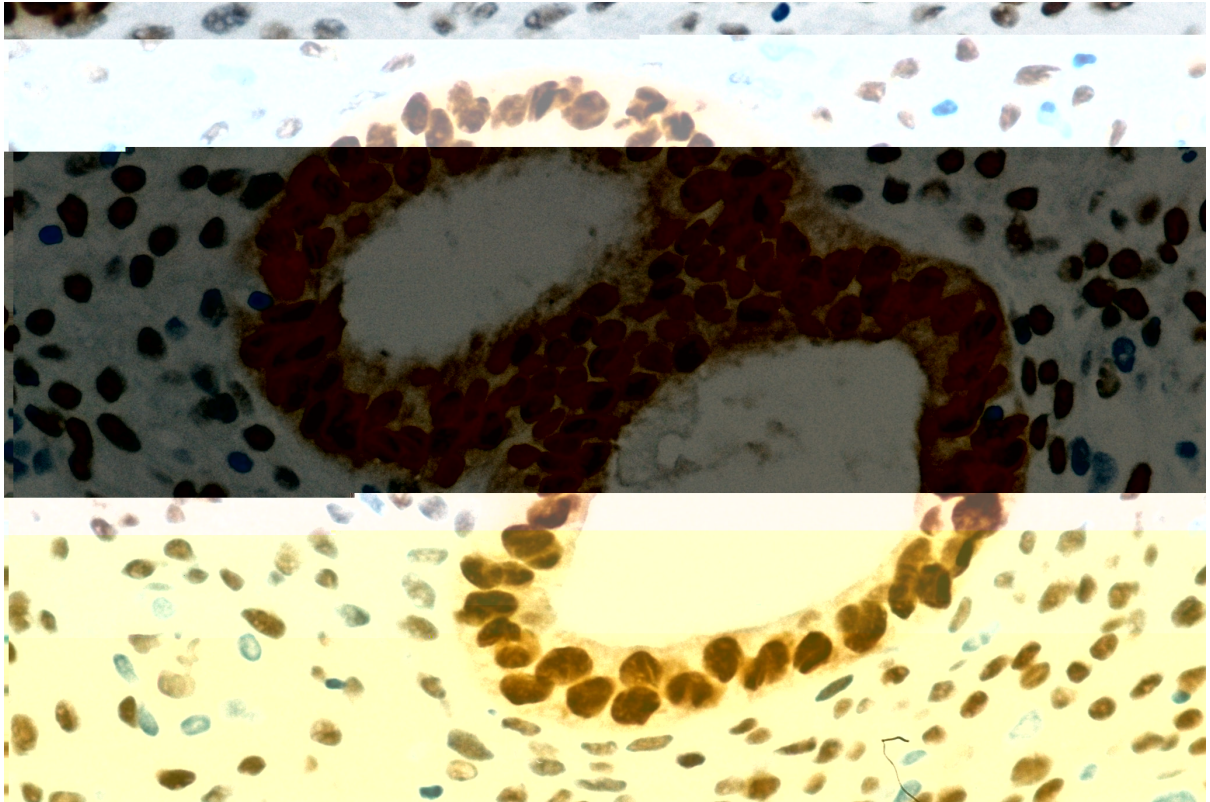


FIGURA 2- Biópsia de Endométrio-Receptor de Progesterona positivo (40X)

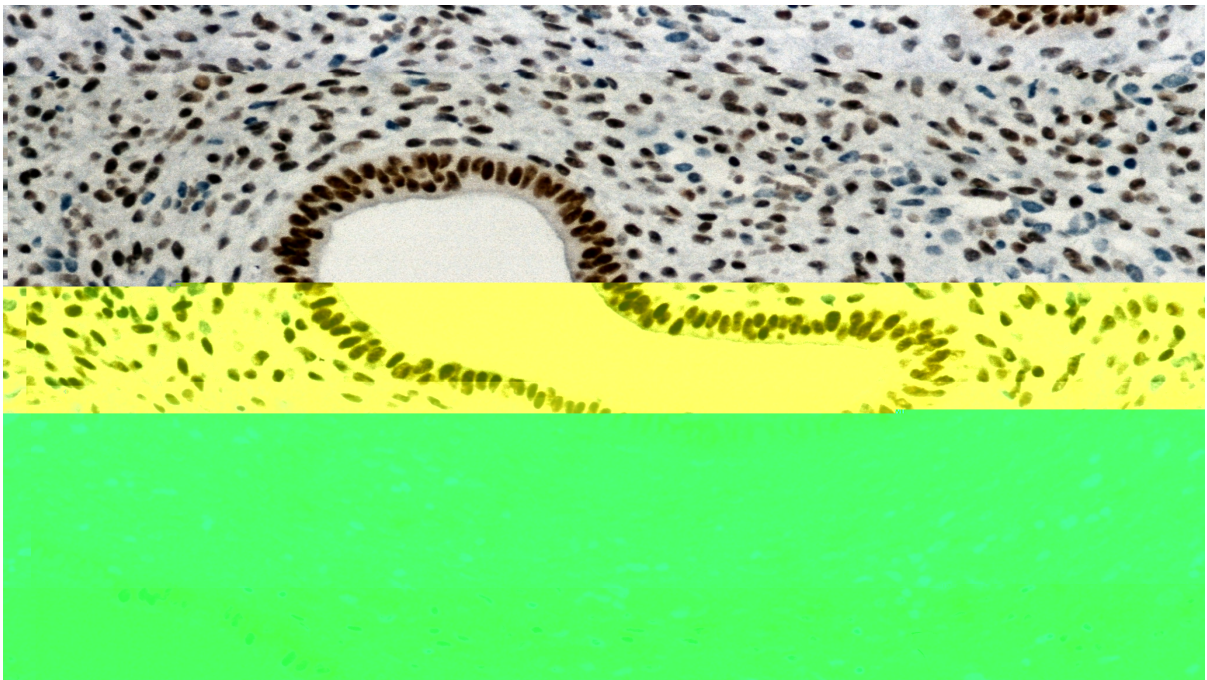


FIGURA 3- Biópsia de Endométrio-Receptor de Estrogênio positivo (20X)

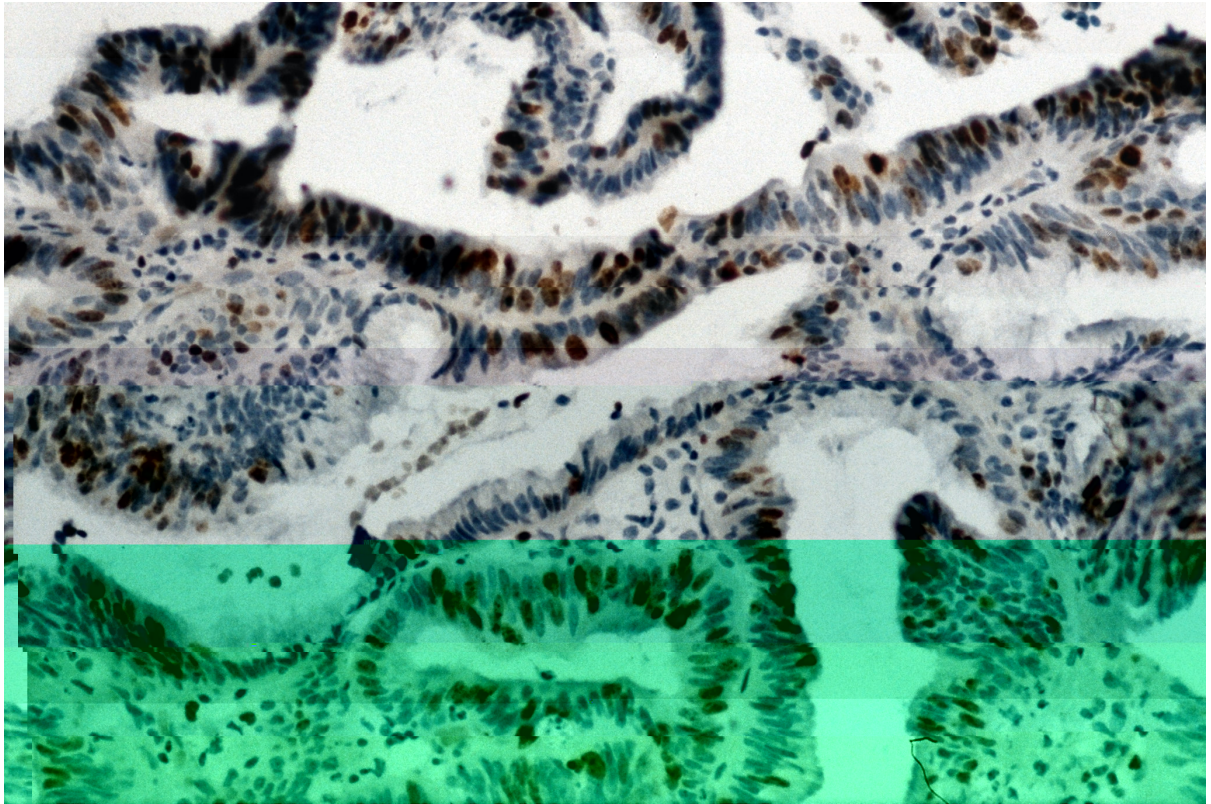


FIGURA 4- Biópsia de endométrio Ki-67 (20X)

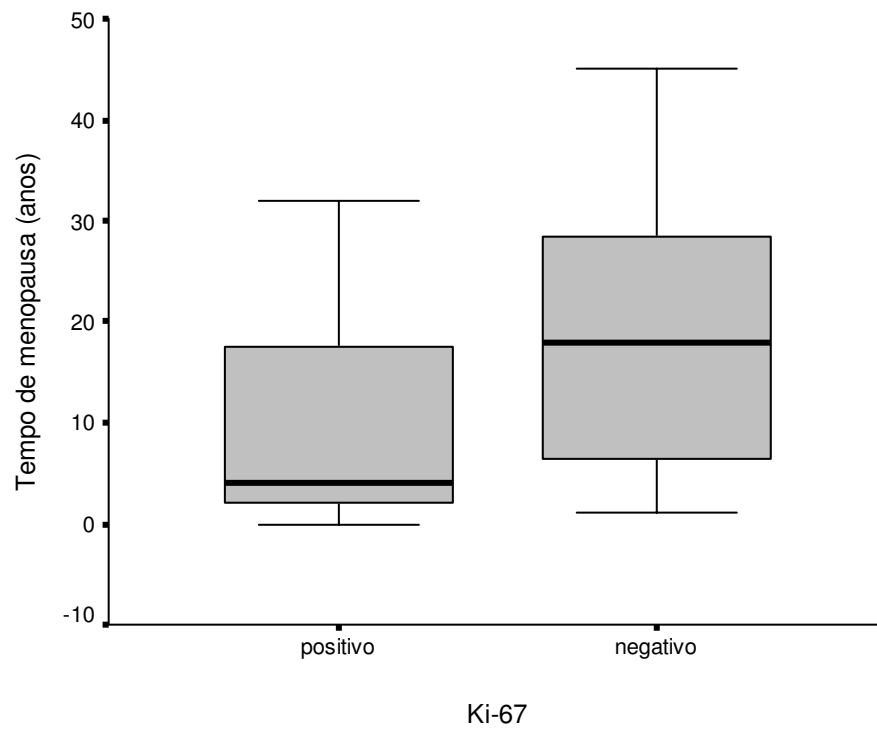


Figura 5 - Associação entre o tempo decorrido da menopausa e a expressão de Ki-67 no endométrio

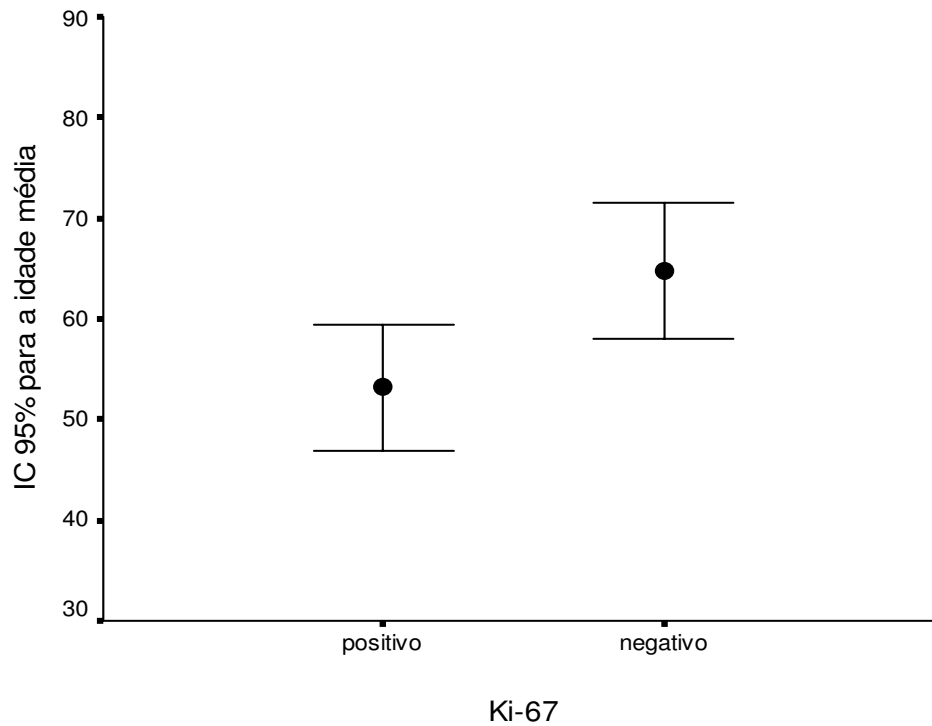


Figura 6 - Associação entre a idade e a expressão do Ki-67 no endométrio

ANEXO III
(ARTIGO EM INGLÊS)

Table 1 – Characteristics of the sample

Characteristics	n=40
Age (years) *	59.0 ±14.9
No. of gestations **	2.5 (2-4)
No. of vaginal parturitions **	2 (1-3)
No. of abortions **	0 (0-1)
Curettage ***	8 (20.0)
Age at menopause (years) *	45.1 ± 7.8
Time of menopause (years) **	13 (2-24)
Time using Tamoxifen(months) *	27.3 ± 16.5
Anesthesia ***	14 (35.0)
Indication ***	
Thickened endometrium	21 (52.5)
PMS	16 (40.0)
US suggests polyp	3 (7.5)
Progesterone Receptor ***	
Positive	34 (85.0)
Negative	6 (15.0)
Estrogen Receptor ***	
Positive	30 (75.0)
Negative	10 (25.0)
Ki-67 ***	
Positive	20 (50.0)
Negative	20 (50.0)

* mean ± standard deviation

** median (25th – 75th percentiles)

*** n (%)

Table 2- Hysteroscopic findings

Hysteroscopic finding	n	%
Polyp and cystic atrophy	6	15
Suggestive of hyperplasia with atypias	1	2.5
Cystic atrophy	3	7.5
Atrophy	3	7.5
Endometrial polyp	13	32.5
Myoma	1	2.5
Thickened endometrium	3	7.5
Suggestive of simple hyperplasia	3	7.5
Functional endometrium	3	7.5
Suggestive of cancer	4	10
Total	40	100

Table 3 – Association of variables under study with the presence of progesterone receptor, estrogen receptor and Ki-67 (MIB-1)

Progesterone Receptor	Estrogen Receptor	Ki-67
-----------------------	-------------------	-------

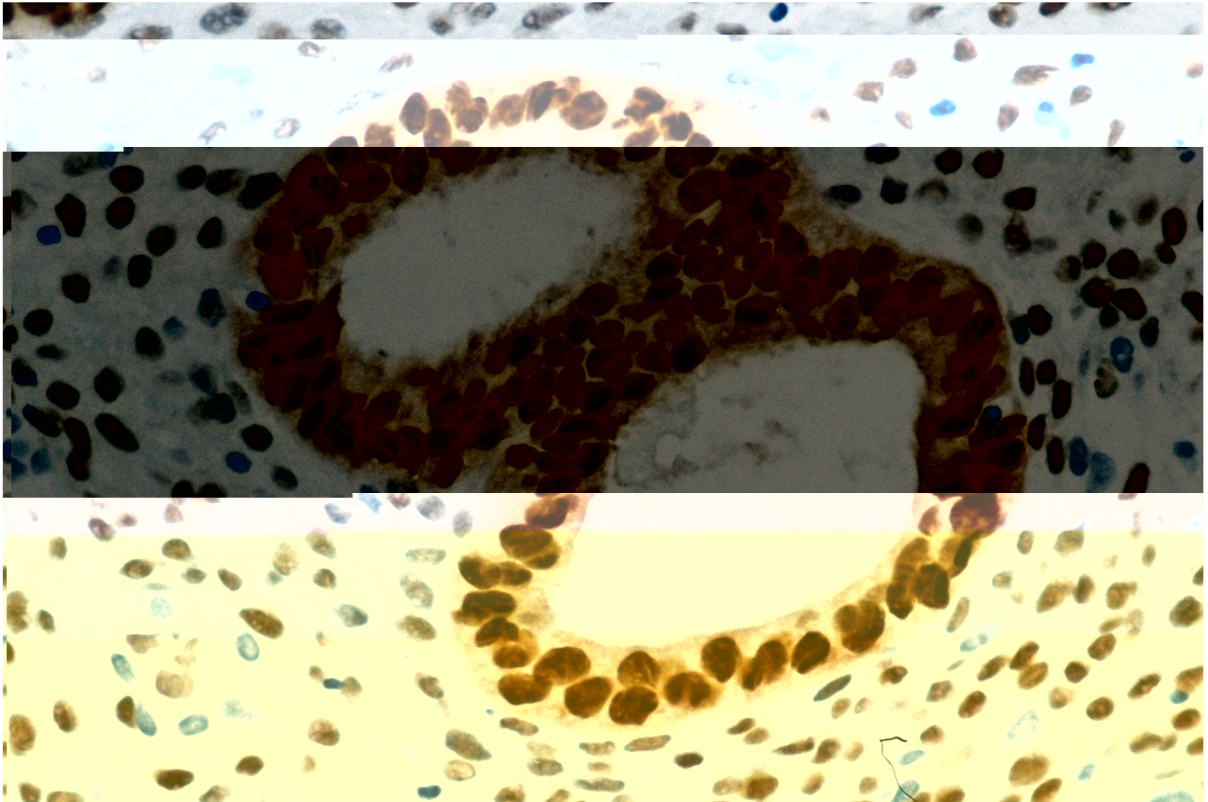


Figure 2 - Endometrium Biopsy- Progesterone Receptor Positive(40X)

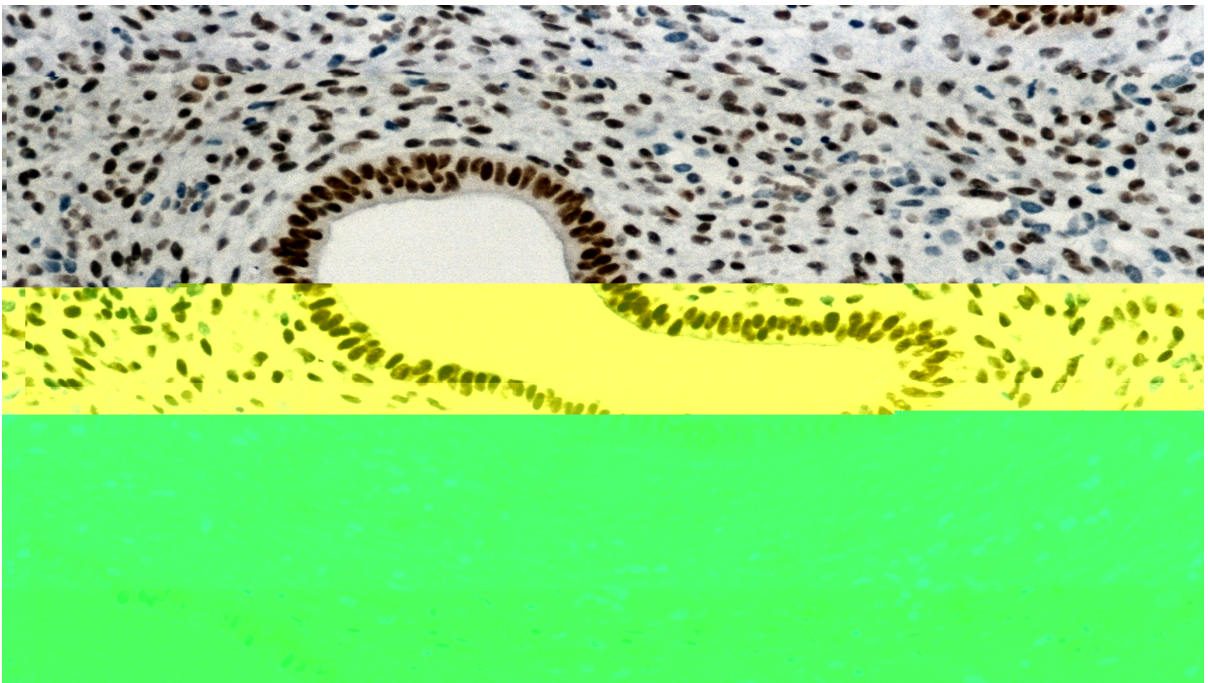


Figure 3 - Endometrium Biopsy- Estrogen receptor positive (20X)

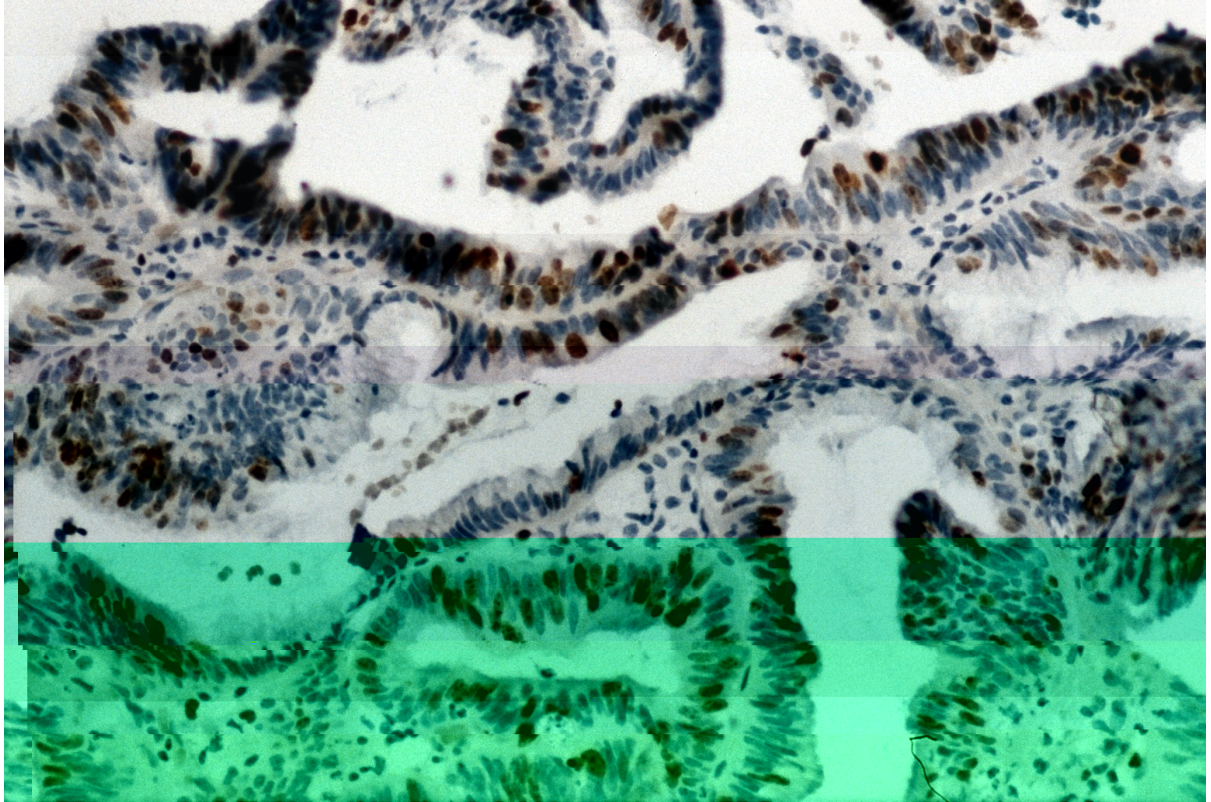


Figure 4 - Endometrium Biopsy Ki-67 positive (20X)

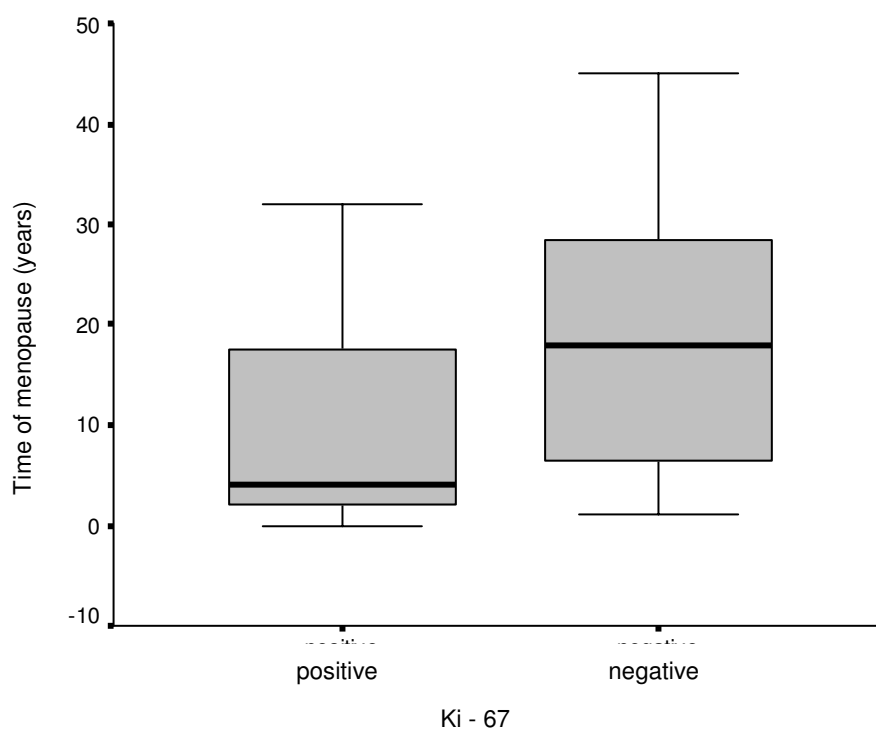


Figure 5 - Association between the time elapsed since the menopause and Ki-67 expression in the endometrium

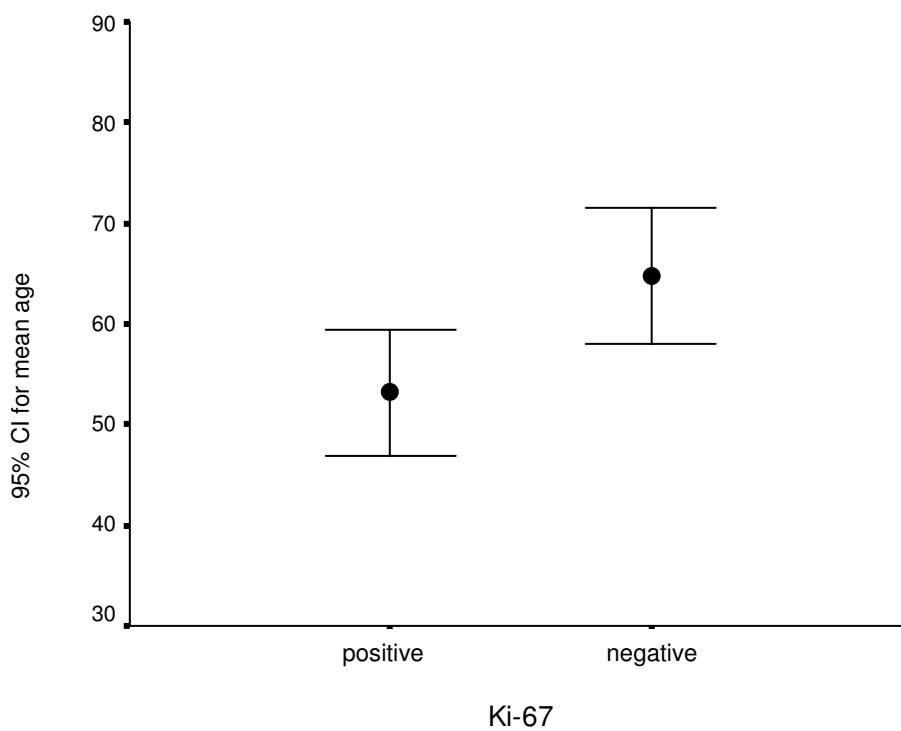


Figure 6 - Association between the age and Ki-67 expression in the endometrium

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)