

## ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES ENDOMETRIAIS NAS HISTEROSCOPIAS DE PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA COM BLOQUEADORES HORMONAIS.

### *ANALYSIS OF ENDOMETRIAL CHANGES IN THE HISTEROSCOPIES OF PATIENTS TREATING BREAST CANCER WITH HORMONAL BLOCKERS.*

Luísa Dziecinny FERREIRA<sup>1</sup>, Priscila Moro KEINERT<sup>1</sup>, Ana Cristina Lira SOBRAL<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1588

Ferreira LD, Keinert PM, Sobral ACL. Análise das Alterações Endometriais nas Histeroscopias de Pacientes em Tratamento de Câncer de Mama com Bloqueadores Hormonais. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):46-51.

**RESUMO** - Objetivo: analisar lesões endometriais de pacientes com câncer de mama em tratamento com Tamoxifeno® presentes nas histeroscopias e relacioná-las com a dose de medicamento utilizada, tempo de terapêutica, presença de lesões endometriais prévias e estado de pré ou pós menopausa. Método: estudo retrospectivo, transversal e analítico. Dados analisados pelo teste qui quadrado,  $p < 0,05$ . Resultados: dentre as 75 histeroscopias analisadas, 12 eram normais (16%) e 63 apresentaram alteração endometrial (84%). Dentre os achados das histeroscopias, 49 foram pólipos endometriais (67.12%), 7 foram pólipos endocervicais (9.58%), 11 foram hiperplasia simples sem atipias (15.06%), 1 foi hiperplasia complexa sem atipias (1.36%), 1 foi hiperplasia complexa com atipias (1.36%), 2 foram leiomiomas (2.73%) e 2 foram adenocarcinoma endometriode (2.73%). Conclusão: O Tamoxifeno® predispõe o aparecimento de lesões endometriais, que podem ser malignas. Nesse estudo, a incidência dessas lesões foi expressivamente maior do que os valores encontrados na literatura.

**DESCRITORES** - Endometrial, Tamoxifeno, Histeroscopia, Câncer de mama.

### INTRODUÇÃO

Sendo a primeira causa de morte por câncer em mulheres, o câncer de mama tem sua importância fundamentada não só no seu alto índice de mortalidade<sup>(15)</sup>, mas também na dificuldade de se estabelecer prevenção primária<sup>(12)</sup> e diagnóstico precoce<sup>(15)</sup> e no aumento da sua incidência em todo o mundo nas últimas décadas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima mais de um milhão de novos casos de neoplasia mamária por ano no mundo<sup>(20)</sup>.

Tendo origem na associação de fatores genéticos, estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente, o câncer de mama é raro antes dos 35 anos, sendo que sua incidência aumenta progressivamente após essa idade, principalmente acima dos 50 anos. As chances de tratamento e cura para o câncer de mama são maiores caso ele seja detectado em fases iniciais, evidenciando, assim, a impor-

tância da detecção precoce, que é feita através da mamografia<sup>(16)</sup> e da abordagem de pacientes com sinais e/ou sintomas iniciais da doença<sup>(23)</sup>.

Atualmente, existem diversas possibilidades terapêuticas para o câncer de mama. Assim, para a escolha do tratamento devem ser considerados fatores individuais da paciente e características do tumor, como o estadio e presença ou ausência de receptores<sup>(15)</sup>. Para o tratamento loco-regional, as modalidades terapêuticas são cirurgia e radioterapia, e para o tratamento sistêmico, quimioterapia e hormonioterapia. A hormonioterapia adjuvante está associada à maior sobrevida livre de doença e, possivelmente, à sobrevida global<sup>(20)</sup>, devendo ser aplicada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo e sendo benéfica nas pacientes pré ou pós-menopausa, com ou sem utilização de quimioterapia, na dose padrão de 20mg/dia por cinco anos<sup>(4)</sup>. A terapia adjuvante com Tamoxifeno® é o método padrão ouro

Trabalho realizado no Hospital Erasto Gaertner no Curso de Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

1 - Acadêmica do 11º período de medicina na Faculdade Evangélica Mackenzie.

2 - Médica formada pela Faculdade Evangélica Mackenzie, com residência em Anatomia Patológica, e professora da Faculdade Evangélica Mackenzie.

para redução do risco de recidiva do câncer de mama em mulheres com tumores estrogênio positivos<sup>(23)</sup>.

O Tamoxifeno® age ligando-se ao receptor tumoral para estradiol, competindo com esse hormônio. Como efeitos colaterais ao uso desse medicamento, destacam-se: fogachos, retenção hídrica, amenorreia, alteração do ciclo menstrual, corrimento vaginal, sangramento vaginal, câncer de colo uterino, náusea, perda de peso, mudança de humor, fraqueza e eventos tromboembólicos<sup>(20)</sup>. Em outros tecidos, como o ósseo e o uterino, o Tamoxifeno® atua como agonista estrogênico, podendo aumentar a incidência de lesões endometriais, embora a grande maioria delas não evolua para câncer<sup>(4)</sup>.

Cerca de 50% das mulheres medicadas com Tamoxifeno® na pós menopausa desenvolvem alterações endometriais após 6-36 meses de terapêutica<sup>(3)</sup>, tais como hiperplasia e pólipos endometrial, carcinoma de endométrio – com incidência três vezes maior em relação às não usuárias – e sarcoma<sup>(4)</sup>. O risco de aparecimento de adenocarcinoma de endométrio parece depender da presença de patologia endometrial pré-existente, do estado pré ou pós-menopausa e da dose e duração da terapêutica. O número e gravidade das lesões endometriais parece ser dose e tempo dependente, sendo que a utilização de 20mg/dia de Tamoxifeno® não mostrou diferenças estatisticamente significativas no estágio, grau e tipo histológico em relação à população em geral. Já a dose de 40mg/dia associou-se ao aparecimento de lesões histologicamente mais agressivas (sarcomas)<sup>(3)</sup>.

O câncer de endométrio é mais comum em mulheres na pós-menopausa e o risco de desenvolvimento desta doença está relacionado com idade mais avançada, menarca mais precoce e menopausa mais tardia, obesidade<sup>(2)</sup>, hipertensão, diabetes mellitus<sup>(5)</sup>, história familiar de câncer endometrial, exposição à radiação, terapia de reposição hormonal a longo prazo e infertilidade, particularmente na presença de síndrome do ovário policístico. Mulheres caucasianas apresentam maior incidência da doença em comparação a mulheres africanas e asiáticas. O tabagismo é considerado como fator protetor contra o câncer endometrial devido ao seu efeito anti-estrogênico<sup>(2)</sup>.

A maioria dos casos de câncer de endométrio ocorridos em mulheres que fizeram uso do Tamoxifeno® foi diagnosticada nos estágios iniciais, assim, o tratamento obteve sucesso. Porém, no caso do diagnóstico realizados em estágios mais avançados, o prognóstico foi pior<sup>(4)</sup>. Assim, com a finalidade de diagnosticar precocemente essas lesões, foi recomendada a monitorização do endométrio das pacientes tratadas com Tamoxifeno®, seja por histeroscopia, ultra-sonografia, curetagem uterina ou biópsia endometrial<sup>(12)</sup>.

O rastreamento do câncer de endométrio em mulheres assintomáticas não é custo-efetivo. Assim, a estratégia para assistência baseia-se no diagnóstico precoce e tratamento oportuno em mulheres que apresentam

sangramento pós-menopausa. O método propedêutico inicial deve ser a ultrassonografia transvaginal, por ser não invasiva, possuir alta sensibilidade e estar amplamente disponível. Embora não haja consenso acerca do ponto de corte da espessura endometrial ecográfica acima da qual se deva prosseguir a investigação, a histeroscopia com biópsia deve ser o próximo passo<sup>(9)</sup>. A histeroscopia permite a avaliação endoscópica da cavidade uterina e pode ser feita ambulatorialmente e sem anestesia<sup>(26)</sup>. Apresenta-se como bom método de rastreamento de alterações endometriais em pacientes com câncer de mama tratadas com Tamoxifeno®<sup>(12)</sup>.

## OBJETIVOS

Analisar as lesões endometriais de pacientes com câncer de mama em tratamento com Tamoxifeno® encontradas nas histeroscopias e relacioná-las com a dose de Tamoxifeno® utilizada pela paciente, tempo de terapêutica, presença de lesões endometriais prévias e período de pré ou pós menopausa.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídas pacientes com diagnóstico confirmado de carcinoma mamário, sem distinção de idade, que receberam tratamento com Tamoxifeno®. Os prontuários de pacientes em acompanhamento no ambulatório de mama do Hospital Erasto Gaertner do ano de 2016 a 2019 foram analisados e, na presença dos dados necessários (histeroscopia apresentando ou não lesão endometrial, dose de Tamoxifeno® utilizada pela paciente, tempo de terapêutica com Tamoxifeno® e período de pré ou pós menopausa) foram levados em conta no projeto. Prontuários incompletos (sem qualquer um dos dados citados acima) foram excluídos. O não cumprimento da terapêutica foi considerado como critério de exclusão quando descrito no prontuário. Não foram consideradas as pacientes que se encontravam na perimenopausa.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, transversal e analítico, em que todos os dados foram manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes da pesquisa, e por não haver intervenção e alterações na rotina ou tratamento dos pacientes, não houve riscos significativos ou prejuízos ao bem-estar de todos os envolvidos na pesquisa.

O estudo das alterações endometriais em pacientes em tratamento de câncer de mama com bloqueadores hormonais permite que essas sejam identificadas e, conseqüentemente, tenham um melhor prognóstico. Caso haja relação entre as lesões e a dose e tempo de uso do medicamento, uma posologia com menos efeitos colaterais poderá ser buscada, se possível.

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e analítico. Foram analisados prontuários médicos de pacientes em acompanhamento no ambulatório de mama do Hospital Erasto Gaertner do ano de 2016 a 2019. A

amostra é composta por 75 pacientes.

Foram coletados dados quanto ao diagnóstico anatomopatológico de lesões endometriais presentes nas histeroscopias das pacientes (qual a lesão existente, uma variável qualitativa), dose (variável quantitativa) e tempo de terapêutica com o Tamoxifeno® (cálculo entre o início do tratamento com Tamoxifeno® e o exame apresentando lesão endometrial, resultando em uma variável quantitativa), presença de lesões endometriais prévias ao tratamento (variável qualitativa) e se a paciente se encontra em período de pré ou pós menopausa (variável qualitativa). O tempo de diagnóstico não foi uma variável visto que o objetivo do projeto é analisar a relação entre lesões endometriais com o uso de Tamoxifeno®, e não com a doença (câncer de mama).

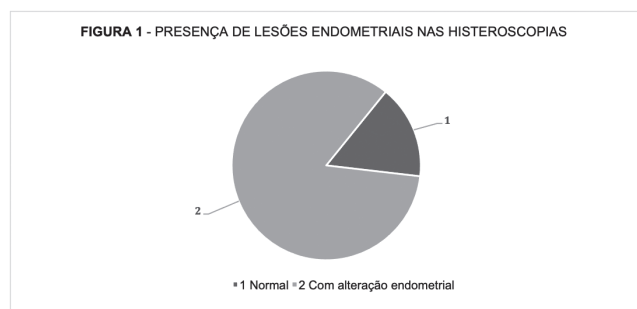
Os dados foram registrados em uma tabela do Excel. A frequência de ocorrência dos diagnósticos anatomopatológicos foi calculada em quantidade e porcentagem. A média e desvio padrão da duração do tratamento e dose do medicamento foram determinados. Os dados foram analisados estatisticamente com o teste qui quadrado, considerando uma significância de  $p < 0,05$ , resultando em diferença significativa ou não nas relações entre os dados coletados.

## RESULTADOS

Foram coletados dados de 80 histeroscopias, sendo que 5 foram desconsideradas por encaixarem-se nos critérios de exclusão, totalizando 75 histeroscopias analisadas.

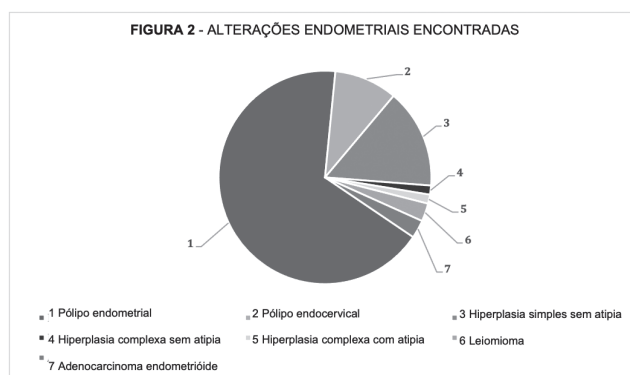
Com relação à idade das pacientes consideradas no trabalho, a média encontrada foi de 57 anos, com mínimo de 39 anos, máximo de 83 anos e moda de 46 anos.

Dentre as histeroscopias analisadas, 12 eram normais (16%) e 63 apresentaram alteração endometrial (84%), identificadas na Figura 1. Foram consideradas normais as histeroscopias sem alteração ou com endométrio de padrão atrófico.



Dentre os achados das histeroscopias, 49 foram pólipos endometriais (67.12%), 7 foram pólipos endocervicais (9.58%), 11 foram hiperplasia simples sem atipias (15.06%), 2 foram leiomiomas (2.73%), 2 foram adenocarcinoma endometrióide (2.73%), 1 foi hiperplasia

complexa sem atipias (1.36%) e 1 foi hiperplasia complexa com atipias (1.36%), como representado na Figura 2. Não foram encontradas pacientes com sarcoma na histeroscopia.



A média da duração do tratamento com tamoxifeno foi de 51,8 meses e o desvio padrão foi de 21,7 meses, com mínimo de 4 meses e máximo de 108 meses. Dentre as pacientes que apresentaram alterações endometriais na histeroscopia, 20 já haviam parado o uso do tamoxifeno (31.74%).

Como a dose do tamoxifeno administrada em pacientes em tratamento de câncer de mama foi padrão (20mg/dia), não pôde ser considerada como variável na análise dos dados.

Não foi possível utilizar a presença ou não de alterações endometriais prévias ao tratamento com o tamoxifeno como uma variável, visto que a maioria das pacientes não havia realizado uma histeroscopia antes do início da terapêutica.

Dentre as 75 pacientes consideradas no estudo, 21 encontravam-se no estado de pré menopausa (28%) e 54 na pós menopausa (72%) no momento em que foi realizada a histeroscopia.

## DISCUSSÃO

O tamoxifeno é um modulador seletivo de receptor de estrogênio (SERMs) e, assim como os outros SERMs (raloxifeno, toremifeno, arzoxifeno e lasoxifeno), pode atuar como antagonista ou agonista, dependendo do tecido-alvo<sup>(4)</sup>. Foi aprovado, em 1978, pela Food and Drug Administration para o tratamento adjuvante de mulheres com neoplasia da mama invasiva ou "in situ" com receptores de estrogênio positivos<sup>(3)</sup>. Apesar de ser considerado padrão ouro na hormonioterapia, o risco de desenvolvimento de pólipos, hiperplasia endometrial e câncer em mulheres em uso do medicamento é de 2 a 4 vezes maior do que em mulheres não o recebem<sup>(19)</sup>.

Analisando os dados da literatura, há uma grande variação na incidência de alterações endometriais causadas pelo tamoxifeno, oscilando de 14,75% de 95 pacientes, 20,7% de 164 pacientes, 28,6% de 224 pacientes, 25% de 104 pacientes, até 61% de 38 pacientes

<sup>(10)</sup>. No presente estudo, com uma amostra de 75 pacientes, alterações endometriais foram encontradas em 84% dos casos.

Consistente com a literatura, o pólipio endometrial foi a alteração mais prevalente, estando presente em 49 das 75 histeroscopias (65,33%). Esse é um número muito expressivo, visto que a prevalência de pólipos endometriais na população em geral é de aproximadamente 8% <sup>(1)</sup>, ou seja, segundo nosso estudo, o uso do tamoxifeno aumenta o risco de desenvolvimento de pólipio endometrial em mais de 8 vezes, sustentando o fato desse medicamento ser fator predisponente para a ocorrência de alterações endometriais. No entanto, o número encontrado no nosso estudo foi maior do que o encontrado por Deligdisch, Kalir, Cohen, De Latour, Le Bourdec, Penault-Llorca<sup>10</sup>, de 23,14%, e por Chiofalo et al.<sup>4</sup>, de 47,3%. O pólipio endometrial foi encontrado em 52% das pacientes na pré menopausa e em 70% das pacientes na pós menopausa. Lee et al.<sup>19</sup> descrevem que a ocorrência de pólipio endometrial em mulheres na pós menopausa em tratamento de câncer de mama com tamoxifeno varia de 8 a 36%, portanto, no nosso estudo, a incidência do pólipio endometrial em mulheres na pós menopausa foi maior do que a encontrada na literatura. Na população geral, a incidência de pólipio endometrial em mulheres na pós menopausa fica em torno de 20% <sup>(1)</sup>, assim, segundo nosso estudo, o uso do tamoxifeno aumenta esse número em mais de três vezes. O pólipio endocervical, no presente estudo, só foi encontrado em 7 pacientes (9,33%), todas na pós menopausa.

Quanto ao tempo de terapêutica com tamoxifeno, a hiperplasia simples sem atípias teve sua incidência aumentada conforme o aumento do tempo de terapêutica ( $p = 0,0247$ ). A média do tempo de terapêutica com o tamoxifeno foi maior nas pacientes que não apresentaram pólipio endometrial em comparação com as que apresentaram ( $p = 0,0444$ ). As demais alterações endometriais encontradas nas histeroscopias não tiveram relação com o tempo de terapêutica com o tamoxifeno. Foi considerada uma significância de  $p < 0,05$ . Esse dado corrobora com o estudo de Korkmazer, Solak, Tokgöz<sup>18</sup> e de Jeon, Kim, Lee, Choi<sup>17</sup>, que também não encontraram aumento da incidência de lesões endometriais de acordo com o tempo de uso de tamoxifeno.

Apesar da dose do tamoxifeno não ter sido considerada como variável nesse estudo, relatou-se que este fator não está associado ao aumento do risco de câncer endometrial <sup>(24)</sup>.

Quanto ao estado de pré ou pós menopausa, não houve diferença estatisticamente relevante de incidência de alterações endometriais entre os grupos, assim como mostrado no artigo de Jeon, Kim, Lee, Choi<sup>17</sup>.

Foram encontradas 11 pacientes com hiperplasia simples (14,66%) e 2 casos de hiperplasia complexa (2,66%), ambos em pacientes na pré-menopausa, sendo uma sem atipia e outra com atipia. Assim, o número total de hiperplasias encontrado foi de 13 pacientes

(17,32%), maior do que o descrito por Deligdisch, Kalir, Cohen, De Latour, Le Bourdec, Penault-Llorca<sup>10</sup>, de 8%. Na população geral, a prevalência de hiperplasia simples e complexa sem atipia é de 0,5 a 5%, e de hiperplasia com atipia e carcinoma é menor que 1% <sup>(22)</sup>. Já no presente estudo, os números encontrados foram de 16% e 4%, respectivamente, sustentando novamente a hipótese do aumento da incidência de lesões endometriais com o uso de tamoxifeno.

Duas pacientes apresentaram leiomioma na histeroscopia (2,66%), as quais estavam em pós-menopausa, sendo que ambas apresentaram pólipio endometrial concomitante e uma apresentou hiperplasia simples sem atípias. O número de pacientes com leiomioma encontrado nesse estudo foi menor do que o descrito por Lee et al.<sup>19</sup>, de 9,38%.

Pacientes usuárias de tamoxifeno tiveram incidência de carcinoma endometrial aumentada em três vezes em relação às não usuárias (1,9x0,6 por 1000/ano) <sup>(4)</sup>. Porém, mesmo nas usuárias o risco de desenvolvimento dessa lesão ainda é baixo, existindo até 5 anos após o término da terapêutica. No nosso estudo, duas pacientes apresentaram adenocarcinoma endometriode (2.73%), sendo que ambas encontravam-se na pós menopausa e também apresentaram pólipio endometrial.

Apesar de não ter sido encontrada nenhuma paciente com sarcoma uterino, uma revisão do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) reportou uma maior incidência desta lesão em mulheres tratadas com tamoxifeno em comparação com a população em geral. Entretanto, o risco de desenvolvimento do sarcoma uterino nessas pacientes ainda permanece baixo.

No presente estudo, todas as alterações endometriais analisadas, com exceção do leiomioma, foram encontradas com maior incidência quando comparado com os dados da literatura. Isso pode ser explicado pela falta de critérios específicos de indicação da histeroscopia para pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno, levando, assim, a um maior número de pacientes submetidas a esse procedimento. Além disso, não são realizados, no Hospital Erasto Gaertner, exames de imagem anteriores ao início da terapêutica com o tamoxifeno nessas pacientes para investigação de lesões ou espessamento endometriais prévios. Assim, caso essas alterações existam, são investigadas através da histeroscopia ao serem descobertas durante o período de acompanhamento do tratamento com o tamoxifeno.

Tendo em vista a alta incidência de lesões endometriais em pacientes em uso do tamoxifeno encontrada nessa pesquisa, destaca-se a importância da realização de acompanhamento e exames de controle das pacientes. Apesar disso, os benefícios do uso desse medicamento como terapia adjuvante sistêmica no tratamento do câncer de mama são maiores que os riscos, visto que a probabilidade de desenvolvimento de câncer endometrial é baixa. Sendo assim, a histeroscopia

apresenta-se como um bom método de rastreamento de lesões endometriais em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno.

## CONCLUSÃO

O tamoxifeno, apesar de ser padrão ouro no tratamento adjuvante do câncer de mama com receptores de estrogênio positivos, predispõe o aparecimento de lesões endometriais, que podem ser malignas. Nesse estudo, a incidência dessas lesões foi expressivamente maior do que os valores encontrados na literatura devido à falta de critérios precisos de indicação de histe-

roscopia nesse grupo de pacientes e também devido a não realização de exames de imagem prévios ao início da terapêutica com o tamoxifeno. O pólipso foi a alteração mais prevalente e a hiperplasia endometrial esteve presente em menor número. Foram encontrados casos de leiomioma e adenocarcinoma. Quanto ao tempo de terapêutica com tamoxifeno, a hiperplasia simples sem atipias teve sua incidência aumentada e o pólipso sua incidência diminuída conforme o aumento do tempo de terapêutica com o tamoxifeno. As demais alterações endometriais não tiveram relação com o tempo de terapêutica. Quanto ao estado de pré ou pós menopausa, não houve diferença relevante de incidência de alterações endometriais entre os grupos.

Ferreira LD, Keinert PM, Sobral ACL. Analysis of Endometrial Changes in the Histeroscopies of Patients Treating Breast Cancer with Hormonal Blockers. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba*, 2021;79(1):46-51.

**ABSTRACT** - Objective: To analyze the endometrial lesions in hysteroscopies of patients with breast cancer undergoing treatment with Tamoxifeno® and to relate them to the dose of medication used, time of therapy, presence of previous endometrial lesions and pre or postmenopausal status. Method: retrospective, cross-sectional and analytical study. Data were statistically analyzed using the chi-square test,  $p < 0.05$ . Results: Among the 75 hysteroscopies analyzed, 12 were normal (16%) and 63 presented endometrial alteration (84%). Among the hysteroscopic findings, 49 were endometrial polyps (67.12%), 7 were endocervical polyps (9.58%), 11 were simple hyperplasia without atypias (15.06%), 1 was complex hyperplasia without atypias (1.36%), 1 was complex hyperplasia with atypia (1.36%), 2 were leiomyomas (2.73%) and 2 were endometrioid adenocarcinoma (2.73%). Conclusion: Tamoxifen predisposes the appearance of endometrial lesions, which may be malignant. In this study, the incidence of these lesions was significantly higher than the values found in the literature.

**KEYWORDS** - Endometrial, Tamoxifen, Hysteroscopy, Breast cancer.

## REFERÊNCIAS

- Adomaitienė L, Nadišauskienė R, Nickkho-Amiry M, Čižauskas A, Palubinskienė J, Holland C, et al. Proliferation in Postmenopausal Endometrial Polyps - A Potential for Malignant Transformation. *Medicina (Kaunas)*. Ago. 2019.
- Ali A T. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska gynekologie*. Nov. 2013; v. 78, n. 5: p. 448-59.
- Amaral N, Robalo R, Fatela A. Tamoxifeno e espessamento endometrial assintomático. *Acta obstet Ginecol Port*. 2018.
- Barra A de A, Rodrigues A M, Santos D, Pinheiro de Barros C, Silveira D S, Balabram D, et al. Avaliação endometrial em pacientes usuárias de tamoxifeno. *FEMINA*. Jan/fev 2013; v. 41, n. 1.
- Canavan T P, Doshi N R. Endometrial cancer. *American family physician*. Jun. 1999; v. 59, n. 11: p. 3069-77.
- Chiofalo B, Mazzon I, Di Angelo A S, Amadore D, Vizza E, Laganà A S, et al. Hysteroscopic Evaluation of Endometrial Changes in Breast Cancer Women with or without Hormone Therapies: Results from a Large Multicenter Cohort Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. Ago 2019.
- Cohen I, Altaras M M, Shapira J, Tepper R, Rosen D J, Cordoba M, et al. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. Abr 1996; v. 15, n. 2: p. 152-7.
- Cohen I, Perel E, Flex D, Tepper R, Altaras M M, Cordoba M, et al. Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: Comparison between gynaecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. *Journal of Clinical Pathology*. 1999; v. 52, n. 4: p. 278-282.
- Costa H de L F F, Costa L O B F. Histeroscopia na menopausa: análise das técnicas e acurácia do método. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*. 2008.
- Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, De Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecologic oncology*. Ago 2000; v. 78, n. 2: p. 181-6.
- Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, Chiaretti M, Arduini D, Romanini C. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1995; v. 6, n. 6: p. 435-442.
- Feitosa F F de L, Juçaba S F, Medeiros F das C. Alterações Endometriais em Pacientes com Câncer de Mama Tratadas com Tamoxifeno. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*. 2002; v. 24, n. 4.
- Gebrim I H, Quadros I G de A. Rastreamento do câncer de mama no Brasil. 2006. [s.l.: s.n.]. Acesso em: 17 nov. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbgo/v28n6/31884.pdf>.
- Gonçalves M A, Gonçalves W J, Matias M M, Nazario A C, De Lima G R, Baracat E C. 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.
- Hegg R. Como Diagnosticar e Tratar Câncer de mama. Acesso em: 23 nov. 2018. Disponível em: [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=312](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=312).
- INCA - Câncer - Tipo - Mama. Acesso em: 17 nov. 2018. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/mama/cancer\\_mama](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/mama/cancer_mama).
- Jeon J, Kim S E, Lee D Y, Choi D. Factors associated with endometrial pathology during tamoxifen therapy in women with breast cancer: a retrospective analysis of 821 biopsies. *Breast Cancer Research and Treatment*. Set 2019.

18. Korkmazer E, Solak N, Tokgöz V Y. Tamoksifen kullaniminda kalın endometriumun de ğerlendirilmesi. *Turk Jinekoloji ve Obstetrik Dernegi Dergisi*. 1 Dez 2014; v. 11, n. 4: p. 215–218.
  19. Lee S, Kim Y H, Kim S C, Joo J K, Seo D S, Kim K H, et al. The effect of tamoxifen therapy on the endometrium and ovarian cyst formation in patients with breast cancer. *Obstetrics & gynecology science*. Set 2018; v. 61, n. 5: p. 615–620.
  20. Marabotti F, Leite C, Bubach S, Helena M, Amorim C, Castro D S de, et al. Mulheres com diagnóstico de câncer de mama em tratamento com tamoxifeno: perfil sociodemográfico e clínico. *Revista Brasileira de Cancerologia*. Jan 2011.
  21. Ozşener S, Ozaran A, Itil I, Dikmen Y. Endometrial pathology of 104 postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *European journal of gynaecological oncology*. 1998; v. 19, n. 6: p. 580–3.
  22. Reed S D, Newton K M, Clinton W L, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009; v. 200, n. 6: p. 678.e1-678.e6.
  23. Silva M L da, Lima A P W, Nardin J M. Revisão sobre a eficácia do tratamento do câncer de mama com tamoxifeno e a correlação com o gene CYP2D6. *Revista Saúde e Desenvolvimento*. 2017; v. 11, n. 9: p. 214–233.
  24. Swerdlow A J, Jones M E, British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*. Mar 2005; v. 97, n. 5: p. 375–84, 2.
  25. Uziely B, Lewin A, Brufman G, Dorembus D, Mor-Yosef S. The effect of tamoxifen on the endometrium. *Breast cancer research and treatment*. 1993; v. 26, n. 1: p. 101–5.
  26. Yela D A, Ravacci S H, Monteiro I M U, Pereira K C H M, Gabiatti J R E. Comparação do ultrassom transvaginal e da histeroscopia ambulatorial no diagnóstico das doenças endometriais em mulheres menopausadas. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2009; v. 55, n. 5: p. 553–556.
-