

# Avaliação endometrial histeroscópica de pacientes com câncer de mama virgens de tratamento

## Endometrial hysteroscopic evaluation of breast cancer patients without previous treatment

Carolina Landim da Costa e Silva<sup>1</sup>. Francisco das Chagas Medeiros<sup>2</sup>.

1 Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia, Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Doutorado em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará, Professor Adjunto do Departamento de Saúde Materno-Infantil, Membro do Colegiado no Programa de Pós Graduação em Cirurgia, Colaborador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** investigar os achados histeroscópicos e de biópsia endometrial em mulheres com diagnóstico de câncer de mama, virgens de tratamento, assistidas na Maternidade Escola Assis Chateaubriand – Universidade Federal do Ceará (MEAC-UFC), entre 2008 e 2015. **Metodologia:** série retrospectiva através de revisão de prontuário. Análise de dados realizada através do programa estatístico Epi Info. **Resultados:** quarenta e nove mulheres foram investigadas. Lesões endometriais foram encontradas em 31,2% (15 casos) e, dentre elas, onze tinham diagnóstico histológico de pólo endometrial (73,3%), duas de leiomioma submucoso (13,3%), uma de hiperplasia endometrial sem atipias (6,7%) e 1 caso de adenocarcinoma de endométrio (6,7%). Detectou-se 33 casos de exames histeroscópicos sem alterações (68,7%). Dentre os achados histológicos desses casos, dez apresentaram endométrio secretor (30,3%), seis apresentaram endométrio proliferativo (18,2%), um apresentou endométrio cístico senil (3,0%) e fitas de endométrio típico cuboidal foram encontradas em 1 caso (3,0%). Em um caso foi diagnosticado endométrio disfuncional (3,0%). Apurou-se, ainda, sete casos de atrofia endometrial (21,2%) e sete biópsias inconclusivas (21,2%). **Conclusão:** a presença de alterações endometriais em pacientes com câncer de mama sem tratamento prévio demonstrou não ser evento raro. Deve-se considerar avaliação endometrial pré-tratamento dessas pacientes, especialmente daquelas pós-menopausa, obesas, de idade avançada e que utilizarão tamoxifeno.

**Palavras-chave:** Neoplasias da mama. Neoplasias do endométrio. Endométrio. Histeroscopia. Biópsia.

### ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the hysteroscopic and endometrial biopsy findings in breast cancer patients without previous treatment, followed up at the Maternidade Escola Assis Chateaubriand – Universidade Federal do Ceará between 2008 and 2015. **Methods:** Retrospective series through the analysis of the medical records. Data analysis was performed using the Epi Info statistical program. **Results:** Forty-nine women were investigated. Fifty-two endometrial samples were collected. Endometrial lesions were found in 31.2% (15 cases), among them 11 cases (73.3%) had histological diagnosis of endometrial polyp, two (13.3%) of submucosal leiomyoma, one case of endometrial hyperplasia without atypia (6.7%) and one endometrium adenocarcinoma (6.7%). There were 33 hysteroscopic examinations without changes (68.7%). Among the histological findings of these cases, ten presented secretory endometrium (30.3%), six showed proliferative endometrium (18.2%), one had senile cystic endometrium (3.0%), one case was diagnosed as dysfunctional endometrium (3.0%) and typical cuboidal endometrium was found in one case (3.0%). There were seven cases showing endometrial atrophy (21.2%) and seven inconclusive biopsies (21.2%). **Conclusions:** The presence of endometrial findings in patients diagnosed with breast cancer without treatment proved not to be a rare event. Therefore, we should consider pretreatment endometrial evaluation cavity of these patients, especially those postmenopausal, obese and elderly.

**Keywords:** Breast neoplasms. Endometrial neoplasms. Endometrium. Hysteroscopy. Biopsy.

**Autor correspondente:** Carolina Landim da Costa e Silva, Rua Borges Lagoa, 512, apartamento 61, Bloco B, Vila Clementino, São Paulo, São Paulo. CEP: 04030-900. Telefone: +55 11 97597-2555. E-mail: carolinalandim@hotmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 14 Jan 2017; Revisado em: 05 Feb 2017; Aceito em: 10 Feb 2017.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. Representa importante problema de saúde pública, sendo a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com 12,66 óbitos/100.000 mulheres em 2013. O Instituto Nacional do Câncer estimou 57.960 novos casos dessa neoplasia em 2016.<sup>1</sup>

Mulheres com câncer de mama apresentam maior chance de desenvolver patologias endometriais, devido a semelhança de fatores individuais e ambientais tais como nuliparidade, exposição prolongada ao estrogênio, obesidade.<sup>2</sup>

A hormonioterapia é uma modalidade terapêutica bem estabelecida no tratamento do câncer de mama, sendo o tamoxifeno uma das drogas mais utilizadas. Essa medicação exibe efeito antagonista ao estrogênio na mama, mas no endométrio pode apresentar efeito agonista parcial. Pólipos endometriais são os achados mais frequentemente descritos em mulheres que utilizam este tipo de droga após a menopausa.<sup>3</sup>

Novas evidências sugerem a presença de grupos de alto e baixo risco para o desenvolvimento de hiperplasias atípicas do endométrio em tratamento com tamoxifeno em mulheres na pós-menopausa, com base na presença ou ausência de pólipos benignos no endométrio antes da terapia. Assim, pode haver um papel para a triagem pré-tratamento de mulheres na pós-menopausa.<sup>4</sup>

Metástase de câncer de mama para o útero é um evento raro, porém, existem alguns relatos de casos na literatura. Se uma patologia endometrial é detectada, o diagnóstico diferencial entre tumor uterino metastático ou primário é muito importante para determinar o tipo de tratamento.<sup>5</sup>

Embora sangramento transvaginal seja uma apresentação comum, mulheres com patologias endometriais podem

permanecer assintomáticas ou ter diagnóstico sugerido através de exame ecográfico. A histeroscopia é uma ferramenta segura, que permite diagnóstico preciso com visualização direta e oportunidades de biópsias.<sup>6</sup>

O presente estudo tem o objetivo de investigar os achados histeroscópicos e de biópsia endometrial em pacientes com diagnóstico de câncer de mama, virgens de tratamento, no Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, entre 2008 e 2015.

## MATERIAL E MÉTODOS

Série retrospectiva de 49 pacientes com diagnóstico de câncer de mama, virgens de tratamento, acompanhadas no Serviço de Mastologia da MEAC-UFC, submetidas à histeroscopia e biópsia endometrial entre 2008 e 2015. Através de revisão de prontuário, foram resgatados os seguintes dados: idade, idade da menarca, status reprodutivo (pós-menopausa ou não), número de gestações e paridade, lactação, uso de contracepção hormonal e terapia hormonal, hábitos de tabagismo ou etilismo, história familiar positiva de câncer de mama e/ou ovário e grau de parentesco dos parentes atingidos, achados da histeroscopia, do histopatológico do endométrio e das alterações endometriais. Esses dados foram avaliados através do programa estatístico Epi Info. Número de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: 50415715.4.0000.5050.

## RESULTADOS

A média de idade das pacientes foi de 53 anos (27 a 82 anos). Dentre elas, 57,4% estavam na pós-menopausa. Duas pacientes não puderam ser avaliadas, pois esse dado não constava no prontuário. A idade média da menarca foi de 12 ( $\pm$  1,95) anos. O uso de contraceptivos hormonais foi encontrado em 51% dos casos. Terapia hormonal foi evidenciada em 2 pacientes. A paridade média foi de 3 ( $\pm$  3,34) filhos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Dados reprodutivos e epidemiológicos de pacientes com câncer de mama virgens de tratamento investigadas para alterações da cavidade e patologias endometriais.

Idade – anos (média $\pm$ EPM)	Menarca – anos (média $\pm$ EPM)	Paridade (média $\pm$ EPM)	História de contracepção hormonal N (%)	História de Terapia Hormonal N (%)	Em estado Pós-Menopausal N (%)
53,4 $\pm$ 12,2	12,36 $\pm$ 1,95	3,06 $\pm$ 3,34	25 (51,02)	2 (4,08)	27 (57,44)

EPM= Erro padrão da média.

Tabagismo foi encontrado em 18,36% dos casos. Apenas uma paciente relatou ser usuária regular de bebida alcoólica. Três pacientes relataram história familiar de câncer de ovário (parentes de 2º e 3º grau) (6,1%), e 13 de história familiar de câncer de mama (26,5%).

Setenta e um por cento (71,4%) das pacientes apresentavam carcinoma ductal do tipo invasor. Foram realizadas 52 biópsias endometriais (em 4 casos foram colhidas 2 amostras: uma da lesão encontrada e outra do endométrio). Em um caso não

obtivemos material para análise histopatológica, sugerindo atrofia endometrial. Lesões endometriais foram encontradas em 31,2% dos casos (15 casos). Dentre o número de lesões constatadas, onze tinham diagnóstico histológico de pólipo endometrial (73,3%), duas de leiomioma submucoso (13,3%), um caso de hiperplasia endometrial sem atipias (6,7%) e 1 caso de adenocarcinoma de endométrio (6,7%) (Tabela 2). Detectou-se 33 casos de exames histeroscópicos sem alterações (68,7%). Dentre os achados histológicos desses casos, dez apresentaram endométrio secretor (30,3%), seis apresentaram

endométrio proliferativo (18,2%), um apresentou endométrio cístico senil (3,0%) e fitas de endométrio típico cuboidal foram encontradas em 1 caso (3,0%). Em um caso foi diagnosticado endométrio disfuncional (3,0%), no qual a paciente era usuária de anticoncepcional oral combinado até o momento

do diagnóstico de câncer de mama. Apurou-se, ainda, sete casos de atrofia endometrial (21,2%) e 7 casos com material insuficiente para diagnóstico histológico (21,2%), que foram considerados normais devido ausência de achados durante histeroscopia.

**Tabela 2.** Exames histopatológicos de endométrio.

Achados	N	%
1- Pólipo endometrial / 2-Epitélio cuboidal endometrial escasso	1	2,08
1-Pólipo glandular / 2-Atrófico	1	2,08
1-Proliferativo / 2-Pólipo endometrial	1	2,08
1-Pólipo endocervical / 2-Endométrio proliferativo	1	2,08
Adenocarcinoma endometriode	1	2,08
Atrófico	7	14,58
Endométrio cístico senil	1	2,08
Endométrio disfuncional	1	2,08
Insuficiente	7	14,58
Fitas de endométrio típico cuboidal	1	2,08
Hiperplasia endometrial simples sem atipia	1	2,08
Leiomioma submucoso	2	4,16
Pólipo de mucosa endometrial	4	8,33
Pólipo endocervical inflamado	1	2,08
Pólipo endometrial com metaplasia escamosa incipiente	1	2,08
Pólipo endometrial fibrocístico	1	2,08
Proliferativo	5	10,41
Proliferativo (achado de pólipo na histeroscopia)	1	2,08
Secretor	10	20,83
Total de casos	48	100,0

O caso de câncer de endométrio relatado tratava-se de uma paciente de 54 anos, nuligesta, com estadiamento clínico do câncer de mama T4b N1 M0, tamanho do tumor de 1,6 cm, com infiltração da pele e axila clinicamente positiva. Na ocasião do diagnóstico de câncer de mama, apresentava queixa de episódios de sangramento transvaginal. Realizou ultrassonografia transvaginal que evidenciou imagem hiperecogênica sugestiva de mioma submucoso com componente intramural medindo, aproximadamente, 1,5 cm e endométrio de 16mm. A avaliação histeroscópica constatou lesão polipóide suspeita, cujo diagnóstico histopatológico foi compatível com adenocarcinoma endometriode. A paciente foi submetida à histerectomia total abdominal, ooforectomia bilateral e biópsias múltiplas, seguido de quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama (3 ciclos de Farmorrubicina + Genuxal), com boa resposta clínica. Após 4 semanas, foi submetida à mastectomia radical modificada à Madden, seguida de radioterapia e hormonioterapia com inibidor da aromatase (anastrozol).

## DISCUSSÃO

Muitos fatores de risco, como hábitos dietéticos, fatores reprodutivos (nuliparidade), hereditários, menstruais (exposição prolongada ao estrogênio), ou individuais

(obesidade, diabetes), são compartilhados nas neoplasias malignas de mama e endométrio. Mesmo assim, a avaliação endometrial não faz parte da rotina diagnóstica das pacientes com câncer de mama.

López et al realizaram avaliação histeroscópica de 118 pacientes assintomáticas na pós-menopausa com câncer de mama receptor de estrogênio positivo (RE +). Pólipos endometriais foram encontrados em 35 pacientes (29,6%; um pólipo com hiperplasia simples), e hiperplasia endometrial simples foi encontrada em 1 paciente (0,8%). Entre os fatores de risco individuais, idade da paciente, índice de massa corporal (IMC) e tempo de menopausa foram preditores significativos de patologia endometrial. Os autores sugeriram que a triagem endometrial antes do tratamento com tamoxifeno pode ser útil em todas as pacientes na pós-menopausa devido elevada prevalência de anomalias endometriais subclínicas e que a histeroscopia deve ser realizada em pacientes de alto risco (obesas e de idade avançada).<sup>7</sup>

No presente estudo, lesões endometriais foram encontradas em 31,2% das pacientes avaliadas (15 casos), incluindo 11 casos de pólipo endometrial (22,9%), dois de leiomioma submucoso (4,2%), um caso de hiperplasia endometrial sem atipias (2,1%) e 1 caso de adenocarcinoma de endométrio (2,1%).

Em outro estudo, López et al realizaram avaliação histeroscópica em 182 pacientes obesas assintomáticas, pré e pós-menopausa, com câncer de mama, prévio ao uso de tamoxifeno. Do total de mulheres, 160 (87,9 %) tinham câncer de mama RE (+), 133 (73,1%) eram mulheres na pós-menopausa e 41,5% eram obesas (IMC $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>). Os pólipos endometriais foram encontrados em 52 casos (28,5%) (3 casos de hiperplasia simples abrigadas dentro de um pólipo). Em pacientes na pré-menopausa com RE (+), não houve diferença estatística no número de pólipos endometriais de acordo com seu IMC (22,3% em mulheres não-obesas vs 31,7% em obesas), enquanto em todas as pacientes (26,4% em não-obesas vs 44,0% em obesas) e em mulheres pós-menopausas com RE (+) (25,9% em não-obesas vs 48,6% em obesas) houve diferença significativa. Os autores concluíram que mulheres assintomáticas com câncer de mama tem uma alta prevalência de pólipos endometriais subclínicos, especialmente as pacientes obesas na pós-menopausa, com câncer de mama receptor de estrogênio positivo.<sup>2</sup>

Pólipos endometriais podem ser locais de aparecimento de hiperplasia atípica e câncer de endométrio, embora seja pouco frequente. A prevalência de malignidade dentro deles varia de 0% a 12,9%. Sugere-se que o risco de malignização aumenta com a idade e a presença de sintomatologia (sangramento uterino anormal).<sup>8</sup> O tamanho do pólipo endometrial parece ser um importante fator de risco, sendo sugerido um ponto de corte de 10mm por alguns autores e 15mm por outros.<sup>8,9</sup> Uso de tamoxifeno, hipertensão e menopausa também foram associados ao desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas nesses pólipos.<sup>10,11</sup> Todos esses fatores devem ser levados em consideração para o manejo dos pólipos endometriais, no momento da decisão compartilhada entre médico e paciente.

O tamoxifeno, modulador seletivo do receptor de estrogênio, frequentemente utilizado no tratamento adjuvante do câncer de mama, pode ser associado à proliferação endometrial, hiperplasia, formação de pólipos, carcinoma invasivo e sarcoma uterino.<sup>4</sup> Pólipos endometriais são os achados mais frequentemente descritos em mulheres pós-menopausa que utilizam este tipo de droga, com uma incidência de 8-36%. A incidência de malignidade em pólipos endometriais ressecados dessas pacientes é de 3-10,7%.<sup>3</sup>

Triagem pré-tratamento identificou 85 pacientes assintomáticas com pólipos benignos em 510 pacientes na pós-menopausa com câncer de mama recém-diagnosticado (16,7%). Todos os pólipos foram removidos. No momento da polipectomia,

duas pacientes tiveram hiperplasias atípicas e, posteriormente, foram submetidas à histerectomia. O restante foi tratado com tamoxifeno, 20 mg/dia, por até 5 anos. A incidência de hiperplasia atípica foi de 11,7% no grupo com lesões iniciais em comparação com 0,7% no grupo sem lesões (P <0,0001), um aumento de 18 vezes no risco. Assim, pode haver um papel para o rastreamento pré-tratamento de mulheres pós-menopausa.<sup>4</sup>

Duffy et al (2003)<sup>12</sup> avaliaram pacientes na pós-menopausa, antes do tratamento adjuvante para câncer de mama, e diagnosticaram, através de histeroscopia, pólipos endometriais em 34 mulheres (13%), miomas em 16 mulheres (6%) e um caso de endométrio suspeito, que foi confirmado como um pólipo na histologia. Histologicamente apenas 21 dos 34 pólipos vistos através de histeroscopia foram comprovados (precisão de 62%). A histologia final foi: cento e vinte e três casos de endométrio inativo (46%), 20 pólipos benignos (7%), 17 casos de endométrio secretor (6%), 7 casos de endométrio proliferativo (3%), 3 casos de hiperplasia atípica (2 em um pólipo), 1 hiperplasia simples (em um pólipo) e um mioma. O restante das mulheres teve amostra com tecido insuficiente, indicando uma cavidade endometrial normal. Não houve nenhum caso de lesão maligna. Em nosso trabalho, encontramos 1 caso de adenocarcinoma de endométrio.

A maioria dos estudos descobriu que o risco relativo de desenvolvimento de câncer de endométrio em mulheres que tomam o tamoxifeno é duas a três vezes maior do que a de uma população com a mesma idade. O risco de câncer de endométrio em mulheres tratadas com tamoxifeno é dependente da dose e do tempo.<sup>4</sup> No estudo apresentado, todas as pacientes eram virgens de tratamento, portanto as alterações endometriais ocorreram a despeito do uso de medicações.

O trato genital feminino é um sítio raro para metástase de câncer de mama. Os sítios mais comuns para metástase desse tipo de neoplasia incluem fígado, ossos e pulmões.<sup>13</sup> Em nossa avaliação, foi encontrado 1 caso de tumor maligno de endométrio (2,1%) que se tratava de segundo tumor primário.

## CONCLUSÃO

Apresença de achados endometriais em pacientes com diagnóstico de câncer de mama sem tratamento prévio demonstrou não ser evento raro (29,2% benignos e 2,1% malignos). Deve-se considerar avaliação endometrial pré-tratamento dessas pacientes, especialmente daquelas na pós-menopausa, obesas, de idade avançada e que utilizarão tamoxifeno.

## REFERÊNCIAS

1. Figueiredo AC, Ferreira RN, Duarte MA, Coelho AF, Cabral KM. [Prevalence of obesity in women treated from breast cancer in an UNACOM in Juiz de Fora city]. Rev Bras Mastologia. 2016;26(4):169-74. Portuguese.
2. López DM, López FO, Molina LG, Boza Novo P, Solís EP, Almagro DM, et al. Endometrial polyps in obese asymptomatic pre and postmenopausal patients with breast cancer: is screening necessary? Gynecol Oncol. 2014;133(1):56-62.
3. Biron-Shental T, Tepper R, Fishman A, Shapira J, Cohen I. Recurrent endometrial polyps in postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. Gynecol Oncol. 2003;90(2):382-6.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion n°. 601: Tamoxifen and uterine cancer. Obstet Gynecol. 2014;123(6):1394-7.
5. Hara F, Kiyoto S, Takabatake D, Takashima S, Aogi K, Ohsumi

S, et al. Endometrial metastasis from breast cancer during adjuvant endocrine therapy. *Case Rep Oncol*. 2010;3(2):137-41.

6. Soucie JE, Chu PA, Ross S, Snodgrass T, Wood SL. The risk of diagnostic hysteroscopy in women with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(1):71.e1-5.

7. López DM, Fernández YG, Sánchez AV, Alvarez MI, Reynaldo MI, Delgado RC. Baseline hysteroscopic assessment of endometrium in asymptomatic postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Menopause*. 2013;20(1):64-71.

8. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(1):3-10.

9. Lasmar BP, Lasmar RB. Endometrial polyp size and polyp hyperplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2013;123(3):236-9.

10. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):927-31.

11. Hassa H, Korkmazer E, Tokgöz VY, Öge T. Independent risk factors for endometrial polyps: diabetes, hypertension, and obesity. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2012;1(4):312-14.

12. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S, et al. The ATAC adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women: baseline endometrial subprotocol data. *BJOG*. 2003;110(12):1099-106.

13. Aksahin A, Colak D, Gureli M, Aykas F, Mutlu H. Endometrial metastases in breast cancer: a rare event. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(6):1273-5.

**Como citar:**

Silva CL, Medeiros FC. Avaliação endometrial histeroscópica de pacientes com câncer de mama virgens de tratamento. *Rev Med UFC*. 2018 jan-mar;58(1):21-25.