

Estudo de coorte retrospectivo para avaliação de fatores de risco para desenvolvimento de lesão endometrial em pacientes com câncer da mama em uso de tamoxifeno

Risk factors for the development of endometrial lesions in breast cancer patients using tamoxifen: a retrospective cohort study

ALVO ORLANDO VIZZOTTO JR TCBC-PR¹ ; SERGIO MANCINI NICOLAU^{2,3} ; GUILHERME MUNHOZ LOPES¹ ; ADAUTO CASTELO FILHO⁴ .

R E S U M O

Introdução: o câncer da mama é o câncer de maior incidência no sexo feminino no Brasil, representando 29,7% de todos os cânceres. Mais de dois terços das mulheres com câncer da mama apresentam expressão para receptores hormonais, estando, nestes casos, indicada a terapia hormonal com tamoxifeno, que pode representar fator de risco para o desenvolvimento do câncer do endométrio (risco relativo quatro vezes maior). **Objetivo:** este trabalho teve como objetivo avaliar a associação entre o uso de tamoxifeno e o desenvolvimento de distúrbios endometriais bem como eventuais outros fatores associados. **Pacientes e método:** Estudo de coorte retrospectivo de 364 pacientes com câncer da mama, das quais 286 utilizaram tamoxifeno e 78 não utilizaram esta hormonioterapia. **Resultados:** pacientes que usaram tamoxifeno tiveram um seguimento médio de 51,42 meses, semelhante àquelas sem terapia hormonal ($p=0,081$). Um total de 21 (7,3%) mulheres que usaram tamoxifeno e nenhuma mulher sem terapia hormonal apresentaram alterações endometriais durante o seguimento ($p=0,01$). Nas 270 mulheres que tinham informação sobre obesidade, esta se associou significativamente com o desenvolvimento de alterações endometriais ($p=0,008$). A associação entre tamoxifeno e alterações endometriais permaneceu significativa ($p=0,039$) após ajustar para interação com obesidade. **Conclusão:** o uso de tamoxifeno no tratamento do câncer da mama esteve associado ao maior risco para desenvolvimento de alterações endometriais especialmente quando associado à obesidade.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama. Tamoxifeno. Fatores de Risco. Doenças Uterinas. Obesidade.

INTRODUÇÃO

O câncer da mama é o câncer de maior incidência no sexo feminino no Brasil, com 66.280 casos novos estimados para 2020, representando 29,7% de todos os cânceres, conforme dados do Instituto Nacional do Câncer no Brasil (INCA)¹. Mais de dois terços das mulheres com câncer da mama apresentam expressão de receptores hormonais (receptor de estrógeno positivo/receptor de progesterona positivo - ER+/PR+, receptor de estrógeno positivo/receptor de progesterona negativo - ER+/PR-, receptor de estrógeno negativo/receptor de progesterona positivo - ER-/PR+), sendo que nestes casos, a terapia hormonal, em especial o tamoxifeno, é frequentemente utilizada².

Está bem estabelecido na literatura que o tamoxifeno é um fator de risco para o desenvolvimento

de doenças endometriais, em especial o câncer do endométrio, com estudos mostrando aumento deste risco em mais de 4 vezes (Bernstein et al., 1999)³. Assim, neste grupo de pacientes, seria recomendável acompanhamento clínico cuidadoso, associando-se propedêutica imagiológica para avaliação endometrial.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar o desenvolvimento de distúrbios endometriais em mulheres com câncer da mama expostas ao tamoxifeno e quais outros fatores poderiam estar associados.

PACIENTES E MÉTODO

Este estudo tem desenho de coorte retrospectivo.

Foram avaliadas mulheres portadoras de câncer da mama tratadas no Serviço de Oncologia de

1 - Hospital Santa Rita de Maringá, Serviço de Oncologia - Maringá - PR - Brasil 2 - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Departamento de Ginecologia - São Paulo - SP - Brasil 3 - Hospital Sírio Libanês, Instituto de Ensino e Pesquisa - IEP - São Paulo - SP - Brasil 4 - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Departamento de Medicina - São Paulo - SP - Brasil

um hospital geral no interior do Paraná, entre os anos de 2010 e 2020, com diagnóstico de carcinoma mamário e com seguimento mínimo de seis meses. Foram excluídos pacientes com outros tipos de tumores da mama, bem como as que não continham informações relativa à data de início da terapia hormonal no grupo que recebeu tamoxifeno ou à data da cirurgia no grupo sem terapia hormonal.

Os dados foram coletados retrospectivamente, por meio de acesso ao prontuário eletrônico, após aprovação do trabalho nos Comitês de Ética e Ética em Pesquisa e registro na Plataforma Brasil.

As pacientes foram divididas em dois grupos:

- Grupo 1 (G1): pacientes com reação imuno-histoquímica positiva para receptor hormonal (ER+/PR+, ER+/PR-, ER-/PR+), tratadas com tamoxifeno.
- Grupo 2 (G2): pacientes com reação imuno-histoquímica negativa para receptor hormonal (ER-/PR-) ou que não receberam terapia hormonal com tamoxifeno.

Em ambos os grupos foi avaliado como desfecho o desenvolvimento de distúrbios endometriais, tais como espessamento endometrial à ultrassonografia (espessura endometrial ≥ 10 mm), hiperplasia endometrial, pólipos endometrial ou câncer do endométrio. Além disso, foram coletados dados dos seguintes fatores associados: obesidade, hipertensão arterial e *diabetes mellitus*.

A frequência dos fatores associados nos dois grupos de mulheres foi comparada através do teste do Qui-quadrado com correção de Pearson e o tempo de seguimento de cada grupo comparado através do teste t de Student para amostras independentes. A associação entre exposição ao tamoxifeno, assim como aos fatores associados avaliados, e aparecimento do distúrbio endometrial foi também analisada através do teste de Qui-quadrado. Como o tempo de exposição ao tamoxifeno não foi homogêneo, o risco de doença endometrial foi avaliado através da análise das curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) nos dois grupos. Essa mesma análise foi utilizada para comparar a ocorrência do desfecho entre mulheres obesas e não-obesas. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS® versão 21

RESULTADOS

Foram avaliados 466 prontuários de pacientes femininas com câncer da mama tratadas entre os anos de 2010 e 2020. Foram excluídas da análise três pacientes cujas neoplasias mamárias não eram carcinoma. Trezentos e quarenta e nove pacientes receberam hormonioterapia. Destas, 310 receberam tamoxifeno adjuvante na dose padrão diária de 20mg sendo que 286 o receberam por mais de seis meses. Setenta e oito mulheres não receberam hormonioterapia com tamoxifeno. Desta forma, 364 pacientes foram elegíveis para análise: 286 que receberam tamoxifeno por mais de seis meses e 78 que não receberam hormonioterapia com tamoxifeno.

As pacientes tinham idade média de 56,7 anos, mediana de idade de 57 anos e 69,76% tinham entre 40 e 69 anos de idade.

O seguimento médio foi de 51,42 meses para as pacientes que usaram tamoxifeno e de 59,73 meses para as que não receberam esta terapia hormonal ($p=0,081$).

O estágio clínico (FIGO 2021 e UICC 2018) das pacientes, ao diagnóstico, está apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição do estadiamento clínico.

EC	TNM	n
0	Tis, N0, M0	8
IA	T1, N0, M0	79
IB	T0, N1mi, M0; T1, N1mi, M0	0
IIA	T0, N1, M0; T1, N1, M0; T2, N0, M0	119
IIB	T2, N1, M0; T3, N0, M0	80
IIIA	T0, N2, M0; T1, N2, M0; T2, N2, M0; T3, N1, M0; T3, N2, M0	21
IIIB	T4, N0, M0; T4, N1, M0; T4, N2, M0	28
IIIC	Qq T (Tis, T1, T0, T2, T3, T4); N3, M0	6
IV	Qq T (Tis, T1, T0, T2, T3, T4); Any N (N0, N1mi, N1, N2, N3); M1	23

EC: Estadiamento clínico (FIGO 2021); TNM: estadiamento de acordo com classificação TNM (UICC 2018), n: número de pacientes; Qq: qual-quer.

Em relação ao subtipo tumoral, de acordo com os achados imuno-histoquímicos, as pacientes estavam assim distribuídas: luminal A (ER+/PR+ Ki67<15%) foram 151 pacientes; luminal B (ER+/PR+ Ki67 \geq 15%) foram

111 pacientes; luminal híbrido (ER+/PR+, HER2+++/
Fish positivo) foram 63 casos, subtipo HER2 (ER-/PR-,
HER2+++/
Fish positivo) foram 20 pacientes e subtipo
triplo negativo (ER-/PR-, HER2 0, +, ++/
Fish negativo) foram 19 pacientes (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição de acordo com o subtipo tumoral (achados imuno-histoquímicos):

LA - luminal A (ER+/PR+ Ki67<15%, HER2 0, +, ++/ Fish negativo)	151
LB - luminal B (ER+/PR+ Ki67≥15%, HER2 0, +, ++/ Fish negativo)	111
LH - luminal híbrido (ER+/PR+, HER2+++/ Fish positivo)	63
HER2 - (ER-/PR-, HER2+++/ Fish positivo)	20
TRIPLO NEGATIVO - (ER-/PR-, HER2 0, +, ++/ Fish negativo)	19

ER: Receptor de estrogênio; PR: receptor de progesterona; HER2: presença do receptor do produto de expressão do gene her-2.

A Tabela 3 lista a frequência dos fatores de risco nos dois grupos de mulheres com e sem tamoxifeno.

Tabela 3 - Frequência dos fatores de risco nos grupos de mulheres expostas e não expostas ao tamoxifeno.

	Tamoxifeno		
	Sim	Não	p
Obesidade	34	13	0,36
Hipertensão arterial sistêmica	78	25	0,45
Diabetes mellitus	26	7	0,91

Das 286 mulheres tratadas com tamoxifeno, 21 (7,3%) apresentaram algum tipo de alteração endometrial, sendo que oito apresentaram espessamento endometrial (ultrassonografia pélvica endovaginal mostrando eco endometrial >10mm) e não foram submetidas a nenhum procedimento investigativo posterior. As outras 13 pacientes foram submetidas à curetagem uterina, histeroscopia ou histerectomia, cujos estudos anátomo-patológicos mostraram presença de hiperplasia endometrial em oito casos, pólipos endometriais em dois casos, adenocarcinoma do endométrio em um caso, endométrio atrófico em um caso e leiomioma submucoso em um caso (Tabela 4).

Tabela 4 - Alterações endometriais.

Espessamento endometrial	8
Hiperplasia endometrial	8
Polipo endometrial	2
Adenocarcinoma	1
Endométrio atrófico	1
Leiomioma submucoso	1
Total	21

Nas 78 pacientes que não receberam hormonioterapia, não houve casos de doença endometrial.

A utilização de tamoxifeno teve associação significativa com o desenvolvimento de alterações endometriais, conforme demonstrada na Tabela 5 e Figura 1 (p=0,014).

Tabela 5 - Alterações endometriais.

	Alterações endometriais	Sem alterações endometriais	Total
Com hormonioterapia	21	265	286
Sem hormonioterapia	0	78	78
Total	21	366	364

p=0,014 (Qui-quadrado de Pearson).

A Tabela 6 mostra a associação univariada dos fatores de risco avaliados com o desenvolvimento de alterações endometriais durante o seguimento. Somente obesidade mostrou associação significativa com desenvolvimento de alterações endometriais no durante o seguimento (p = 0,001).

Tabela 6 - Associação entre os fatores de risco e desenvolvimento de alterações endometriais (desfecho) no grupo de mulheres expostas ao tamoxifeno.

		Desfecho		p
		Sim	Não	
Obesidade*	Sim	6 (17,6%)	28 (82,4%)	0,001
	Não	6 (3,4%)	169 (96,6%)	
Hipertensão arterial sistêmica	Sim	3 (3,8%)	75 (96,2%)	0,241
	Não	13 (7,8%)	153 (92,2%)	
Diabetes mellitus	Sim	1 (3,8%)	25 (96,2%)	0,548
	Não	16 (6,9%)	226 (93,1%)	

*RR= 5,17

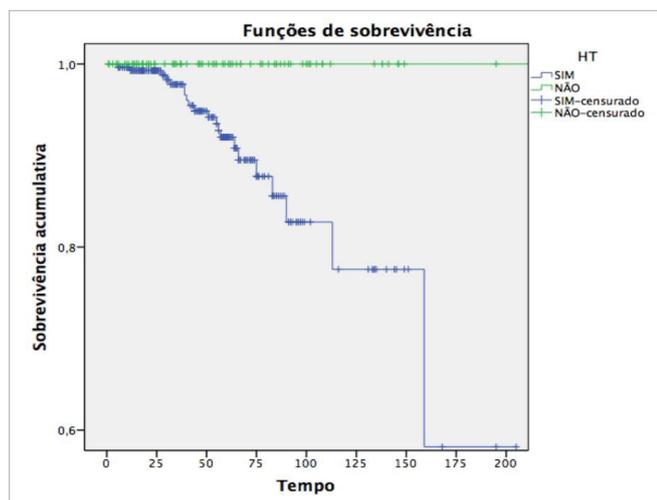


Gráfico 1. Evolução do desfecho (alterações endometriais) nas pacientes com e sem uso de tamoxifeno (tempo em meses).

A Figura 2 apresenta a associação da obesidade com o desenvolvimento de alterações endometriais durante o seguimento de acordo com o momento de aparecimento das alterações endometriais.

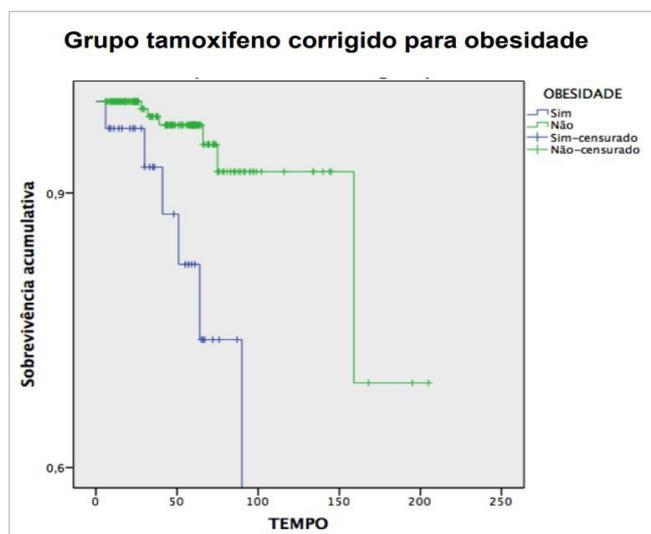


Gráfico 2. Evolução do desfecho (alterações endometriais) nas pacientes com e sem obesidade (tempo em meses).

Em relação à hipertensão arterial, nas mulheres que utilizaram tamoxifeno, 78 eram hipertensas (27%); destas, 3 (3,8%) desenvolveram alterações endometriais versus 13 (7,8%) das 166 pacientes sem hipertensão arterial (Tabela 6, $p=0,241$). Diabetes mellitus também não se associou com o desfecho, com 3,8% e 6,9% nos grupos expostos e não expostos a tamoxifeno, respectivamente ($p=0,548$).

A avaliação da associação de uso de tamoxifeno ajustada para obesidade está ilustrada na Tabela 7 (Qui-quadrado de Mantel-Haenzel, $p=0,088$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, a incidência de distúrbios endometriais ocorreu em 7,3% das pacientes que receberam este medicamento por mais de seis meses e em nenhuma daquelas sem hormonioterapia. Embora não tenha sido possível avaliar o risco (odds ratio) da hormonioterapia no desenvolvimento de alterações endometriais, pois na presente amostra as pacientes que não receberam hormonioterapia com tamoxifeno não desenvolveram alterações endometriais, a diferença na incidência de tais alterações entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,014$).

A utilização do tamoxifeno como terapia adjuvante para o câncer da mama é um tratamento eficaz e largamente utilizado nestas pacientes, como já demonstrado em vários estudos na literatura^{3,4,14,18}. Embora seja controverso o efeito no endométrio⁶, sua administração por longos períodos está relacionada ao aparecimento de alterações endometriais, possivelmente decorrente de "ação estrogênica" no endométrio, embora este seja antagonista do receptor deste hormônio⁷⁻⁹. A incidência de doenças endometriais no grupo de mulheres usuárias de tamoxifeno para o tratamento do câncer da mama é bastante variável na literatura, variando entre 29% (Fisher et al., 2005)⁴ e 61% (Exacoustós et al., 1995)⁵. Bernstein et al. (1999)³ mostrou risco de 1,52 vezes maior de câncer do endométrio em pacientes que utilizaram tamoxifeno, chegando a 4,06 vezes maior, quando este uso foi superior a cinco anos. Os achados do presente estudo corroboram com os dados apresentados na literatura.

Em diversos estudos⁸⁻¹⁰, a obesidade foi um fator de risco significativamente associado ao uso de tamoxifeno em mulheres com câncer da mama para o desenvolvimento de doenças endometriais, em especial o câncer do endométrio. No presente trabalho, a obesidade esteve presente em 16,3% das mulheres que utilizaram tamoxifeno e em 21,3% das mulheres que não o utilizaram. No grupo que utilizou

tamoxifeno a presença de obesidade aumentou o risco relativo de desenvolvimento de doença endometrial na razão de 5,17, quando comparado com as mulheres não obesas que tomaram tamoxifeno; este aumento foi significativo ($p=0,001$). A avaliação da associação do uso de tamoxifeno ajustada para obesidade ficou prejudicada pela ausência de informação sobre obesidade em 77 pacientes que usaram tamoxifeno, reduzindo o número de desfechos de 21 para 12,

reduzindo de modo considerável o poder de detecção da diferença entre expostos e não expostos entre obesas e não obesas (Tabela 7) (Qui-quadrado de Mantel-Haenzel, $p=0,088$).

A hipertensão arterial, presente em 27% das mulheres que utilizaram tamoxifeno e em 29% das mulheres que não o utilizaram, não se associou com alterações endometriais durante o seguimento ($p=0,241$).

Tabela 7 - Relação entre uso de tamoxifeno e alterações endometriais ajustada para obesidade.

Obesidade				Desfecho		
				Sim	Não	Total
Sim	Ht	Sim	Contagem	6	28	34
			% Em ht	17,6%	82,4%	100,0%
		Não	Contagem	0	13	13
	% Em ht		0,0%	100,0%	100,0%	
	Total	Contagem	6	41	47	
		% Em ht	12,8%	87,2%	100,0%	
Não	Ht	Sim	Contagem	6	169	175
			% Em ht	3,4%	96,6%	100,0%
		Não	Contagem	0	48	48
	% Em ht		0,0%	100,0%	100,0%	
	Total	Contagem	6	217	223	
		% Em ht	2,7%	97,3%	100,0%	
Total	Ht	Sim	Contagem	12	197	209
			% Em ht	5,7%	94,3%	100,0%
		Não	Contagem	0	61	61
	% Em ht		0,0%	100,0%	100,0%	
	Total	Contagem	12	258	270	
		% Em ht	4,4%	95,6%	100,0%	

$p=0,088$ (Qui-quadrado de Mantel-Haenzel).

Da mesma forma, ao se analisar a relação entre diabetes mellitus e desenvolvimento de alterações endometriais, não se observou diferença entre os grupos expostos e não expostos ($p=0,548$).

Diante do exposto, o presente trabalho permite concluir que o uso de tamoxifeno no tratamento do

câncer da mama esteve associado ao maior risco para desenvolvimento de alterações endometriais e a presença de obesidade se associou significativamente com maior risco para o desenvolvimento destas alterações. A hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus não se associaram com desenvolvimento de alterações endometriais.

ABSTRACT

Introduction: breast cancer is the cancer with the highest incidence in women in Brazil, representing 29.7% of all cancers. More than two thirds of women with breast cancer show expression for hormone receptors, and in these cases, hormone therapy with tamoxifen is indicated, which may represent a risk factor for the development of endometrial cancer (four-fold greater relative risk). **Objective:** this study aimed to evaluate the association of tamoxifen and the development of endometrial disturbances and to assess possible other associated risk factors. **Patients and method:** a total of 364 breast cancer patients were evaluated, 286 who used tamoxifen and 78 who did not use this hormone therapy. **Results:** patients who used tamoxifen had a mean follow-up time of 51.42 months similar to those without hormone therapy ($p=0.081$). A total of 21 (7.3%) women who used tamoxifen and no cases among women without hormone therapy presented endometrial changes during follow-up ($p=0.01$). Despite information regarding obesity was available for only 270 women, obesity was also significantly associated with the development of endometrial changes ($p=0.008$). **Conclusion:** furthermore, the association between tamoxifen and endometrial changes remained significant ($p=0.039$) after adjusting for obesity.

Keywords: Breast Neoplasms. Tamoxifen. Risk Factors. Uterine Diseases. Obesity.

REFERÊNCIAS

1. <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. <https://mocbrasil.com/moc-tumores-solidos/cancer-de-mama/3-mama-doencametastatica/tratamento-sistemico-de-pacientes-com-tumores-rh-positivo-her-2-negativo/>
3. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, Schwartz SM, Liff J, McGann-Maloney E, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(19):1654-62. doi: 10.1093/jnci/91.19.1654.
4. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1652-62. doi: 10.1093/jnci/dji372.
5. Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, Chiaretti M, Arduini D, Romanini C. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: na ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(6):435-42. doi: 10.1046/j.1469-0705.1995.06060435.x.
6. Gonçalves MAG, Gonçalves WJ, Matias MM, Nazario ACP, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Hysteroscopic evaluation of the endometrium of postmenopausal patients with breast cancer before and after tamoxifen use. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;66(3):273-9. doi: 10.1016/s0020-7292(99)00079-x.
7. Lyon DE, Roux G, Voll S. Hormonal breast cancer agents: Implications for the primary care provider. *J Am Acad Nurse Pract.* 2006;18(11):518-23. doi:10.1111/j.1745-7599.2006.00168.x.
8. Hoogendoorn WE, Hollema H, van Boven HH, Bergman E, de Leeuw-Mantel G, Platteel I, et al. Comprehensive Cancer Centers TAMARISK-group. Prognosis of uterine corpus cancer after tamoxifen treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(1):99-108. doi: 10.1007/s10549-007-9823-1.
9. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. 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(9233):881-7. doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02677-5.
10. Chlebowski R, Schottinger J, Shi J, Chung J, Haque, R. Aromatase Inhibitor, Tamoxifen and Endometrial Cancer in Breast Cancer Survivors. *Cancer.* 2015;121(13):2147-55. doi:10.1002/cncr.29332.
11. de Waard, F de, C M de Ridder, E A Baanders-van Halewyn, and B J Slotboom. "Endometrial Cancer in a Cohort Screened for Breast Cancer." *Eur J Cancer Prev.* 1996;5(2):99-104. doi: 10.1097/00008469-199604000-00003.
12. Cohen I, Perel E, Flex D, Tepper R, Altaras MM, Cordoba M, et al. Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison

- between gynaecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. *J Clin Pathol*. 1999;52(4):278-82. doi: 10.1136/jcp.52.4.278.
13. Cohen I, Azaria R, Aviram R, Bernheim J, Tepper R, Cordoba M, et al. Postmenopausal endometrial pathologies with tamoxifen treatment: comparison between hysteroscopic and hysterectomy findings. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;48(3):187-92. doi: 10.1159/000010171.
 14. Liu J, Jiang W, Mao K, An Y, Su F, Kim BY, et al. Elevated risks of subsequent endometrial cancer development among breast cancer survivors with different hormone receptor status: a SEER analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(2):439-45. doi: 10.1007/s10549-015-3315-5.
 15. Maugeri G, Nardo LG, Campione C, Nardo F. Endometrial lesions after tamoxifen therapy in breast cancer women. *Breast J*. 2001;7(4):240-4. doi: 10.1046/j.1524-4741.2001.
 16. Elit L. Endometrial cancer. Prevention, detection, management, and follow up. *Can Fam Physician*. 2000 Apr;46:887-92.
 17. Kim SI, Lee Y, Son Y, Jun SY, Yun S, Bae HS, et al. Assessment of Breast Cancer Patients' Knowledge and Decisional Conflict Regarding Tamoxifen Use. *J Korean Med Sci*. 2015;30(11):1604-10. doi: 10.3346/jkms.2016.31.4.647.
 18. Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE, Mourits MJ, Hollema H, van Boven H, et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: pooled results from three countries. *Breast Cancer Res*. 2012;14(3):R91. doi: 10.1186/bcr3206.
 19. Chlebowski RT, Schottinger JE, Shi J, Chung J, Haque R. Aromatase inhibitors, tamoxifen, and endometrial cancer in breast cancer survivors. *Cancer*. 2015;121(13):2147-55. doi: 10.1002/cncr.29332.
 20. Grzankowski KS, Szender JB, Spring-Robinson CL, Lele SB, Odunsi KO, Frederick PJ. Evaluation of Metachronous Breast and Endometrial Cancers: Preroutine and Postroutine Adjuvant Tamoxifen Use. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(8):1440-7. doi: 10.1097/IGC.0000000000000785.
 21. Bertelli G, Hall E, Ireland E, Snowdon CF, Jassem J, Drosik K, et al. Long-term endometrial effects in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES)--a randomised controlled trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2-3 years tamoxifen. *Ann Oncol*. 2010;21(3):498-505. doi: 10.1093/annonc/mdp358.
 22. Johnatty SE, Stewart CJR, Smith D, Buchanan D, Leung Y, Oehler MK, et al. Risk and prognostic factors for endometrial carcinoma after diagnosis of breast or Lynch-associated cancers - A population-based analysis. *Cancer Med*. 2018;7(12):6411-22. doi: 10.1002/cam4.1890.
 23. Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J clin pathol*. 199;47(9):827-33. doi: 10.1136/jcp.47.9.827.
 24. Al-Azemi M, Labib NS, Motawy MM, Temmim L, Moussa MA, Omu AE. Prevalence of endometrial proliferation in pipelle biopsies in tamoxifen-treated postmenopausal women with breast cancer in Kuwait. *Med Princ Pract*. 2004;13(1):30-4. doi: 10.1159/000074048.
 25. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. *Hum Reprod*. 2006;21(2):545-53. doi: 10.1093/humrep/dei322.

Recebido em: 09/08/2022

Aceito para publicação em: 13/09/2022

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Alvo Orlando Vizzotto Jr

E-mail: alvovizzottojunior@gmail.com

