

Tamoxifeno y Patología Endometrial

Drs. [Roberto Yazigi I](#) (1), [Solange Sahid Z](#) (2)

(1) Jefe de [Unidad Oncología Ginecológica](#), [Departamento de Obstetricia y Ginecología](#), [Clínica Las Condes](#).

(2) [Departamento de Obstetricia y Ginecología](#), [Clínica Las Condes](#)

El objetivo de este artículo es el efectuar una revisión de la literatura respecto a la patología endometrial en pacientes usuarias de Tamoxifeno.

Introducción

El Tamoxifeno es una droga que pertenece al grupo de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMS), mal designada como un anti-estrógeno ya que si bien es cierto que posee acciones antagonistas al estrógeno, también tiene acciones agonistas, propiedades que veremos a continuación. En la última década, estudios científicos que han incluido más de 75.000 pacientes con cáncer de mama han demostrado un beneficio en la supervivencia en aquellas que recibieron la droga, tanto en mujeres pre como postmenopáusicas. Generalmente su uso en estas pacientes es prolongado, basado en que su efecto es citostático más que citotóxico. Actualmente es el tratamiento endocrinológico de elección en pacientes portadoras de cáncer de mama. Su efecto quimiopreventivo y su indicación en pacientes a alto riesgo de contraer cáncer de mama está en estudio. Esta droga ha sido aprobada para diversas indicaciones a través de los años. En 1977 fue aprobada para tratar mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; en 1986 fue aprobada como terapia adyuvante en mujeres postmenopáusicas con ganglios positivos; en 1989 fue aprobada para el tratamiento de mujeres premenopáusicas con enfermedad metastásica; y en 1990 fue aprobada como terapia adyuvante en mujeres pre y postmenopáusicas con ganglios negativos.

Evidencia de su eficacia en cáncer de mama

El *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP)(2) investigó el efecto de esta droga en pacientes con cáncer de mama con receptores positivos y ganglios negativos. Se randomizaron 1.404 pacientes a recibir Tamoxifeno y 1.414 en el grupo placebo; los resultados demostraron ventaja para el grupo que recibió Tamoxifeno tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la reducción de la incidencia de cáncer de mama contralateral, este beneficio se extendió a los 10 años de observación, pese a que no se observó ventaja adicional de continuar el Tamoxifeno por más de cinco años de uso. Esta conclusión llevó posteriormente al estudio cuyo objeto era determinar la acción preventiva del Tamoxifeno en el desarrollo de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, este es el llamado NSABP P-1 (3) que randomizó a 13.388 mujeres entre los 35 y 60 años de edad que estaban a alto riesgo de contraer cáncer de mama, y también randomizó a toda mujer sobre los 60 años. En el grupo placebo 43/1000 desarrollaron cáncer de mama, en el grupo de Tamoxifeno hubo 22/1000 que lo desarrollaron, confirmando entonces una reducción del 49% en la incidencia de cáncer mamario, demostrando así su beneficio. Hay dos estudios adicionales uno Escocés(4) y otro Italiano(5) que no lograron confirmar los hallazgos del NSABP, sin embargo, estos

estudios han recibido ciertas críticas por la metodología empleada (Tabla 1).

Tabla 1		
TAMOXIFENO EN LA PREVENCIÓN DE CÁNCER DE MAMA		
Estudio	N	Resultados
NSABP,P-1	13,388	Reducción de 49% de ca de mama
Italiano	5,408	Sin diferencia
Escocés	2,471	Sin diferencia

Mecanismos de acción del tamoxifeno

El Tamoxifeno es un derivado sintético, no esterooidal del trifeniletileno, tiene una vida media de 7 a 14 horas (estradiol 60 a 90 minutos), se administra por vía oral y es metabolizado por el hígado. Su acción principal es competir con el estradiol, que es el más potente de los estrógenos naturales, bloqueando la unión con su receptor. Tiene un décimo de la afinidad para el ER (estrogénico receptor) del estradiol, indicando la necesidad de un ambiente hipoestrogénico para ejercer su efecto óptimo(6).

El complejo Tamoxifeno-receptor se une al DNA nuclear ejerciendo su efecto genómico. Los efectos del Tamoxifeno sobre la célula diana dependen de: 1) la concentración de los receptores; 2) la cantidad de receptores alfa y beta; 3) la presencia de coactivadores y/o correceptores; y 4) la modulación de los factores de crecimiento y otros factores que influyen sobre la fosforilización de las proteínas. En el cáncer de mama, la unión Tamoxifeno-receptor no es productiva, ya que el Tamoxifeno no es capaz de estimular la transcripción del gen, quedando el receptor amarrado en un complejo inactivo. Por lo tanto, suprime el crecimiento de las células cancerosas (citostático) en vez de causar la muerte a la célula (citotóxico), siendo éste el fundamento principal para su uso prolongado como terapia en el cáncer de mama(7).

Pese a la acción antagónica al estrógeno resultante del bloqueo con su receptor, posee paradójicamente ciertos efectos agonistas estrogénicos. principalmente sobre el epitelio vaginal, el endometrio, el sistema óseo, los lípidos séricos y más aún, no disminuye los niveles sanguíneos del estradiol circulante. Este efecto agonista estrogénico débil es porque el Tamoxifeno tiene una baja afinidad por el receptor. Probablemente esta dicotomía en su acción, se deba a la existencia de por lo menos dos tipos de receptores estrogénicos: alfa y beta (7) que es una línea de investigación en evolución.

Entre sus efectos colaterales, la sintomatología vasomotora es el efecto adverso más frecuentemente reportado, que cede al discontinuar la terapia. También hay que destacar la trombosis venosa profunda (mediante la disminución de la proteína antitrombina III), que se observa en el 1 a 2% de las pacientes, y casi exclusivamente en las post-menopáusicas; el daño hepático, principalmente el hígado graso y la cirrosis, en un 0,1 % de las pacientes; la acción del Tamoxifeno sobre un hígado con daño previo es desconocida, pero en estos casos se debe usar con cautela. Otros efectos son la sequedad vaginal, los síntomas vasomotores, edema, náuseas, depresión, y los cambios endometriales, principalmente la poliposis, la hiperplasia y el cáncer, que son el motivo de este artículo (8,9)

Acciones del Tamoxifeno sobre el aparato genital femenino

Miometrio: hay un aumento de la irrigación sanguínea miometrial lo que se traduce en un aumento del tamaño uterino, aumento de tamaño de los miomas, y estimulación de la adenomiosis (10,11). Estos cambios son independientes del crecimiento endometrial (10-12).

Endometrio: el cambio más común es la atrofia, sin embargo, paradójicamente se

observa el desarrollo de poliposis, hiperplasia, adenocarcinoma y decidualización endometrial (12,13).

Cérvico-vaginal: en la mujer postmenopáusica estimula los cambios estrogénicos del tracto genital. Sin embargo, en la mujer premenopáusica, en presencia de niveles plasmáticos de estradiol más elevados, el Tamoxifeno ejerce un efecto antiestrogénico(14,15). Aproximadamente un 20% de las usuarias refieren leucorrea, irritación y/o sequedad vaginal.

Ovario: en la mujer premenopáusica actúa como antagonista sobre el hipotálamo, aumentando la producción de FSH, estimulando la producción de gonadotrofinas, aumentando la esteroidogénesis, por lo tanto estimulando la formación de quistes ováricos. Es frecuente observar ciclos irregulares. Sin embargo, en la mujer postmenopáusica el Tamoxifeno suprime la producción de gonadotrofinas hasta en un 50%, tiene escaso o nulo efecto sobre los niveles circulantes de estradiol pero también puede estimular el desarrollo de quistes (16,17).

Nuestras inquietudes con respecto al riesgo oncogénico de esta droga se relacionan principalmente con el desarrollo del adenocarcinoma de endometrio, los sarcomas uterinos y los cánceres del aparato gastrointestinal. El primer tema lo desarrollaremos a continuación, respecto a los sarcomas, hasta el momento se considera como una observación clínica anecdótica, y respecto al último, no es tema de este artículo.

Evidencia de Laboratorio

Pese a que no hay evidencia que el Tamoxifeno induzca cáncer de endometrio en animales de laboratorio, varios estudio pre-clínicos han indicado que el Tamoxifeno por cierto ejerce un efecto estrogénico en el endometrio. La acción oncogénica del Tamoxifeno quedó demostrada en estudios animales, particularmente en un estudio, en que se implantaron líneas celulares de cáncer endometrial en ratas para evaluar el crecimiento celular, demostrando que aquellas que poseían receptores estrogénicos eran fuertemente estimuladas en su crecimiento cuando fueron expuestas al Tamoxifeno en comparación a su exposición al estradiol, por el contrario, cuando estas líneas no poseían receptores de estrógeno, no había diferencias significativas en su crecimiento ya fueran expuestas a Tamoxifeno o estradiol (18). Gottardis(19) demostró en ratones atímicos la acción contrastante del Tamoxifeno en el crecimiento de líneas celulares de cáncer de endometrio y mama que eran receptores-positivos. Mientras que estimuló el crecimiento del tumor endometrial, no tuvo ningún efecto sobre el crecimiento del tumor de mama, e incluso tuvo una acción antagonista en el crecimiento de los tumores mamarios que habían sido estimulados por el estradiol.

Cambios endometriales

El Tamoxifeno produce engrosamiento endometrial, éste es un hecho ya comprobado por numerosos estudios. Las alteraciones sonográficas que demuestran este engrosamiento quedaron claramente demostradas con el elegante estudio realizado por Love, que utilizó ultrasonografía seguida de histeroscopia en aquellas con grosor endometrial aumentado (20). Estudió 357 pacientes con cáncer de mama y Tamoxifeno y 130 con cáncer de mama sin Tamoxifeno. Los hallazgos se describen en la Tabla 2.

Duración (años)	N	% Engrosamiento
0-2	44	23
2-5	128	27
5-10	158	50

10+	37	65
Total	357	41
Control	130	0

Las conclusiones de este estudio fueron: 1) Los casos presentaban engrosamiento endometrial comparados con controles ($p=0,0001$). 2) El 46% de los endometrios eran atróficos a la histeroscopia, pese al engrosamiento endometrial (falsos positivos). 3) No hubo detección de patología endometrial.

Recientemente se presentó un trabajo en la reunión del American Society of Clinical Oncology, en que Stefani (21) midió el grosor endometrial por ultrasonografía en 305 pacientes con cáncer de mama que estaban recibiendo Tamoxifeno. El grosor endometrial basal medio (previo al tratamiento) fue de 5,8 mm, entre los 6 y 24 meses de tratamiento fue de 8,4 mm, ($p=0,004$), y a los 5 años fue de 10 mm ($p=0,0005$). Otro dato interesante presentado en esta reunión fue el de la persistencia del grosor endometrial aumentado después de finalizar el tratamiento, aunque la serie consistió sólo de 18 pacientes, lograron demostrar que siendo el grosor endometrial medio durante el tratamiento de 17 mm, después de 12 meses de suspender la terapia fue de 9 mm, y a los 17 meses de suspensión aún el 94% de las pacientes tenían un grosor endometrial que excedía los 4 mm²². En algunas pacientes esta anomalía estuvo presente hasta los 43 meses.

Patología endometrial

Pólipos e hiperplasias del endometrio

Este aumento del grosor endometrial diagnosticado por ecografía puede reflejar un aumento de la patología endometrial, así los resultados de 4 estudios que acumulan 236 pacientes tratadas entre 22 a 30 meses, demuestran que el 17% desarrolló pólipos, el 10% desarrolló hiperplasia y el 3% desarrolló cáncer endometrial (11,23-25).

Más recientemente un estudio colaborativo publicado por Deligdisch (26) que reunió 700 pacientes mostró los siguientes hallazgos: endometrio inactivo/atrófico 46%, endometrio funcional 15%, pólipos 23%, pólipos atípicos 13%, hiperplasia 8% y cáncer 4,7%.

Los pólipos secundarios al uso del Tamoxifeno se distinguen de los pólipos en la población general por presentar mayor actividad proliferativa, metaplasia frecuente, diferenciación epitelial aberrante y mayor frecuencia de malignización (27,28). Respecto al potencial de malignización de los pólipos, Cohen (29) encontró que 5 de 1.034 (0,48%) pólipos en mujeres no expuestas al Tamoxifeno presentaron malignización, en contraste, 2 de 67 (3%) de pólipos en mujeres expuestas a la droga se malignizaron.

Cáncer de endometrio

En cuanto al desarrollo de cáncer endometrial, el cual constituye la mayor inquietud, Fornander (30) publicó un estudio basado en 1.846 pacientes que fueron randomizadas a Tamoxifeno como terapia adyuvante, encontrando un aumento en el riesgo relativo de desarrollar cáncer de endometrio de 6,4, siendo el riesgo mayor después de 5 años de uso.

El NSABP randomizó 2.843 pacientes a placebo o Tamoxifeno, en el primer grupo hubo 0,2/1.000 cáncer de endometrio comparado con 1,6/1.000 en el grupo que recibió la droga, dando un riesgo relativo de 7,5 (31). Se han publicado al menos 12 estudios randomizados, dando un total de 9.146 pacientes con Tamoxifeno y 7.348 controles, la incidencia de cáncer endometrial fue de 81 casos (0,9/1.000) en los primeros y 17 casos (0,2/1.000) en el grupo control.

En 6 estudios de cohorte y caso/control, se observó un riesgo relativo de 3 a 4 de casos observados versus esperado en el grupo de Tamoxifeno. El riesgo de desarrollar cáncer endometrial es directamente proporcional a la duración de su uso, así con un uso de 2 a 5 años el riesgo relativo fue de dos, y con el uso mayor a 5 años, el riesgo relativo fue de siete(32). Este mismo autor sugirió la inquietante observación que la supervivencia también dependía de los años de uso, así, aquellas portadoras de cáncer endometrial en ausencia de exposición a Tamoxifeno tuvieron una supervivencia de 94%, aquellas que lo usaron entre 2 y 5 años sobrevivieron en 85%, y aquellas que lo usaron sobre 5 años sobrevivieron solamente en un 76%.

Toda esta información en la literatura es lo que llevó al Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos a emitir una declaración oficial en que estimaba que el riesgo anual para desarrollar cáncer endometrial en mujeres en tratamiento con Tamoxifeno a una dosis de 20 mg diarios era aproximadamente de 2/1000. No hay que olvidar, sin embargo, que las pacientes con cáncer de mama tienen de por sí un mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio aún sin Tamoxifeno, así, considerando que la incidencia estimada de cáncer de endometrio en la población general es de 0,7/1.000, en las portadoras de cáncer de mama es de 1,1/1.000 y basado en la literatura publicada, en las usuarias de Tamoxifeno sería de 3/1.000.

En cuanto a las características histológicas del cáncer endometrial, reconocidas como un factor pronóstico vital, de las pacientes que desarrollan cáncer de endometrio durante el uso de Tamoxifeno. Magriples (33) publicó un inquietante estudio basado en 53 pacientes con cáncer de endometrio, 15 de las cuales usaron Tamoxifeno y las 38 restantes no, sus resultados fueron que en el grupo que recibió Tamoxifeno el 67% tenían tumores grado 3 y el 33% sucumbieron a su enfermedad, comparado a 28% y 3% respectivamente en grupo sin Tamoxifeno. Sin embargo, varias otras series indican que de 118 pacientes con cáncer de endometrio durante el uso de Tamoxifeno el 17% presentaba etapa I, el 68% era endometriode, el 32% era de alto riesgo, el 74% presentaban grado 1 ó 2, el 26% tenían grado 3, y el 15% falleció (31,34-36). Estas cifras no se diferencian dramáticamente de aquellas vistas sin el uso de Tamoxifeno.

Evaluación endometrial en usuarias de Tamoxifeno

Biopsia endometrial ambulatoria

Koss LG (37) demostró en una cohorte prospectiva de 2.586 pacientes postmenopáusicas asintomáticas que no es costo beneficioso hacer screening para cáncer endometrial mediante biopsia endometrial ambulatoria dado que sólo detectó 17 casos de cáncer por cada 1.000 personas-años. Y si se describe un riesgo relativo de 4,0 con el uso de Tamoxifeno, se detectarían 6,8 casos/1.000 personas-año, considerado de muy baja sensibilidad.

Ultrasonografía

Dentro de los métodos de pesquisa para cáncer endometrial, la ecografía juega un rol preponderante, así quedó demostrado en muchos estudios, dentro de los cuales destaca uno realizado por el Post Menopausal Estrogen-Progestin Intervention Trial (PEPI), en el cual Langer (38) realizó una comparación de la sensibilidad y especificidad de la ultrasonografía transvaginal y la biopsia endometrial para detectar patología endometrial en 577 exámenes. Al establecer 5 mm como valor de corte para el grosor endometrial demostró que cuando el grosor excedía este número, el valor predictivo positivo de la existencia de patología endometrial era de 9%, pero más importante el valor predictivo negativo bajo 5 mm que era de 99% y la sensibilidad 90% y especificidad de 48%.

Es necesario enfatizar que el establecer un límite de grosor endometrial sobre el cual sospecharemos patología sólo es válido en el escenario de pesquisa, pero toda paciente sintomática, es decir con sangramiento anómalo, debe ser estudiada en forma

adecuada sin importar el grosor endometrial ultrasonográfico.

Estos valores se basaron en pacientes no expuestas a Tamoxifeno sino que en mujeres post menopáusicas que recibieron estrógenos solamente, o estrógenos más progesterona o placebo por tres años. En cambio, en usuarias de Tamoxifeno, Kedar et al (11) sugirió que un grosor endometrial mayor o igual a 8 mm a una dosis de 20 mg/día tiene valor predictivo positivo de 100% para hiperplasia atípica o poliposis. Langer no encontró correlación entre anormalidades endometriales y edad, duración del tratamiento o niveles plasmáticos del Tamoxifeno o sus metabolitos (38). Por lo tanto, el grosor endometrial en usuarias de Tamoxifeno es mayor que en las no usuarias, ya que se encuentra artificialmente alterado por los cambios que se describen a continuación:

Cambios ultrasonográficos endometriales descritos por el uso del Tamoxifeno: Exacoustòs et al describieron 4 patrones ecográficos en usuarias de Tamoxifeno(12):

- a) Endometrio de textura homogénea con bordes regulares e integridad de la interfase endometrio-miometrio. Este patrón es el clásicamente descrito en toda paciente como normal.
- b) Endometrio ecogénico de bordes precisos pero con microquistes en su interior (diámetro máximo 5 mm). Este patrón es definido como tipo polipoideo (Figuras 1 y 2).
- c) Endometrio de ecotextura heterogénea con:
 - * bordes irregulares e integridad de la interfase endometrio-miometrio,
o
 - bordes irregulares con disrupción de la interfase
 - * endometriomiometrio. Este patrón es altamente sospechoso de malignidad.
- d) Endometrio atrófico sobre dilatación quística sub-endometrial que da el aspecto ecográfico de un endometrio patológico.



Figura 1
Corte longitudinal del útero. Endometrio tipo polipoideo según Exacoustos. Las flechas apuntan hacia los microquistes (<5 mm) en el espesor endometrial.



Figura 2
Reconstrucción tridimensional de la imagen anterior. Nótese la visualización de mayor cantidad de microquistes en el endometrio en comparación con la ecografía tradicional. Las flechas apuntan hacia algunas agrupaciones de microquistes.

También está descrita la presencia de una pequeña colección líquida intracavitaria. Esta colección líquida debe ser de menor grosor que el grosor de una de las capas endometriales para considerarse como benigno (39). Hay sin embargo, cierta discordancia en la literatura respecto al grosor endometrial determinado por Ultrasonografía y su correlación con patología endometrial. Este hecho se puede deber a: 1) la menor sensibilidad de la medición del grosor endometrial si es realizado por la vía abdominal en comparación a la vía vaginal: 2) la imprecisión de la medición del grosor endometrial por vía abdominal en pacientes post menopáusicas(40-42), y finalmente 3) la inexperiencia del operador. Estos son algunos de los factores responsables de la discordancia existente y de la sobreestimación del grosor endometrial. Pero, existen otros métodos complementarios que nos permiten caracterizar con mayor claridad el aspecto ultrasonográfico endometrial para seleccionar adecuadamente a las pacientes que realmente se beneficiarían de un estudio invasivo.

Doppler color pulsado

Dada la imprecisión de la medición del grosor endometrial por vía transvaginal, se han buscado otras alternativas para mejorar la precisión diagnóstica, no invasiva, en pacientes asintomáticas usuarias de Tamoxifeno, recurriendo al modo Doppler color pulsado. Se ha encontrado un aumento de flujo en las arterias uterinas similar al encontrado en las pacientes usuarias de estrógenos, pero sin significancia estadística (12,43,44). Entonces, hasta la fecha el aporte de la modalidad Doppler color pulsado permanece inconcluso.

Hidrosonografía

Esta es una técnica inicialmente descrita por Byeth et al (45) en 1989 destinada a obtener una precisa visualización de la cavidad uterina. Se instila suero fisiológico por vía trans-cervical que actúa como medio de contraste para distender ambas capas endometriales. Esta técnica es una herramienta útil para evaluar ciertas patologías del endometrio, particularmente en las lesiones protruyentes hacia la cavidad uterina en pacientes postmenopáusicas usuarias de Tamoxifeno en las cuales se diagnosticó engrosamiento endometrial mediante una ecografía transvaginal (44,46,47). También sirve para realzar la diferenciación entre pólipos endometriales de miomas submucosos y finalmente sirve para orientar al histeroscopista en caso de que este examen sea necesario.

La hidrosonografía efectuada por operadores con experiencia tiene 0% de falsos

negativos. Cuando se compara los resultados de la hidrosonografía informadas como patológica con el resultado de la histeroscopia quirúrgica y/o de anatomía patológica, la sensibilidad de la hidrosonografía es de 100%, especificidad de 0%, valor predictivo positivo de 95,5% y un valor predictivo negativo de 0%(48).

Histeroscopia

La histeroscopia es de gran utilidad para el estudio de patología endometrial, pero frecuentemente requiere de uso de pabellón y anestesia general, por lo tanto aumenta el costo y la morbilidad. La utilidad de la técnica radica en que bajo visualización directa se evalúa la totalidad de la cavidad uterina y se pueden obtener muestras de tejido en toda zona sospechosa. Es muy útil en el diagnóstico de pólipos. Sin embargo, los hallazgos histeroscópicos más habituales consisten en un endometrio atrófico, pálido, liso, pero a la vez hipervascular y con protuberancias.

Pesquisa

La pregunta importante que nos concierne como clínicos es: ¿se justifica emplear métodos de pesquisa en pacientes que usan Tamoxifeno? Gibson (25) en un interesante estudio comparó hallazgos patológicos endometriales en pacientes asintomáticas versus sintomáticas, encontrando una incidencia de pólipos de 9 y 15%, de hiperplasias de 0 y 2% y de cáncer endometrial de 0 y 11 % respectivamente. En un estudio semejante, Gerber (49) encontró 17 versus 25% de pólipos, 7 versus 20% de hiperplasias y 2 versus 10% de cáncer endometrial. Hubo 4 perforaciones uterinas en pacientes asintomáticas.

Basados en la revisión de la literatura nosotros sugerimos que toda paciente sintomática usuaria de Tamoxifeno sea estudiada con histeroscopia y biopsia endometrial dirigida. En el caso que la paciente sea asintomática sugerimos un control anual con ecografía transvaginal ya que además de evaluar el endometrio podemos detectar patología ovárica y observar anualmente en el caso que el grosor endometrial sea menor de 8 mm. En el caso que la medición del grosor endometrial sea mayor de 8 mm (44,50,51) sugerimos realizar una hidrosonografía (12,44,48) para precisar con claridad la interfase endometrio-miometrio y así evitamos error en la medición del grosor endometrial, evitando una histeroscopia quirúrgica en un gran porcentaje de pacientes. En caso de tener un grosor endometrial mayor a 8 mm en la hidrosonografía sugerimos realizar una evaluación endometrial histológica y según resultados enviar al especialista.

Conclusiones

- * La mayoría de las pacientes expuestas a Tamoxifeno presentan cambios atróficos del endometrio.
- * Pese a lo anterior, hay un aumento significativo en el desarrollo de pólipos, hiperplasias y adenocarcinoma de endometrio (RR 3).
- * Los métodos de pesquisa de dichas patologías son limitados en su eficacia y frecuentemente llevan a procedimientos innecesarios.
- * En pacientes con cáncer de mama, el beneficio aportado por esta droga supera los riesgos de patología endometrial.
- * En su uso como quimiopreventivo de cáncer de mama es imperativo determinar si efectivamente el beneficio supera los riesgos.
- * La relación dosis-patología endometrial no está bien definida.
- * En quimiopreención, determinar la duración de la terapia adquiere especial relevancia.
- * El uso de progestágenos asociados, principalmente para obviar hiperplasias, no está definido.

Recomendaciones del American College of Obstetricians and Gynecologist (52)

Dichas recomendaciones son las siguientes:

1. Las mujeres tomando Tamoxifeno deben ser seguidas cuidadosamente con respecto a síntomas sugerentes de hiperplasias o cáncer y deben tener un examen ginecológico anual.
2. Deben ser instruidas respecto a riesgos endometriales y acudir si ocurren síntomas.
3. Cualquier síntoma relevante debe ser investigado.
4. Debido a que los tests de pesquisa no han sido efectivos en detectar cáncer de endometrio en forma precoz y pueden conducir a pruebas diagnósticas costosas e invasivas, no son recomendados.
5. El uso del Tamoxifeno debe limitarse a 5 años, ya que no hay beneficio probado con un uso más prolongado.
6. Si se diagnostica hiperplasia endometrial atípica, se debe tratar como corresponde, y el uso del Tamoxifeno debe re-evaluarse. Si el Tamoxifeno ha de continuarse, se debería dar consideración a la histerectomía.

Pese a las recomendaciones del ACOG nuestra sugerencia es que toda paciente con cáncer de mama debe ser considerada de alto riesgo para contraer cáncer de ovario, por lo tanto se podría beneficiar de una ecografía anual para este propósito lo cual nos brinda la posibilidad de evaluar el endometrio.

Referencias

1. Jordan V. *Current approved uses and recommendations of tamoxifen in the United States*. In: Jordan V, ed *Tamoxifen for the Treatment and Prevention of Breast Cancer*. Melville, NY.: PRR, Inc. 1999.
2. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. *Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors*. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529-42.
3. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. *Tamoxifen for the 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.
4. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. *Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial*. *Lancet* 1998; 352: 98-101.
5. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. *Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomised women*. *Lancet* 1998; 352: 93-7.
6. Goldfien A, Chapt 39: *The Gonadal Hormone & Inhibitors*. In: Katzung B. ed. *Basic & Clinical Pharmacology*, 6° edition, Appleton & Lange. USA, 1995: 624.
7. *Hormone biosynthesis, metabolism and mechanism of action* In: Speroff L, Glass R, Kase N (eds). *Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility* 6°edition. USA 1999: 31-105.
8. *The Breast* In: Speroff L, Glass R, Kase N *Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility* 6° edition, USA 1999: 595-641.
9. Baker V, Leitmal D, Jaffe R. *Selective estrogen receptor modulators in reproductive*

medicine and biology. *Obstetrical & Gynecological Survey* July 2000; 55 (7), Supplement 2: s22-s47.

10. Schwartz LB, Rutkowski N, Horan C, Natchtigall LE, Snyder J, Goldstein SR. Use of transvaginal ultrasonography to monitor the effects of tamoxifen on uterine leiomyoma size and ovarian cyst formation. *J Ultrasound Med* 1998; 17: 699-703.

11. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994; 43: 1318-21.

12. Exacoustòs C, Zupi E, Cangì 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 Obstet Gynecol* 1995; 6: 435-42.

13. Perot N, Guyot B, Antoine M, Usan S. The effects of tamoxifen on the endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 83-4.

14. Lahti E, Vuopala S, Kauppila A, et al. Maturation of vaginal and endometrial epithelium in postmenopausal breast cancer patients receiving long term tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 474-14.

15. Boccardon F, Bruzzi L, Rubagotti A, et al. Estrogen-like action of tamoxifen on vaginal epithelium in breast cancer patients. *Oncology* 1981; 38: 281-5.

16. Jordan V, FritZ N, Tormey D. Endocrine effects of adjuvant chemotherapy and longterm tamoxifen administration on node positive patients with breast cancer: *Cancer Research* 1987; 47: 624-30.

17. Mourits MJE, DeVries EGE, Willernse, et al. Ovarian cysts in women receiving tamoxifen for breast cancel. *Br J Cancel* 1999; 79: 1761-64.

18. Satyaswaroop PG, Zaino RJ, Mortel R. Estrogen-like effects of tamoxifen on human endometrial carcinoma transplanted into nude mice. *Cancel Res* 1984; 44: 4006-10.

19. Gottardis MM, Robinson SP, Satyaswaroop PG, et al. Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. *Cancer Res* 1988; 48: 812-15.

20. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, et al. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2050-54.

21. Stefani DS, Borghetti K, Caleffi M, et al. A proposal to evaluate endometrial thickness as an agonist effect of Tamoxifen in breast cancer patients *Proceedings of ASCO 2007*: 20:Abstract 1850.

22. Bertelli G, Valenzano M, Del Mastro L, et al. Endometrial abnormalities in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen persist after treatment completion. *Proceedings of ASCO 2001*: 20: Abstract 142.

23. Gal D, Kopel S, Bashevkin M, et al. Oncologic potential of tamoxifen on endometria of postmenopausal women with breast cancer: Preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 120-3.

24. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, et al. Endometrial changes in postmenopausal breast

cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 660-4.

25. Gibson LE, Barakat RR, Venkatraman ES, et al. Endometrial pathology at dilatation and curettage in breast cancer patients: Comparison of tamoxifen users and nonusers. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 35-8.

26. 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.

27. Ismail S. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathol* 1994; 47: 827-33.

28. Neven P, de Muylder X, van Belle Y, et al. Longitudinal hysteroscopy follow up during tamoxifen treatment. *Lancet* 1998; 351: 36.

29. Cohen I, Bernheime, Azaria R, et al. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 136-41.

30. Fornander T, Cedermark B, Mattsson A, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 1: 117-20.

31. 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.

32. Bergman L, Beelen ML, Gallee 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; 9: 881-7.

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

34. Barakat RR, Wong G, Curtis JP, et al. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histological features. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 164-8.

35. Fornander T, Hellstrom A-C, 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: 1855-993.

36. Von Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh J, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer: *Lancet* 1994; 343: 448-52.

37. Koss L, Schreiber K, Oberlander S, Moussouris H, Lesser M. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 1-11.

38. Langer R, Pierce J, O'Hanlan K, et al. For the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *N Engl J Med* 1997; 337(25): 1792-8.

39. Kurjak A, Shalan H, Sosic A, et al. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: evaluation by transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 196: 1596-603.

40. Nasri MN, Shepard JH, Setechell ME, et al. The role of vaginal scan in measurement

of endometrial thickness before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 470.

41. Granberg S, Wikland M, Karlson B, et al. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 47.

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

43. Tepper R, Cohen I, Altaras M, et al. Doppler flow evaluation of pathologic endometrial conditions in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *J Clin Ultrasound* 1995; 13: 635-40.

44. Cohen I, Yoram B, Tepper R. The role of ultrasound in the detection of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53 (7): 429-38.

45. Byeth Y, Belleer U, Yarkoni S. A simple technique for visualization of the uterine cavity and its pathology during ultrasound scanning. *Is J Med Sci* 1982; 18: 817.

46. Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, et al. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 774: 1327.

47. Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 447.

48. Cohen I, Beyth Y, Altaras MM, et al. Value of sonohysterography in asymptomatic, postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 386.

49. 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(20): 3464-70.

50. Lin MC, Gosik BB, Wolf SI, et al. Endometrial thickness after menopause: effect of hormone replacement. *Radiol* 1991; 180:427-32.

51. Powles TJ, Bourne T, Athanasiou S, et al. The effects of norethisterone on endometrial abnormalities identified by transvaginal ultrasound screening of healthy post-menopausal women on tamoxifen or placebo. *Br J Cancer* 1998; 78(2): 272-5.

52. Tamoxifen and endometrial cancer. ACOG Committee opinion N. 232. *Obstet Gynecol* April 2000; 95(4).