

E. Tello,  
P. Valenzuela,  
J.A. Solano,  
L. Medina,  
S. Mateos,  
E. Álvarez

# Seguimiento de las mujeres postmenopáusicas asintomáticas tratadas con tamoxifeno en el cáncer de mama

## Follow-up in asymptomatic postmenopausal women treated with tamoxifen for breast cancer

### SUMMARY

*Tamoxifen therapy is used in postmenopausal breast cancer patients. The benefits of this treatment have been widely demonstrated, although it is also associated with an increased risk of endometrial pathology. This has stimulated the use of different screening methods, such as transvaginal ultrasonography, hysterosonography, hysteroscopy and endometrial biopsy to determinate endometrial thickness. Different studies have demonstrated that an increased risk of endometrial pathology exists in women receiving tamoxifen. Therefore, this has led to increase in the costs, in the morbidity and, not less important, increased anxiety in patients taking tamoxifen, in spite of the fact that these studies, do not clearly demonstrate a decrease in the mortality due to endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients taking tamoxifen.*

Servicio de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

### Palabras clave:

*Tamoxifeno. Endometrio. Ultrasonografía transvaginal. Histerosonografía. Histeroscopia. Biopsia.*

Correspondencia:  
Dra. E. Tello Jiménez  
Dr. Esquerdo, 203, 6º A.  
28007 Madrid.

### Key words:

*Tamoxifen. Endometrium. Transvaginal ultrasonography. Hysterosonography. Hysteroscopy. Biopsy.*

## INTRODUCCIÓN

El tamoxifeno (TMX) es un antiestrógeno no esteroideo utilizado como tratamiento en las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama y receptores estrogénicos positivos. La dosis utilizada normalmente es de 20mg/día, durante un tiempo mínimo de 2 años, siendo lo habitual 5 años. Está demostrado que mejora la supervivencia libre de recidivas, al igual que la supervivencia global de las mujeres con cáncer de mama y reduce el riesgo de padecimiento de cáncer en la mama contralateral.

## TAMOXIFENO Y ENDOMETRIO

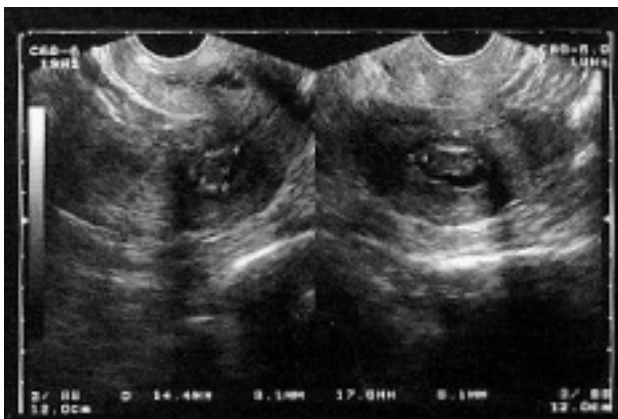
Sin embargo, el TMX, también tiene un efecto como agonista estrogénico parcial sobre algunos tejidos, como el endometrio, favoreciendo la proliferación endometrial y, secundariamente, la aparición de pólipos, hiperplasia y cáncer<sup>1,2</sup>. Según el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) el incremento anual de riesgo de padecer cáncer endometrial en mujeres tratadas con TMX es del 2 por 1000<sup>3</sup>. Esta última asociación de TMX y cáncer endometrial ha lle-

vado a la realización de múltiples estudios, como nos comenta A. Cano et al<sup>4</sup>, con resultados poco concluyentes en general debido a la existencia en muchos de ellos de sesgos de selección, de información, etc. Parece claro que la relación existe, aunque no se llega a confirmar que el riesgo de padecer cáncer endometrial aumenta en función del tiempo de uso del tamoxifeno.

Existe una gran discusión sobre el seguimiento que se debe realizar en mujeres postmenopáusicas asintomáticas tratadas con TMX y hemos creído oportuno hacer una revisión sobre las distintas pautas utilizadas en los últimos años.



**Fig. 1.** Alteración sonolucen-te y quística de endometrio producida por tamoxifeno.



**Fig. 2.** Pólipo endometrial visto por histerosonografía.

## MONITORIZACIÓN ECOGRÁFICA DEL ENDOMETRIO

Hasta ahora la monitorización de estas mujeres se ha realizado, en general, mediante ultrasonografía transvaginal (UTV). Está universalmente aceptado que en una mujer postmenopausica normal el grosor endometrial ecográfico es menor de 5 mm<sup>2,5,6</sup>. El TMX produce imágenes ecográficas muy variables, desde un engrosamiento endometrial típico, hasta imágenes hiperecogénicas, heterogéneas y, lo más característico, una alteración sonolucen-te y quística (fig. 1) descrita por Goldstein et al<sup>5</sup>. Estas imágenes quísticas ecográficas han obligado, en muchas ocasiones, a realizar estudios histológicos, comprobándose que existe una discrepancia entre la imagen ecográfica y la anatomía patológica, que podría atribuirse al edema subendometrial causado por el TMX<sup>7</sup>. Distintos estudios demostraron la existencia de este aumento del grosor endometrial<sup>1,2,4,8</sup>. El punto de corte ecográfico, para considerar anormal el grosor endometrial en una mujer que toma TMX, oscila entre 5-10 mm, siendo por encima de 8 mm lo más aceptado. La existencia de un endometrio de mayor grosor en la ecografía ha conllevado la realización de pruebas complementarias como la histeroscopia y la biopsia, lo que ha complicado y encarecido el control de estas mujeres. Las sonolucencias descritas por Goldstein et al han obligado a la realización de múltiples biopsias, siendo el diagnóstico final casi siempre de endometrio atrófico. Otros autores han confirmado, posteriormente, este resultado<sup>9,10</sup>. La conclusión a la que han llegado es que la ecografía transvaginal es un método de diagnóstico de valor limitado para detectar alteraciones endometriales sugestivas de cáncer de endometrio en mujeres tratadas con TMX, ya que se tiende a sobrestimar dichas imágenes dando lugar a muchos falsos positivos.

## HISTEROSONOGRAFÍA

A consecuencia de lo anteriormente expuesto, se comenzó a utilizar otra prueba, la histerosonografía (HSG). Esta técnica consiste en la introducción de una pequeña cantidad de suero fisiológico en el interior de la cavidad uterina con la posterior visualización de ésta mediante ecografía transvaginal (fig. 2). Es un método bien tolerado por las pacientes. Sus principales complicaciones consisten en no poder realizar la prueba por estenosis cervical o la no posibilidad de distender la cavidad porque el líquido refluye. La HSG ha permitido descubrir que las imágenes heterogéneas y complejas visualizadas en

la UTV correspondían con pequeñas sonolucencias subendometriales en el miometrio adyacente. Cohen et al realizaron HSG en 68 mujeres postmenopáusicas asintomáticas con cáncer de mama tratadas con TMX, que en la UTV presentaban un grosor endometrial mayor de 8 mm. De éstas 46 (67,6%) no tenían patología endometrial en la HSG, hecho que posteriormente fue confirmado en todos los casos con la histeroscopia, es decir, no existió ningún caso de falso negativo. Sólo hubo un caso de falso positivo<sup>11</sup>.

Timmerman et al realizaron un estudio con objeto de comparar la eficacia de la UTV y la HSG frente a la histeroscopia a la hora de detectar patología endometrial en 53 mujeres asintomáticas con cáncer de mama tratadas con TMX. Los resultados fueron los siguientes: la UTV presentaba una sensibilidad del 92%, con un 20% de falsos positivos (FP) y un valor predictivo positivo (VPP) del 83%; la HSG tenía una sensibilidad del 85% con ningún FP y un VPP del 100%. Concluye, por lo tanto, que la HSG puede ser un buen método de monitorización para estas mujeres, dejando la histeroscopia para aquellos casos en los que existan dudas<sup>12</sup>.

Los distintos estudios revisados<sup>11-15</sup> demuestran que la HSG es una prueba de diagnóstico sensible y, sobre todo, más específica que la UTV para la detección de patología endometrial, ya que evita el error diagnóstico asociado a una imagen ecográfica abigarrada, subendometrial. Además, debido a su bajo coste e inocuidad, reduce el número de histeroscopias y biopsias.

## DOPPLER COLOR

También se ha intentado utilizar el Doppler color para disminuir las limitaciones que presenta la ecografía. Kedar et al hicieron un estudio comparando el índice de pulsatilidad (IP) y el índice de resistencia (IR) de la arteria uterina en 50 mujeres sanas y 61 mujeres tratadas con TMX, observando que tanto el IR como el IP era discretamente inferior en mujeres tratadas con TMX que en el grupo control. Sin embargo, al final de su estudio se determinó que la utilización del Doppler color en el diagnóstico de lesiones endometriales no era concluyente<sup>16</sup>. Un trabajo realizado por Cohen et al en 39 pacientes postmenopáusicas asintomáticas, que tomaban TMX, reveló que no existen patrones específicos a nivel de IP de la arteria uterina que permita diagnosticar alteraciones endometriales específicas<sup>17</sup>. En otros estudios revisados<sup>11</sup> se llegan a las mismas conclusiones, por lo que no parece que el

Doppler color ayude en el seguimiento de las pacientes tratadas con TMX.

## BIOPSIA DE ENDOMETRIO E HISTEROSCOPIA

En cuanto a los resultados histológicos de las biopsias endometriales realizadas en mujeres con cáncer de mama tratadas con TMX, hemos comprobado que efectivamente se produce una proliferación endometrial y, secundariamente, un aumento de patología. Cohen et al<sup>18</sup> estudiaron a 72 mujeres asintomáticas en tratamiento con TMX, de las cuales 71 tuvieron un grosor endometrial ecográfico mayor de 5 mm. De éstas, 50 (69,4%) presentaron una biopsia con muestra insuficiente para el diagnóstico, 17 (23,6%) un endometrio proliferativo normal, 3 (4,2%) pólipos endometriales, 1 (1,4%) hiperplasia endometrial y 1 (1,4%) carcinoma endometrial. Gerber et al<sup>18</sup> estudiaron a 247 mujeres tratadas con TMX, aquellas mujeres que presentaban un grosor endometrial mayor de 10 mm o sangrado vaginal anormal, fueron sometidas a histeroscopia y biopsia. Dentro de las mujeres asintomáticas en 52 se realizó histeroscopia y biopsia con los siguientes resultados: 38 pacientes (73,1%) tuvieron un endometrio atrófico, 9 (17%) pólipos, 4 (8%) hiperplasia, 1 (2%) cáncer endometrial. Entre las 20 mujeres con sangrado vaginal anormal el estudio histológico fue de 5 pacientes con atrofia, 5 pólipos endometriales, 4 con hiperplasias y 2 carcinomas endometriales. Schwartz et al<sup>6</sup> hicieron un seguimiento a 44 pacientes asintomáticas tratadas con TMX, de las cuales 26 (59%) presentaron un endometrio atrófico, 12 (17%) pólipos, 4 (9%) proliferación y/o hiperplasia y 2 (4%) carcinoma.

## DISCUSIÓN

El TMX es un medicamento utilizado en pacientes con cáncer de mama cuyos beneficios ya han sido demostrados, sin embargo no está exento de efectos secundarios, siendo el más preocupante de ellos, el carcinoma de endometrio.

La UTV es un método no invasivo empleado para monitorizar el grosor endometrial de estas mujeres; pero debido al efecto de estimulación sobre el mismo del TMX, aparecen imágenes ecográficas abigarradas y heterogéneas que la UTV tiende a sobrestimar, siendo elevado el número de falsos positivos. La HSG es una prueba sencilla y bien tolerada que permite diferenciar las alteraciones subendometriales originadas por el TMX y

disminuye la incidencia de falsos positivos. Sin embargo, siguen siendo ampliamente utilizados, en el seguimiento de estas pacientes, métodos más agresivos y de mayor morbilidad y coste como la biopsia y la histeroscopia.

El resultado histológico más frecuente en la biopsia endometrial de mujeres con cáncer de mama tratadas con TMX es la atrofia. Los cánceres detectados suelen encontrarse en estadios precoces y estar bien diferenciados<sup>13,19</sup>. El carcinoma, generalmente, se diagnostica en fases iniciales gracias a un síntoma alarmante para las pacientes postmenopáusicas como es el sangrado vaginal, por lo que la mortalidad por esta patología sigue siendo baja<sup>13,19,20</sup>.

Tras esta revisión bibliográfica nos preguntamos, al igual que otros autores<sup>19-23</sup>, si es realmente necesario la monitorización del grosor endometrial ecográfico de mujeres con cáncer de mama en tratamiento con TMX. Estas pacientes constituyen un grupo, que por sus antecedentes y por su medicación, tienen más riesgo de padecer cáncer endometrial, pero el diagnóstico sigue siendo precoz, y la mortalidad baja. Hasta ahora no existen estudios que demuestren que la monitorización del grosor endometrial de estas mujeres disminuya el índice de mortalidad, pero lo que sí está demostrado es que la morbilidad por las pruebas a las que se someten es mayor y que el coste que conllevan es elevado. Por último, debemos pensar en la ansiedad a la que sometemos a estas pacientes que no es despreciable.

## RESUMEN

El tamoxifeno es un fármaco utilizado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama. Sus beneficios en estas pacientes está ampliamente demostrado; sin embargo, tiene efectos secundarios, siendo el más preocupante el aumento de la patología endometrial. Debido a esto se han utilizado diferentes pruebas diagnósticas para la monitorización del grosor endometrial de estas mujeres como la ultrasonografía transvaginal, la histerosonografía, la histeroscopia y la biopsia endometrial, habiéndose demostrado en los distintos estudios revisados que efectivamente existe un incremento de patología endometrial. Todo esto ha llevado a un incremento del coste, de la morbilidad y, no menos importante, de la ansiedad de las pacientes, sin que ningún trabajo demuestre claramente que la vigilancia endometrial disminuye la mortalidad secundaria a carcinoma de endometrio en mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993;81:660-4.
2. Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, Cordoba M, Gilboa S, Altaras MM, et al. Endometrial changes with tamoxifen: Comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1994;52:185-90.
3. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL. 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.
4. Cano A, Abad de Velasco L. Tamoxifeno y endometrio. *Gin Obst* 2000;1:168-75.
5. Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:447-51.
6. Schwartz LB, Snyder J, Horan C, Porges RF, Nachtigall LE, Goldstein SR. The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the evaluation of asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:48-53.
7. Bornstein J, Auslander R, Pascal B, Gutterman E, Isakov D, Abramovici H. Diagnostic pitfalls of ultrasonographic uterine screening in women treated with tamoxifen. *J Reprod Med* 1994;39:674-8.
8. Fleisher AC, Kalemeris GC, Machin JE, Entman SS, James AE Jr. Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1986;5:445-52.
9. Hulka CA, Hall DA. Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer: Sonographic and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1993;160:809-12.
10. Anteby EY, Yagel S, Hochner-Celnikier D. Unusual ultrasonographic appearance of uterus in postmenopausal patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:717-8.
11. Cohen I, Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, Zalel Y, Saphira J, et al. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1997;64:386-91.
12. Timmerman D, Deprest J, Bourne T, Van den Berghe I, Collins WP, Vergote I. A randomized trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:62-70.
13. Elhelw B, Ghorab MNM, Farrag SH. Saline sonohysterography for monitoring asymptomatic postmenopausal breast cancer patients taking tamoxifen. *Gynecol Obstet* 1999;67:81-6.
14. Bertelli G, Valenzano M, Costantini S, Rissone R, Angiolini C, Signorini A, et al. Limited value of sonohysterography for endometrial screening in asymptomatic, postmenopausal patients treated with tamoxifen. *Gynecol Obstet* 2000;78:275-7.

15. Cohen I, Beyth Y, 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;53:429-38.
16. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DC, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343:1318-21.
17. Tepper R, Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Cordoba M, Dror Y, et al. Doppler flow evaluation of pathologic endometrial conditions in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *J Ultrasound Med* 1994;13:635-40.
18. Cohen I, Rosen DJ, Tepper R, Cordoba M, Shapira Y, Altaras MM, et al. Ultrasonographic evaluation of the endometrium with correlation to endometrial sampling in postmenopausal patients treated with tamoxifen. *J Ultrasound Med* 1993;5:275-80.
19. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Makovitzky J, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: A prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000;18:3464-70.
20. Runowicz CD. Gynecologic surveillance of women on tamoxifen: First do no harm. *J Clin Oncol* 2000;18:3457-8.
21. Barakat RR. Screening for endometrial cancer in the patient receiving tamoxifen for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1967-8.
22. Gershenson DM. Cribado de la enfermedad endometrial en las usuarias de tamoxifeno. *Ob/Gyn Clin Alert* 2001;1:47-8.
23. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, Saigo PE, Venkatraman E, Hudis C, et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: A prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000;18:3459-63.