

## TAMOXIFENO Y AFECCIONES ENDOMETRIALES EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

DELIA B. DALBERT<sup>1</sup>, MARGARITA M. RODRÍGUEZ DE LA PEÑA<sup>1</sup>, ALICIA FIGUEREDO<sup>1</sup>, JUAN MURAL<sup>1</sup>, OFELIA BARTT<sup>1</sup>, RAMIRO SUBIELA<sup>1</sup>, CARLOS ROSSI<sup>1</sup>, GRACIELA BAZÁN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología, <sup>2</sup>Servicio Anatomía Patológica, Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Buenos Aires

**Resumen** Los objetivos fueron evaluar la prevalencia de afecciones endometriales en pacientes tratadas con tamoxifeno (TAM) y analizar los aspectos epidemiológicos, ecográficos, histeroscópicos e histopatológicos. Desde enero de 1999 a diciembre 2008 se estudiaron 152 pacientes con cáncer de mama tratadas con TAM (20 mg/día), sintomáticas (con sangrado) o asintomáticas, pre y postmenopáusicas, incluidas en forma consecutiva. El diseño fue prospectivo y observacional. Los métodos diagnósticos usados fueron ecografía transvaginal, histeroscopia y biopsia. Las pacientes fueron seguidas durante 5 años con ecografía cada 12 meses e histeroscopia con biopsia en casos que lo justificaran. Edad: 62.76 ± 10.24 años y tiempo de tratamiento: 36.2 ± 19.9 meses. El adenocarcinoma se observó en 3/87 (3.45%) pacientes con factores de riesgo y en 1/65 (1.54%) sin ellos (RA: 1.91, IC 95% 1.88 a 1.94). Las afecciones benignas se hallaron en 148 pacientes (97.37% y los adenocarcinomas en 4 (2.63%), 1 en un pólipo de aspecto benigno. Los 4 se observaron en mujeres postmenopáusicas (2 asintomáticas) con grosor endometrial igual o mayor a 16 mm. El riesgo de cáncer fue significativamente mayor en sintomáticas (2.36 *versus* 0.42 en asintomáticas). Tres adenocarcinomas se detectaron entre 24 y 48 meses del tratamiento. Recomendamos un seguimiento con ecografía transvaginal de las pacientes asintomáticas, resección de los pólipos evaluando factores de riesgo y tiempo de exposición, en especial luego de los 24 meses. Consideramos aceptable un *cut-off* ≥ 10 mm en el grosor del endometrio en postmenopáusicas asintomáticas para realizar histeroscopia y biopsia.

**Palabras clave:** cáncer de mama, tamoxifeno, afección endometrial

**Abstract** *Tamoxifen and endometrial disease in patients with breast cancer.* The objectives were to evaluate prevalence of endometrial disease in patients treated with tamoxifen (TAM) and analyze the epidemiological, sonographic, hysteroscopic and histopathological findings. From January 1999 to December 2008, 152 breast cancer patients treated with TAM (20 mg/day), symptomatic (with bleeding) or asymptomatic, pre- and postmenopausal, were included consecutively in a prospective and observational follow-up study. Diagnostic methods were (TV) transvaginal ultrasound, hysteroscopy and curettage biopsy. TV ultrasound was performed every 12 months for 12 to 60 months. The patients' age were 62.76 years ± 10.24 the TAM-time: 36.24 ± 19.9. Adenocarcinoma was observed in 3/87 patients (3.45%) with risk factors and in 1/65 (1.54%) without them (RA 1.91, IC 95% 1.88-1.94). We found benign disease in 148 patients (97.37%) and adenocarcinomas in 4 (2.63%), one within a polyp. The 4 adenocarcinomas were detected in postmenopausal women (2 asymptomatic) with endometrial thicknesses equal or greater than 16 mm. The cancer risk was significantly increased in symptomatic (2.36 *versus* 0.42 in asymptomatic). Three adenocarcinomas were observed between 24 and 48 months of treatment. In conclusion, we suggest an adequate transvaginal ultrasound monitoring of asymptomatic patients treated with TAM, with removal of polyps, because atypia can be present hidden within, considerin risk factors and exposure time. We suggest as an acceptable cut-off ≥ 10 mm in asymptomatic postmenopausal patients.

**Key words:** breast cancer, tamoxifen, endometrial disease

El tamoxifeno (TAM) es un derivado no esteroideo que actúa como un modulador selectivo del receptor estrogénico y que ha demostrado gran efectividad en la reducción de las recidivas y recurrencias del cáncer de mama, a través de su acción como antagonista. Es la droga adyuvante de elección en el tratamiento endocrino

del cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. Su acción agonista tiene efectos beneficiosos sobre el epitelio vaginal, el hueso y es cardioprotector; en tanto que su efecto sobre el endometrio aumenta el riesgo de patología maligna<sup>1</sup>.

El TAM origina cambios edematosos del miometrio sub-endometrial que se expresan en la ecografía transvaginal como un engrosamiento de aspecto quístico y regular, que no permite predecir a través de la imagen ecográfica la presencia o no de enfermedad endometrial<sup>2-5</sup>.

Por otro lado, la relación TAM – cáncer de endometrio es sumamente compleja, y aunque el cáncer de mama y

Recibido: 28-V-2012

Aceptado: 10-XII-2012

**Dirección postal:** Dra. Delia B. Dalbert, Mayor P. Castelli 834, 1706 Villa Sarmiento, Buenos Aires, Argentina  
 Fax: (54-11) 4654-7564 e-mail: dbdalbert@yahoo.com.ar

el de endometrio comparten múltiples factores de riesgo, el TAM es el responsable de los efectos sobre el útero ya que se asocia con un incremento de la patología endometrial; de allí la importancia de realizar un seguimiento adecuado e identificar las pacientes de mayor riesgo a desarrollar cambios preneoplásicos y neoplásicos del endometrio<sup>1, 6-10</sup>.

El TAM, utilizado como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama ha generado controversias con respecto al desarrollo de cáncer de endometrio. Katsuyoski y col., en un estudio realizado con 825 pacientes tratadas con TAM, no hallaron un incremento de la incidencia del cáncer de endometrio, en pacientes con controles anuales<sup>11</sup>. Rosa y col. informaron un riesgo bajo<sup>12</sup>; en tanto que otros grupos como la *International Agency for Research on Cancer* (1996) concluyen que existe evidencia suficiente que avala un incremento del riesgo<sup>11</sup>.

Algunos autores sugieren tipos histológicos de cáncer de endometrio más agresivos y de peor pronóstico en pacientes con cáncer de mama y tratamiento prolongado con TAM<sup>1, 13, 14, 15-18</sup>, en tanto que otros observaron lo contrario<sup>11, 19, 20</sup>.

Los objetivos fueron evaluar la incidencia de afecciones del endometrio en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno y analizar los aspectos epidemiológicos, ecográficos, histeroscópicos e histopatológicos.

## Materiales y métodos

Entre enero de 1999 y diciembre 2008, se estudiaron en forma prospectiva, en el Servicio de Ginecología del Hospital Nacional Prof. Dr. A. Posadas, un grupo de pacientes con cáncer de mama, en forma consecutiva, tratadas con tamoxifeno, 20 mg por día. Diseño: estudio de seguimiento prospectivo y observacional. Unidad de estudio: mujeres pre y postmenopáusicas, sintomáticas y asintomáticas con cáncer de mama y tratamiento con tamoxifeno que no hubieran recibido terapia de reemplazo hormonal con estrógenos. Como factores de riesgo relacionados con el desarrollo del cáncer de endometrio se registraron los siguientes: edad, menopausia, obesidad, hipertensión, diabetes, infertilidad y su asociación. Se realizaron ecografía transvaginal (TV), histeroscopia diagnóstica y operatoria con biopsia fraccionada de endometrio y endocervix en las pacientes sintomáticas o con hallazgos ecográficos anormales. Se aplicaron los criterios diagnósticos según la clasificación de la Sociedad Argentina de Histeroscopia (SAMDHI)<sup>21</sup>. Se consideró anormal un grosor endometrial igual o mayor a 5 mm en pacientes postmenopáusicas y en premenopáusicas hasta 8 mm en fase folicular y hasta 12 mm en fase lútea. Para el análisis estadístico se emplearon: test de chi cuadrado, el exacto de Fisher y el test de proporciones; el valor de significación estadística se estableció en 5% ( $P \leq 0.05$ ).

Definiciones: - sintomáticas: pacientes con metrorragia o sangrado uterino anormal - postmenopausia: pasado un año luego del cese del ciclo menstrual. Se realizó un seguimiento de 5 años con ecografía TV e histeroscopia diagnóstica, quirúrgica y biopsia en pacientes con sangrado uterino anormal o engrosamiento endometrial irregular durante el tratamiento.

Las diferentes afecciones endometriales observadas se relacionaron con los factores de riesgo, el estado pre y

postmenopáusico, la presencia de sangrado uterino anormal, el grosor endometrial (en sintomáticas y asintomáticas) y el tiempo de tratamiento con TAM. Finalmente, los hallazgos de nuestro grupo de estudio se compararon con los datos de la bibliografía, con la finalidad de conocer si el riesgo de cáncer de endometrio está incrementado en las pacientes tratadas con TAM y qué factores podrían ser relevantes en su desarrollo.

## Resultados

Se incluyeron 152 pacientes. La edad promedio fue de  $62.76 \pm 10.24$  (rango: 38-87; IC 95%: 61.14-64.38). La edad media de la menopausia  $43.84 \pm 6.4$  años (38 - 58). Eran postmenopáusicas 136 (89%) y asintomáticas (sin metrorragia) 119 (78.29%). La duración del tratamiento fue de  $36.24 \pm 19.9$  meses (6-60; IC 95%: 33.09 a 39.30). Al ingresar al estudio los factores de riesgo para cáncer endometrial se observaron en 87/152 pacientes (57.24%): obesidad 17 (11.18%), hipertensión 14 (9.21%), diabetes 5 (3.29%), infertilidad 7 (4.61%) y factores asociados o mixtos 44 (28.95%).

Sobre un total de 196 ecografías-TV realizadas durante el seguimiento, el grosor endometrial fue mayor de 8 mm en 166 (85%) pacientes.

Los pólipos se observaron en 49/136 pacientes postmenopáusicas *versus* 4/16 en la premenopausia (1.44 veces más); las hiperplasias simples (sin atipia) fueron más frecuentes en la premenopausia (3.6 veces más) y los 4 adenocarcinomas se hallaron solo en la postmenopausia, 2 de ellos en mujeres asintomáticas. Las diferencias no fueron significativas.

Los factores de riesgo se comprobaron en 87 pacientes (57.24%). De ellas, en 84 (96.55%) se detectaron afecciones benignas: en 48 (57.14%) endometrios normales y atróficos, en 30 (35.71%) pólipos, en 6 (7.14%) hiperplasias simples y adenocarcinomas en 3/87 (3.45%); en tanto que en las 65 sin factores de riesgo (42.76%) se hallaron endometrios normales y atróficos en 40 (61.54%), pólipos en 21 (32.31%), hiperplasias simples en 4 (6.15%) y adenocarcinomas en 1(1.54%). Para el adenocarcinoma el riesgo atribuible fue 1.91 (IC 95% 1.88 a 1.94).

Los pólipos, hiperplasias simples y adenocarcinomas se observaron en el 66.67% (22/33) de las pacientes sintomáticas y en el 37.81% (45/119) de las asintomáticas ( $p < 0.002$ ). El adenocarcinoma se presentó con una frecuencia 3.7 veces mayor en las sintomáticas que en las asintomáticas. El riesgo fue 3.77 (IC 95%, 2.67 a 4.87) en las sintomáticas y 0.26 (IC 95%, 0.18 a 0.34) en las asintomáticas. En este grupo, 1 de 2 adenocarcinomas se halló en el seno de un pólipo de aspecto histeroscópico benigno: 1/54 (1.85%) (Tabla 1, Figs. 1 y 2).

En grosores endometriales menores a 16 mm, solo se hallaron afecciones benignas; en tanto que en grosores iguales o mayores a 16 mm se halló menor proporción de endometrios normales y atróficos ( $p < 0.01$ ), mayor

TABLA 1.— Afecciones endometriales en relación con la presencia o no de sangrado vaginal anormal

Afecciones del endometrio	Total pac.		Sintomáticas (con sangrado)		Asintomáticas (sin sangrado)		p
	n°	(%)	n°	(%)	n°	(%)	
Normales y atróficos	85	(55.92)	11	(33.33)	74	(61.66)	0.002
Pólipos	53	(34.87)	14	(42.42)	39	(32.5)	0.15
HPS	10	(6.58)	6	(18.18)	4	(3.2)	0.012
ADCA	4	(2.63)	2	(6.06)	2*	(1.68)	0.08
Total	152	(100)	33	(100)	119	(100)	

HPS: hiperplasia simple sin atipia, ADCA: adenocarcinoma, pac: pacientes  
\*1 ADCA en el seno de un pólipo



Fig. 1.— Microfotografía 50 X-H-E. Paciente con 24 meses de TAM. (abajo y a la izquierda) La flecha indica un adenocarcinoma en un pólipo con hiperplasia glanduloquistica.

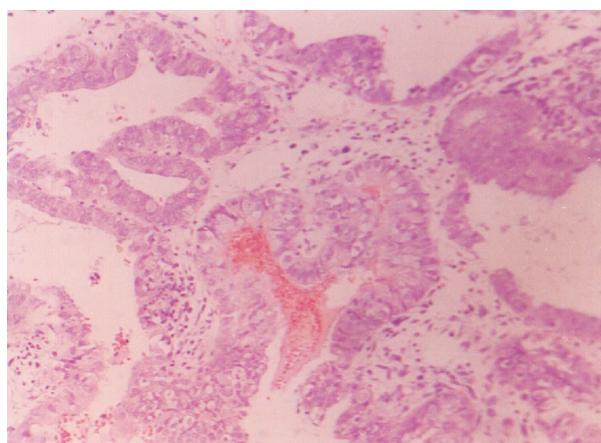


Fig. 2.— Microfotografía 125 X-H-E. Paciente anterior (Fig. 2). Adenocarcinoma papilar.

frecuencia de pólipos ( $p = 0.1$ ) e hiperplasias simples ( $p < 0.32$ ) y los 4 adenocarcinomas ( $p < 0.002$ ; Tabla 2). Los cambios benignos en las asintomáticas alcanzaron el 98.32% (117/119), de estos el 71.8% (84/117) se diagnosticaron en endometrios cuyo grosor fue menor a 16 mm ( $p < 0.001$ ), mientras que los 2 adenocarcinomas se observaron en endometrios de 16 a 36 mm ( $p < 0.014$ ; Tabla 3). El riesgo de cáncer en las pacientes con grosor endometrial igual o mayor a 16 mm fue 0.42 (IC 95%, 0.28 a 0.55) en las asintomáticas y 2.36 (IC 95%, 1.87 a 2.85) en las sintomáticas (5.6 veces mayor); en tanto que con grosor menor a 16 mm el riesgo fue cero en ambos grupos.

La ecografía transvaginal en la postmenopausia tuvo una especificidad del 29.27% y un valor predictivo negativo del 70.83% cuando se consideró un *cut-off*  $\geq 10$  mm de grosor endometrial.

De las 152 pacientes, 110 llevaban entre 24 y 60 meses de tratamiento, y de ellas 3 (2.73%) desarrollaron adenocarcinomas con alto grado histológico, nuclear y de variedades con pronóstico más agresivo (células claras, tubulopapilar y villoglandular GIII); en tanto que en las 42 pacientes que llevaban menos de 24 meses con TAM, se halló 1 (2.38%) adenocarcinoma endometroide (GH1, GN1) antes de los 12 meses del seguimiento, no detectado en el control previo al tratamiento con TAM ( $p < 0.2$ ). Las hiperplasias simples se observaron en 4/42 (9.52%) pacientes con menos de 24 meses de TAM y en 6/110 (5.45%,  $p < 0.18$ ) con más de 24 meses; los pólipos en 12/42 (28.57%) y en 41/110 (37.27%) respectivamente, con mayor incremento luego de los 47 meses (45.6%,  $p < 0.016$ ; Fig. 3).

Durante el seguimiento se realizaron 192 procedimientos, más de 2 en 29/152 (19%) pacientes. La histeroscopia coincidió con la histopatología en 152/183 estudios (83.06%) y en 9/192 (4.69%) fue insatisfactoria. La sensibilidad fue de 94.23% (IC 95%, 90.85 a 97.61), y la especificidad de 73.42% (IC 95%, 67.02 a 79.8); valor predictivo positivo: 82.35% (IC 95% 76.83 a 87.87); valor predictivo negativo: 90.63% (IC 95%, 88.48 a 92.78).

TABLA 2.- Ecografía intravaginal y hallazgos histopatológicos - Grosor endometrial

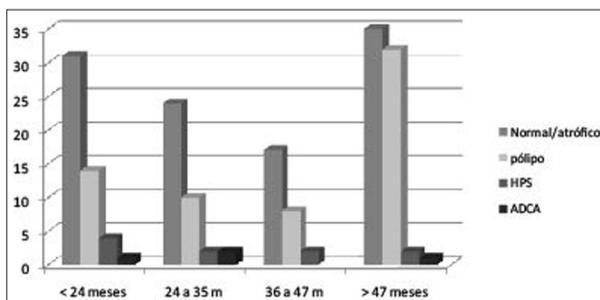
Afecciones del endometrio	Total pac.		< 16 mm		≥ 16 mm		P
	N = 152	(100)	N = 101	(100)	N = 51	(100)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Normales y atróficos	85	(55.92)	64	(63.37)	21	(41.18)	0.01
Pólipos	53	(34.87)	31	(30.69)	22	(43.14)	0.1
HPS	10	(6.58)	6	(5.94)	4	(7.84)	0.32
ADCA	4	(2.63)	-		4	(7.84)	0.002

HPS: hiperplasia simple sin atipia,  
ADCA: adenocarcinoma

TABLA 3.- Grosor endometrial y hallazgos histopatológicos en pacientes asintomáticas - Grosor endometrial

Afecciones del endometrio	Total pac.		< 16 mm		≥ 16 mm		P
	N = 119	(100)	N = 84	(100)	N = 35	(100)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Normales y atróficos	73	(61.34)	57	(67.86)	16	(45.71)	0.01
Pólipos	40	(33.61)	23	(27.38)	17	(48.57)	0.01
HPS	4	(3.36)	4	(4.76)	-		0.1
ADCA	2	(1.68)	-		2	(5.71)	0.014

HPS: hiperplasia simple sin atipia,  
ADCA: adenocarcinoma de endometrio.



HPS: hiperplasia simple sin atipia, ADCA: adenocarcinoma

Fig. 3.- Tiempo de TAM y enfermedad endometrial. Se observa incremento de los pólipos luego de los 47 meses de tratamiento. Con 24 meses y más de TAM se observaron 6/10 hiperplasias simples y 3 de los 4 adenocarcinomas (2 a los 24 meses y 1 a los 48).

## Discusión

El estudio histopatológico demostró, en coincidencia con otros autores, que los pólipos y los endometrios normales, atróficos, quísticos e insuficientes con moco fueron los hallazgos más frecuentes<sup>22-26</sup>.

Todos los adenocarcinomas se presentaron en la postmenopausia, en tanto que las hiperplasias simples sin atipia fueron 3.6 veces más frecuentes en la preme-

nopausia. Taponeco y col. observaron una diferencia significativa ( $p < 0.003$ ) de afecciones endometriales benignas y malignas, entre postmenopáusicas (32.8%) y premenopáusicas (13.9%)<sup>27</sup>.

Si bien con respecto a factores de riesgo no hubo diferencias significativas entre las lesiones observadas, 3/4 pacientes con adenocarcinoma endometrial tuvieron factores de riesgo solos o asociados, 2.24 veces más que las que no tenían. En los numerosos aportes bibliográficos consultados hallamos gran disparidad en los resultados con respecto a factores de riesgo e incidencia de lesiones endometriales malignas en pacientes con TAM<sup>8, 9, 11, 12, 19, 28-30</sup>. Esta discordancia podría deberse a la influencia de factores clínicos y epidemiológicos, que asociados a su enfermedad de base incrementan el riesgo, diferencian y caracterizan al huésped. Cabe considerar que el carcinoma de mama y de endometrio comparten las mismas características clinico-epidemiológicas<sup>8</sup>. Según Smith-Bindman y col. en las mujeres con factores de riesgo para adenocarcinoma endometrial, el riesgo se incrementa 10 veces con la obesidad, 3 con la diabetes y 2 con el tamoxifeno; por lo tanto y en coincidencia con la opinión de estos autores, recomendamos personalizar la conducta frente a un engrosamiento endometrial asintomático, en particular en pacientes con factores de riesgo<sup>31</sup>. Druesne-Pecollo y col. en un meta-análisis revisaron 26 estudios observacionales y hallaron que la obesidad estuvo asociada con

un incremento significativo del riesgo de cáncer de mama (RR 1.40) y de endometrio (RR 1.96)<sup>32</sup>.

En coincidencia con la bibliografía, el adenocarcinoma de endometrio se observó con una frecuencia significativamente mayor en las pacientes sintomáticas<sup>6, 8, 9, 15, 19, 23, 27-29</sup> (Tabla 1).

Todas las pacientes con grosor endometrial menor a 16 mm tuvieron afecciones benignas. Los adenocarcinomas se presentaron en endometrios cuyo grosor fue igual o mayor a 16 mm (Tabla 2).

La ecografía transvaginal tiene una alta sensibilidad, pero su baja especificidad la hacen un método de *screening* poco confiable en las pacientes tratadas con tamoxifeno, ya que el grosor endometrial no es demostrativo de la gravedad de la enfermedad<sup>2-5</sup>. Love y col. hallaron en un grupo de 134 pacientes asintomáticas un 46% de falsos positivos de la ecografía y en las restantes solo comprobaron cambios benignos<sup>2</sup>; en tanto que en coincidencia con nuestras observaciones, Markovitch y col.<sup>35</sup> y Cohen y col.<sup>8</sup> hallaron cáncer endometrial en pacientes asintomáticas (0.9%), por lo que sugieren la necesidad de realizar la ecografía transvaginal durante el seguimiento.

En la postmenopausia, para un *cut-off*  $\geq 10$  mm la ecografía tuvo una baja especificidad y valor predictivo negativo. M Fung y col., Strauss y col. consideran un *cut-off* mayor a 9 mm como el punto que justifica el estudio histeroscópico y/o biopsico, ya que encuentran adenocarcinomas en grosos mayores a 10 mm, mientras que Markovitch y col. lo ubican en 15 mm<sup>33-35</sup>.

En nuestras pacientes el riesgo de cáncer se observó cuando el grosor endometrial fue mayor o igual a 16 mm, con un incremento significativo en las sintomáticas. Si bien todos los adenocarcinomas se presentaron en pacientes postmenopáusicas con grosos iguales o mayores a 16 mm, consideramos aceptable un *cut-off*  $\geq 10$  mm en el grosor del endometrio en postmenopáusicas asintomáticas para realizar histeroscopia y biopsia.

Garutti y col. recomiendan en la postmenopausia el estudio del endometrio previo al inicio de tamoxifeno con ecografía transvaginal e histeroscopia si tienen un grosor endometrial mayor de 4 mm o son sintomáticas<sup>36</sup>.

En este estudio el tiempo de tratamiento influyó desfavorablemente en la incidencia de afecciones endometriales, en especial de pólipos y adenocarcinomas (Fig. 3). Taponeco y col. refieren 11.7% de lesiones premalignas y malignas en pacientes con más de 3 años de tratamiento *versus* 1.3% con menos de 3 ( $p < 0.001$ )<sup>27</sup>. Deligdisch y col., sobre 700 pacientes no hallaron patología antes de los 2.5 años de tratamiento<sup>23</sup>.

En nuestra serie, 1 de 4 adenocarcinomas se halló en un pólipo con hiperplasia glanduloquística, detectado en una paciente asintomática con 16 mm de grosor endometrial a los 48 meses del tratamiento (Figs. 1, 2). Los datos bibliográficos aportados refieren una incidencia

variable del 0.5 al 4.8%<sup>2, 37-39</sup>. Numes Miranda y col. y otros autores observaron en pacientes con cáncer de mama y TAM, solo pólipos benignos con una frecuencia mayor que en el grupo control, estadísticamente significativa<sup>40-45</sup>. Mbatsogo y col. comprobaron transformación maligna de pólipos en 5/108 (4.6%) pacientes tratadas con TAM (4 adenocarcinomas y 1 sarcoma)<sup>46</sup>.

En coincidencia con nuestras observaciones, estudios retrospectivos informaron adenocarcinoma con un pronóstico más agresivo, alto grado histológico y nuclear, tipos serosos, papilares, sarcomas del estroma endometrial en mujeres tratadas con TAM, que en otras con cáncer de mama sin TAM<sup>15, 23, 47</sup>. Por el contrario, otros hallaron adenocarcinomas con un grado histológico similar y un mejor pronóstico en las pacientes con TAM<sup>1, 48</sup>.

En un estudio anterior, en un grupo de 85 pacientes con cáncer de mama de las cuales el 96.5% eran asintomáticas (22 sin tamoxifeno), no hallamos atipias durante el seguimiento en ningún caso<sup>49</sup>.

Considerando nuestros hallazgos y los numerosos aportes bibliográficos, recomendamos realizar la exéresis de los pólipos y su minucioso estudio histopatológico, ya que la transformación puede hallarse oculta en un punto de los mismos<sup>22, 37-39, 46, 50</sup>. La menor incidencia de adenocarcinomas en nuestras pacientes podría deberse a la detección precoz y al tratamiento realizado durante el seguimiento, disminuyendo la posibilidad de evolución.

En conclusión, observamos: mayor incidencia significativa de afecciones endometriales incluyendo pólipos, hiperplasias simples sin atipia y carcinomas en las pacientes con sangrado y tamoxifeno comparada con las asintomáticas.

La obesidad, la diabetes, la hipertensión y otros, incrementan el riesgo de desarrollo de carcinoma endometrial y diferencian al huésped. El riesgo de cáncer de endometrio se incrementó cuando el grosor endometrial fue igual o mayor a 16 mm tanto en pacientes sintomáticas como en asintomáticas; por lo tanto, recomendamos en las asintomáticas realizar el examen histeroscópico y biopsico considerando un *cut-off*  $\geq 10$  mm. La incidencia de la patología se incrementó luego de los 24 meses de tratamiento. Acorde con estos hallazgos y los numerosos aportes bibliográficos es recomendable un seguimiento adecuado de las pacientes asintomáticas tratadas con TAM, con ecografía transvaginal, aunque ésta no constituya un elemento adecuado para el *screening*; realizar la resección de los pólipos ya que la atipia puede hallarse oculta, considerando los factores de riesgo, el tamaño del pólipo y el tiempo de exposición. Previo al inicio del tratamiento con tamoxifeno se recomienda realizar ecografía transvaginal en todas las pacientes, e histeroscopia y biopsia en aquellas sintomáticas o asintomáticas con endometrios iguales o mayores a 5 mm.

**Agradecimientos:** A las Dras. Isabel Miceli y María E. Borda, del Sector Epidemiología, Coordinación de Área Programática del hospital por su valiosa colaboración en la corrección y análisis estadístico del presente estudio. Al Dr. Carlos A. Boffi, ex jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital por su gran colaboración en la reevaluación de algunos preparados histológicos y en la obtención de la documentación microfotográfica.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Bibliografía

- Neven P, Vergote I. Tamoxifen screening and new oestrogen receptor modulators. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 365-80.
- Love CDB, Muir BB, Scrimgeour RCF, et al. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 2050-54.
- Neven P, De Muylder X, Can Belle Y, et al. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Lancet* 1998; 36: 351.
- Mourits MJ, Van der Zee AG, Willemsse PH, et al. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 21-6.
- Giorda G, Crivellari D, Veronesi A, et al. Comparison of ultrasonography, hysteroscopy and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 975-80.
- Ryden S, Femo M, Möller T, et al. Long-term effects of adjuvant tamoxifen and/or radiotherapy. The South Sweden Breast Cancer Trial. *Acta Oncol* 1992; 31: 271-4.
- Curtis RE, Boice Jr JD, Shriner DA, et al. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 832-4.
- Cohen I, Perel E, Flex D, et al. Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynaecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. *Clin Pathol* 1999; 52: 278-82.
- Gibson LE, Barakat RR, Venkatraman ES. Endometrial pathology at dilatation and curettage in breast cancer patients: comparison of tamoxifen users and nonusers. *Cancer J* 1996; 2: 35-8.
- Cheng WF, Lin HH, Tomg PI, et al. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 233-37.
- Katase K, Sugiyama Y, Hasumi K, et al. The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1698-703.
- Rosa EC, Juan G, Mark AA, et al. Endometrial carcinoma associated with breast carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2058-63.
- Bland AE, Calingaert B, Secord AA, et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 150-4.
- Rieck GC, Freitas ON, Williams S. Is tamoxifen associated with high risk endometrial carcinomas? A retrospective case series of 196 women with endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 39-41.
- Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, et al. High grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 485-90.
- Lewis-Wambi JS, Jordan VC. Treatment of postmenopausal breast cancer with selective estrogen receptor modulators (SERMs). *Breast Dis* 2005; 24: 93-105.
- Swerdlow AJ, Jones ME. For the British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: A Case-Control Study. Oxford University. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 375-84.
- Hoogendorn WE, Holleman H, van Boven H, et al. Prognosis of uterine corpus cancer after tamoxifen treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 99-108.
- Barakat RR, Wong G, Curtin JP, et al. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 164-8.
- Slomovitz BM, Sun CC, Ramirez PT, et al. Does tamoxifen use affect prognosis in breast cancer patients who develop endometrial cancer? *Obstet Gynecol* 2004; 104: 255-60.
- Dotto J, Lema B. Clasificación de las imágenes micro-histoscópicas y su correlación con los diagnósticos histológicos. *Rev Soc Obstet y Ginecol Bs As* 1998; 77: 291-301.
- Dibi RP, Zettler CG, Pessini SA, et al. Tamoxifen use and endometrial lesions: hysteroscopic, histological, and immunohistochemical findings in postmenopausal women with breast cancer. *Menopause* 2009; 16: 293-300.
- Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, et al. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 181-86.
- Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 256-66.
- Ascher SM, Johnson JC, Barnes WA, et al. Imaging appearance of the uterus in postmenopausal women receiving tamoxifen therapy for breast cancer: histopathologic correlation. *Radiology* 1996; 200: 105-10.
- 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: 3464-70.
- Taponeco F, Curcio C, Fasciani A, et al. Indication of hysteroscopy in tamoxifen treated breast cancer patients. *J Exp Clin Res* 2002; 21: 37-43.
- Formander T, Cedermac B, Mattson A, et al. Adjuvant tamoxifen in early Breast Cancer; occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; i: 117-20.
- Fisher B, Constantino 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 Nat Cancer Inst* 1994; 86: 527-37.
- Cuenca RE, Giachino J, Arredondo MH, et al. Endometrial carcinoma associated with breast carcinoma: low incidence with tamoxifen use. *Cancer* 1996; 77: 2058-63.
- Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 558-65.
- Druesne-Pecollo N, Touvier M, Barrandon E, et al. Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 647-54.
- Fung MF, Reid A, Faught W, et al. Prospective longitudinal

- study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecologic Oncology* 2003; 91: 154-59.
34. Strauss HG, Wolters M, Methfessel G, et al. Significance of endovaginal ultrasonography in assessing tamoxifen-associated changes of the endometrium: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 697-01.
  35. Markovitch O, Tepper R, Fishman A, et al. The value of transvaginal ultrasonography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 456-62.
  36. Garutti G, Cellani F, Centinaio G, et al. Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 63-67.
  37. Ramondetta LM, Sherwood JB, Dunton CJ, et al. Endometrial cancer in Polyps associated with tamoxifen use. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 340-41.
  38. Ferrazi E, Zuppi E, Leone FP, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am Journal of Obstetrics & Gynecology* 2009; 235-41.
  39. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, et al. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116: 1197-205.
  40. Miranda SM, Gomes MT, Silva ID, et al. Pólipos endometriais: aspectos clínicos, epidemiológicos e pesquisa de polimorfismos. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32: 327-33.
  41. Savelli L, De Iaco P, Santini D, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hiperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 92.
  42. Orvieto R, Bar-Hava I, Dicker D, et al. Endometrial polyps during menopause, characterization and significance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78: 883-86.
  43. Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, et al. Evaluation of endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: 669-74.
  44. Campaner AB, Carvalho S, Lima SM, et al. Avaliação histológica de pólipos endometriais em mulheres após a menopausa e correlação com risco de malignização. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28: 18-23.
  45. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, et al. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 189-94.
  46. Mbatsogo BA, Le Bouëdec G, Michy T, et al. Endometrial cancers arising in polyps associated with tamoxifen use. *J Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33: 975-79.
  47. Bergman L, Beele MLR, Gallee MPW, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet* 2000; 356: 881-87.
  48. Neven P, Vergote I. Controversies regarding tamoxifen and uterine carcinoma. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1998;10: 9-14.
  49. Dalbert D, Rossi C, Mural J, et al. Endometrial pathology in patients with breast cancer treated with adjuvant tamoxifen (TAM). Presentación oral en el XI International Congress of Senology, XI Congreso Latino Americano de Mastología y II Congreso Nacional de Mastología, Cancún, México ,14 al 18 de Mayo. Libro de Resúmenes 2000; 27: 6.
  50. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, et al. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1999; 75 136-41.

-----

*The association of poverty with progress is the great enigma of our time. It is the central fact from which spring industrial, social and political difficulties that perplex the world, and with which statesmanship and philanthropy and education grapple in vain ..it is the riddle which the Sphinx of Fate puts to our civilization, and which not to answer is to be destroyed. So long as all the increased wealth which modern progress brings goes but to build up great fortunes, to increase luxury and make sharper the contrast between the House of Have and the House of Want, progress is not real and cannot be permanent.*

La asociación de la pobreza con el progreso es el gran enigma de nuestros tiempos. Es el principal hecho del cual derivan las dificultades industriales, sociales y políticas que preocupan al mundo, y frente a las cuales se debaten en vano el estado, la filantropía y la educación... es el enigma que la Esfinge del Destino presenta a nuestra civilización, y que de no ser develado significará nuestra destrucción. Mientras todo el aumento de la riqueza proveniente del progreso moderno sirva para construir grandes fortunas, aumentar el lujo y exacerbar el contraste entre la Casa del Tener y la Casa del Carecer, el progreso no es real y no puede ser permanente.

Henry George (1839-1897)

*Progress and Poverty, 1877*