

## Cáncer uterino en pacientes tratadas con tamoxifeno por un cáncer de mama

J.I. Bermejo<sup>a</sup>, S. Iniesta<sup>a</sup>, T. Redondo<sup>a</sup>, I. Gallego<sup>b</sup> y M.C. García-Andrade<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid España. <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid. España.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the incidence of uterine cancer in women with breast cancer who had been treated with Tamoxifen.

**Material and methods:** We evaluate 463 women who were treated with 20mg of Tamoxifen daily for a hormone dependent breast cancer, and followed up for 6 years.

**Results:** We detected 7 uterine cancers (1.55% of the study population and 2.52 ‰ women a year). Of these, 5 were endometrial carcinomas, a malignant heterologous mixed mesodermal tumour and one endometrial stromal sarcoma. Only the rapid growth of what we believed to be a uterine myoma, detected by ultrasound, allowed us to diagnose the endometrial stromal sarcoma. The other 6 tumours were detected by the appearance of vaginal bleeding, in spite of the annual controls carried out on the study group.

**Conclusions:** We find a higher incidence of uterine cancer in women with Tamoxifen treated breast cancer, but it is not the double of the general population. We found mainly endometrial carcinomas, although there were also 2 sarcomas (an endometrial stromal sarcoma and a malignant heterologous mixed mesodermal tumour).

ción y así se lo utiliza durante algunos años<sup>2</sup>. En 1977, la Food and Drug Administration (FDA) lo aprobó como tratamiento en el cáncer metastásico de mama en la posmenopausia y 15 años más tarde quedaron demostrados su beneficio en mujeres premenopáusicas y, además, que incrementa el intervalo libre de enfermedad y la disminución del cáncer de mama contralateral en mujeres con tumores de mama receptores de estrógenos positivos<sup>3</sup>. El bloqueo de este receptor por el tamoxifeno motiva un crecimiento tumoral lento, debido a un bloqueo del ciclo celular tumoral en la fase G0/G1<sup>3</sup>.

El riesgo de que se desarrolle un cáncer endometrial se estima en 1,7/1.000 mujeres/año. Este riesgo<sup>4,5</sup> se ve incrementado en 2 o 3 veces por el uso del tamoxifeno y depende de la dosis y la duración.

En situaciones de privación estrogénica, el tamoxifeno no sólo tiene efecto en el endometrio, sino también en el miometrio, y da lugar a un mayor crecimiento uterino y a un crecimiento de los miomas preexistentes<sup>6-8</sup>.

En la bibliografía se ha asociado la incidencia de sarcomas en mujeres que tomaban tamoxifeno<sup>5,9,10</sup>, la mayoría fueron tumores mullerianos mixtos, un sarcoma de la estroma endometrial y 2 adenocarcinomas.

Durante muchos años se ha establecido una relación entre el tamoxifeno y una mayor incidencia de adenocarcinoma de endometrio; por ello, durante muchos años se han buscado los signos ecográficos que nos hicieran sospechar la presencia de un adenocarcinoma de endometrio en pacientes que tomaban tamoxifeno. No existe un patrón ecográfico típico, por lo que es el sangrado vaginal lo que permite detectar tempranamente un adenocarcinoma de endometrio<sup>11</sup> en este grupo de mujeres.

Se lleva a cabo un estudio observacional de un grupo de mujeres tratadas con tamoxifeno por un cáncer de mama dependiente de hormonas, para el análisis de la incidencia y el tipo de tumores uterinos desarro-

### INTRODUCCIÓN

El tamoxifeno se utiliza por primera vez en el Reino Unido con efecto anticonceptivo en 1960 (antiestrógeno trifeniletileno no esteroideo)<sup>1</sup>. En 1966 y debido al estudio de los distintos isómeros de la molécula, se descubre su efecto inductor de la ovula-

Acceptado para su publicación el 20 de diciembre de 2004.

llados durante el tratamiento (5 años) y tras 1 año más de seguimiento.

**MATERIAL Y METODO**

Estudiamos a una población de 463 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos y que, por lo tanto, recibieron tratamiento complementario con tamoxifeno en dosis de 20 mg/día.

Antes de comenzar el tratamiento, se realizó a estas pacientes una exploración ginecológica general y una ecografía vaginal que se fue repitiendo anualmente, salvo que la paciente presentara algún síntoma que hiciera sospechar una enfermedad ginecológica, momento en el que de forma sistemática realizábamos una ecografía vaginal.

No se realizó estudio histológico sistemático ante una imagen de engrosamiento endometrial, únicamente se llevó a cabo si la paciente presentaba sangrado genital anormal, si la imagen ecográfica no era concluyente o si la ecografía Doppler endometrial mostraba vasos de baja resistencia (índice de resistencia < 0,5).

En los casos que lo requirieron, se llevó a cabo el estudio endometrial mediante histeroscopia y biopsia.

El seguimiento de las pacientes fue de 6 años, es decir, hasta 1 año después del final del tratamiento. Los resultados obtenidos se compararon con las incidencias de cáncer uterino en el resto de la población de nuestra área sanitaria (Área 2 de Madrid).

**RESULTADOS**

En primer lugar quisiéramos hacer mención de los hallazgos ecográficos. Aunque en las publicaciones siempre se describe el patrón ecográfico del tamoxifeno en el endometrio como una imagen de engrosamiento endometrial con aspecto de «queso suizo», es decir, una imagen hiperrefringente con múltiples imágenes hipoeoicas en su interior; se podría decir que este patrón, siendo típico en la mujer posmenopáusica, no lo es tanto en la mujer premenopáusica, en la que se hallan imágenes de endometrios atróficos o endometrios cíclicos similares a los de las mujeres que tienen reglas y no toman tamoxifeno.

En las figuras 1 y 2 se muestran imágenes ecográficas de endometrios de mujeres premenopáusicas tratadas con tamoxifeno y en las figuras 4-6, de mujeres posmenopáusicas.

A pesar de que las imágenes ecográficas fueran muy espectaculares en muchos casos, aprendimos a



Fig. 1. Endometrio lineal en paciente premenopáusica tratada con tamoxifeno.



Fig. 2. Endometrio de aspecto secretor en premenopáusica tratada con tamoxifeno.



Fig. 3. Endometrio de paciente posmenopáusica en tratamiento con tamoxifeno.



Fig. 4. Imagen típica en «queso suizo» atribuida al tamoxifeno.



Fig. 5. Posmenopáusica tratada con tamoxifeno: imagen ecográfica y Doppler tranquilizador.

identificarlas bien, y sólo en caso de que el mapa en color fuera muy acusado o el índice de resistencia encontrado fuera  $< 0,5$  realizamos estudio histológico con biopsia y, por supuesto, siempre que la paciente nos refería una pérdida hemática por vagina se realizaba estudio histológico, es decir, si presentaba una hemorragia ginecológica aun cuando la imagen ecográfica no nos hiciera sospechar patología endometrial, siempre realizamos histeroscopia y biopsia.

Tuvimos un caso de una paciente que no presentó afección endometrial ni hemorragia uterina anormal, pero se trataba de una mujer posmenopáusica en cuya ecografía, durante una revisión rutinaria anual, detectamos gran crecimiento de un mioma que ya había sido diagnosticado 1 año antes y había pasado de 2,5 a 8 cm, con una mapa Doppler intenso, por lo se indicó

una histerectomía. En la pieza quirúrgica, el hallazgo fue un sarcoma de la estroma endometrial. Salvo este caso mencionado, el resto de los cánceres uterinos se diagnosticaron mediante biopsia por histeroscopia previa a la histerectomía.

Nuestros resultados globales fueron 463 mujeres que han seguido tratamiento con tamoxifeno durante 5 años en dosis de 20 mg/día. Se han detectado 7 cánceres uterinos (5 adenocarcinomas de endometrio, 1 tumor mulleriano mixto heterólogo, 1 sarcoma de la estroma endometrial) en el 1,55% de la población en estudio (2,52/1.000 mujeres/año). Si consideramos sólo los adenocarcinomas de endometrio, son el 1,08% de la población en estudio (1,80/1.000 mujeres/año).

El momento del diagnóstico fue entre 30 y 48 meses tras iniciarse el tratamiento.

## DISCUSIÓN

El tamoxifeno en ausencia de un ambiente estrogénico, es decir, paciente en la posmenopausia, actúa como un agonista estrogénico, origina un engrosamiento endometrial, da ese aspecto típico de «queso suizo» y aumenta la expresión de los receptores de la progesterona<sup>12</sup>. En la mujer con ciclos, el efecto del tamoxifeno muestra imágenes distintas, y se puede encontrar una imagen ecográfica de patrón cíclico, endometrios en fase proliferativa o secretora y endometrios de aspecto hipotrófico o atrófico con más frecuencia, debido a ese efecto antiestrogénico, en un ambiente hormonal estrogénico.

En quimioprevención, en mujeres tratadas con tamoxifeno premenopáusicas, debido a que se produce una elevación de estrógenos por estímulo ovárico, no se origina engrosamiento endometrial, por un efecto antiestrogénico en un ambiente rico en estrógenos<sup>12</sup>.

Se puede afirmar que el engrosamiento endometrial se asocia sólo en mujeres con escasez de estrógenos, que en premenopáusicas se correspondería con mujeres oligomenorreicas o amenorreicas.

El riesgo de que se desarrolle un cáncer endometrial se estima en 1,7/1.000 mujeres/año en nuestra población, muy similar al descrito en otros datos bibliográficos. Se ha publicado<sup>4,5</sup> que este riesgo se ve incrementado en 2 o 3 veces por el uso del tamoxifeno, con dependencia de la dosis y la duración. Si hablamos únicamente del adenocarcinoma de endometrio, nosotros encontramos una proporción en mujeres tratadas con tamoxifeno de 1,80/1.000 mujeres/año, es decir, muy levemente incrementado con respecto a la población general. No podemos, por tanto, hablar de que en nuestra población estudiada haya un riesgo

de adenocarcinoma de endometrio incrementado en 2 o 3 veces. Ahora bien, si incluimos todos los cánceres uterinos, nuestra proporción se incrementa hasta un 2,52/1.000 mujeres/año, un discreto mayor riesgo en mujeres que toman tamoxifeno. Se supone que esos tumores tienen igualmente una asociación con el tratamiento con tamoxifeno.

En situaciones de privación estrogénica, el tamoxifeno no sólo tiene efecto en el endometrio, sino también en el miometrio, lo que da lugar a un mayor crecimiento uterino y a un crecimiento de los miomas preexistentes<sup>6-8</sup>.

Se ha asociado la incidencia de sarcomas en mujeres que tomaban tamoxifeno<sup>5,9,10</sup>; la mayoría fueron tumores mullerianos mixtos, 1 sarcoma de la estroma endometrial y 2 adenosarcomas. Con nuestros resultados contribuiríamos con un sarcoma de la estroma endometrial a lo ya publicado. Algunos estudios<sup>13</sup> demuestran que el tamoxifeno tiene un efecto antiproliferativo (es decir, antiestrogénico) en el epitelio uterino y un efecto de crecimiento en la estroma (es decir, estrogénico). El tamoxifeno mediado por citocinas induciría en el factor de crecimiento  $\beta_1$  una acción de inhibición del crecimiento celular epitelial y un estímulo de la célula estromal y la angiogénesis<sup>14</sup>. La escasa casuística de sarcomas impide obtener conclusiones con evidencia suficiente.

El efecto del tamoxifeno como precursor de tumores es pequeño. Se debe a un efecto estrógeno agonista y la progesterona no revierte los cambios sobre el endometrio asociado a tamoxifeno<sup>15</sup>.

Durante muchos años se han buscado los signos ecográficos que nos hicieran sospechar la presencia de un adenocarcinoma de endometrio en pacientes que tomaban tamoxifeno. No existe un patrón típico de ello, por lo que, realmente, es la hemorragia vaginal lo que permite detectar tempranamente un adenocarcinoma de endometrio<sup>11</sup>. Por ello, el ACOG<sup>16</sup> no recomienda el seguimiento ecográfico en mujeres que toman tamoxifeno y sólo en casos de hemorragia genital recomienda la biopsia endometrial. En Europa existen diferentes escuelas: unas que recomiendan la ecografía antes de comenzar el tratamiento y cada año durante los primeros 3 años<sup>15,17,18</sup>; otras, en cambio, no exigen la ecografía. Todas esas escuelas, en caso de hemorragia genital, realizan histeroscopia y biopsia. Nosotros seguimos realizando una ecografía vaginal a todas las pacientes que toman tamoxifeno, lo cual nos ha enseñado los distintos patrones endometriales en esas pacientes, y nunca olvidamos el hecho de que en pacientes asintomáticas, en algunas ocasiones, nos ha permitido el diagnóstico de pólipos endometriales con patrón de hiperplasia atípica, que muy

posiblemente hubiera progresado a un adenocarcinoma de endometrio, y una simple resección del pólipo endometrial ha conseguido prevenir esa segunda neoplasia en esa paciente, aunque tenemos en mente y no olvidamos la frase de Fornander<sup>19</sup>.

«*More than 10 years after the first publication on the association of long-term tamoxifen and an increased endometrial cancer risk, screening of the endometrium in asymptomatic tamoxifen users is not likely to be effective in lowering mortality from endometrial cancer*».

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la incidencia de cáncer uterino en mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno.

**Material y método:** Evaluamos a 463 mujeres que se trataron con 20 mg/día de tamoxifeno por una cáncer de mama dependiente de hormonas, con un seguimiento de 6 años.

**Resultados:** Detectamos 7 cánceres uterinos (1,55% de la población en estudio y 2,52/1.000 mujeres/año): 5 adenocarcinomas de endometrio, 1 tumor mulleriano mixto heterólogo y 1 sarcoma de la estroma endometrial. Sólo el crecimiento rápido de lo que creíamos un mioma uterino detectado por ecografía nos permitió el diagnóstico del sarcoma de la estroma endometrial; los otros 6 tumores se detectaron por la aparición de hemorragia vaginal, a pesar de realizarse controles anuales al grupo de estudio.

**Conclusiones:** Encontramos una mayor incidencia de cáncer uterino en mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno, pero no representa el doble que en la población general. Hubo adenocarcinomas de endometrio principalmente, aunque encontramos también 2 sarcomas (un sarcoma de la estroma endometrial y 1 tumor mulleriano mixto heterólogo).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marian JE, Mouritis MD. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol.* 2001; 97:855-66.
2. Klopper A, Hall M. New syntetic agent for the induction of ovulation: Preliminary trial in women. *Br Med J.* 1971;2: 152-4.
3. Sutherland RL, Green MD, Hall RE, et al. Tamoxifen induces accumulation of MCF-7 human mammary carcinoma cells in G0/G1 phase of the cell cycle. *Eur J Clin Oncol.* 1983;19:615-21.
4. Sasco AJ, Chaplain G, Amoros E, et al. Endometrial cancer following breast cancer: effect of tamoxifen and castration by radiotherapy. *Epidemiology.* 1996;7:9-13.

5. Curtis RE, Boice JD, Shriner DA, et al. Second cancers after adjuvant therapy for breast cancer [brief communication] *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:332-4.
6. Kedar RP, Bourne TH, Powels TJ, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet.* 1994; 343:1318-21.
7. Dilts PV, Hopkins MP, Chang AE, et al. Rapid growth of leiomyoma in patient receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:167-8.
8. Cohen I, Rosen DJD, Altaras MM, et al. Tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients may be associated with ovarian overstimulation, cystic formations and fibroid overgrowth. *Br J Cancer.* 1994;63:620-1.
9. Clarke MR. Uterine malignant mixed Mullerian tumor in a patient on long-term tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol.* 1993;51:411-5.
10. Mouritis MJE, Hollema H, Willemse PHB, et al. Adenosarcoma of the uterus following tamoxifen for breast cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 1998;8:168-71.
11. Seoud M, Shamseddine A, Khalil A, et al. Tamoxifen and endometrial pathologies: A prospective study. *Gynecol Oncol.* 1999;75:15-9.
12. Chang J, Powels TJ, Ashley SE, et al. Variation in endometrial thickening in women with amenorrhea on tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;48:81-5.
13. Decensi A, Fontana V, Bruno S, et al. Effect of tamoxifen on endometrial proliferation. *J Clin Oncol.* 1996;14:434-40.
14. Butta A, MacLennan K, Flanders KC, et al. Induction of transforming growth factor beta 1 in human breast cancer in vivo following tamoxifen. *Cancer Res.* 1992;52:4261-4.
15. De Muylder X, Neven P, De Somer M, et al. Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. *Int Gynaecol Obstet.* 1991;36: 127-30.
16. ACOG committee opinion. Tamoxifen and endometrial cancer. Number 169, February 1996. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;53:197-9.
17. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JWW, et al. Risk of endometrial cancer following breast cancer treatment with tamoxifen. *Lancet.* 1994;343:448-52.
18. Mouritis MJE, Van der Zee AGJ, Willemse PHB, et al. Discrepance between ultrasonographic and hysteroscopic and pathologic endometrial findings in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 1999; 73:21-6.
19. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Occurrence of new primary cancers. *Lancet.* 1989;1:117-20.