

M.R. Noguero  
J.L. Muñoz  
J.S. Jiménez  
P. Miranda  
P. de la Fuente

Departamento de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital 12 de Octubre.  
Ctra. de Andalucía, km. 5,400. 28041 Madrid. España.

**Correspondencia:**

Dra. M.R. Noguero Meseguer.  
Jazmín, 127. Rivas Vaciamadrid. 28529 Madrid. España.  
Correo electrónico: mnguero@hdoc.insalud.es

Fecha de recepción: 16/9/02

Aceptado para su publicación: 10/4/03

## Neoplasias primarias múltiples de mama y endometrio secundarias a un tratamiento con tamoxifeno. Nuestra casuística

### *Double breast and endometrial tumors secondary to tamoxifen treatment. Our casuistics*

M.R. Noguero, J.L. Muñoz, J.S. Jiménez, P. Miranda y P. de la Fuente. Neoplasias primarias múltiples de mama y endometrio secundarias a un tratamiento con tamoxifeno. Nuestra casuística.

## RESUMEN

**Objetivo:** Análisis de las pacientes diagnosticadas y tratadas de doble tumor de mama y endometrio, especialmente de aquellas en que se instauró un tratamiento con tamoxifeno.

**Material y métodos:** El período de estudio fue de enero de 1980 a diciembre de 2000. El protocolo de seguimiento incluye la práctica de una ecografía transvaginal (e histerosonografía según los casos) anual. La histeroscopia está indicada ante hallazgos ecográficos anormales o clínica de metrorragia.

**Resultados:** En nuestra casuística figuran 14 casos de doble tumor de mama y endometrio con el tamoxifeno como factor de riesgo. La hemorragia genital fue el primer signo clínico en 9 pacientes, y en las cinco restantes el hallazgo de sospecha fue ecográfico. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma endometriode. La mayoría de los tumores se diagnosticaron en estadio I.

**Conclusiones:** Existe una incidencia creciente de cáncer de endometrio probablemente secundario a un tratamiento con tamoxifeno. La ecografía

transvaginal permite llegar a un diagnóstico temprano. El pronóstico de estos tumores es comparable al de los no desarrollados en el entorno del tamoxifeno.

## PALABRAS CLAVE

Tamoxifeno. Cáncer de mama. Cáncer de endometrio.

## SUMMARY

**Objective:** To analyze patients with double breast and endometrial tumors, especially those treated with tamoxifen.

**Material and methods:** A retrospective review of data between January 1980 to December 2000 was performed. The follow-up protocol included annual transvaginal sonography and hysterosonography when required. Hysteroscopy was performed in patients with abnormal ultrasonographic findings or metrorrhagia.

**334 Results:** Fourteen patients with double breast and endometrial tumors associated with tamoxifen therapy were identified. In nine patients the first symptom was abnormal vaginal bleeding. The remaining five patients presented abnormal sonograms. The most frequent histological type was endometrioid adenocarcinoma. Most of the tumors were diagnosed at stage I.

**Conclusions:** The incidence of endometrial cancer is increasing, probably due to tamoxifen treatment. Transvaginal sonography allows early diagnosis of endometrial malignancies. The prognosis of these tumors is similar to that of tumors not associated with tamoxifen.

#### KEY WORDS

Tamoxifen. Breast cancer. Endometrial cancer.

#### INTRODUCCIÓN

El tamoxifeno constituye el primer fármaco de los denominados SERM (*selective estrogen receptor modulator*), con acción distinta en los diferentes órganos diana para los estrógenos. Su uso se aprobó en 1977 por la Food and Drug Administration (FDA). La terapia con tamoxifeno determina una disminución en la tasa de recidiva de cáncer de mama y tumor contralateral, tanto mayor cuanto más prolongado sea el tratamiento (y más elevada en mujeres con ganglios positivos). Del mismo modo, con este tratamiento las cifras de mortalidad descienden de forma significativa. Este fármaco se utiliza también en la quimioprevención del cáncer de mama, y en las pacientes posmenopáusicas se emplea casi sistemáticamente como terapia adyuvante.

Su principal actividad antitumoral se ejerce en los receptores citoplasmáticos estrógenicos por mecanismo competitivo. Se comporta como un antiestrógeno en la mama, y como estrógeno en el endometrio, el hueso, el aparato cardiovascular y el metabolismo lipídico. En el endometrio puede inducir la proliferación de hiperplasias e incluso la aparición de un adenocarcinoma.

La primera publicación en la que el tamoxifeno se asoció con el cáncer de endometrio fue la de

Killackey et al en 1985<sup>1</sup>, pero las más importantes y representativas son las de Fisher et al<sup>2</sup> y el estudio del grupo sueco sobre 2.729 casos<sup>3</sup>. Por otro lado, recientemente Fisher et al<sup>5</sup> han descrito un riesgo relativo de cáncer de endometrio de dos a tres veces mayor en las mujeres tratadas.

Todos estos hechos hacen que en los casos de terapia con tamoxifeno se deba vigilar estrechamente el endometrio, tanto si existe hemorragia uterina anormal como si no. Así, antes de comenzar el tratamiento deben evaluarse los factores de riesgo de tumor endometrial y el propio endometrio.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Analizamos a las pacientes diagnosticadas y tratadas de doble tumor de mama y endometrio en nuestro departamento en el período comprendido entre enero de 1980 y diciembre de 2000, especialmente las que habían sido tratadas con tamoxifeno.

La información recogida procedía de la historia clínica de estas pacientes. El seguimiento se realizó en nuestras consultas de ginecología, así como en los servicios de oncología médica y radioterapia en los casos en que fue preciso aplicar un tratamiento coadyuvante, ya fuese quimioterápico o radioterápico.

El seguimiento de las pacientes en tratamiento con tamoxifeno conlleva una serie de puntos que se exponen en la tabla 1. La ecografía transvaginal incluye el estudio del endometrio, el miometrio y los ovarios. En el endometrio se deben examinar la textura y el espesor, que se mide desde la interfase miometrio-endometrio de la pared anterior hasta la interfase endometrio-miometrio de la pared posterior.

Una variedad de la ecografía transvaginal es la denominada *histerosonografía* o sonografía con inyección intrauterina de suero fisiológico. Con este procedimiento se obtienen imágenes muy demostrativas tanto en los casos de endometrios atróficos como en los hipertróficos, los pólipos y los miomas que protruyen la cavidad.

La histeroscopia se indica si existe sangrado anormal o algún hallazgo ecográfico patológico, y se complementa con la práctica de una biopsia dirigida. Además, permite la observación de la cavidad uterina mediante la introducción a través del canal cervical de un sistema óptico. Para distender la cavidad uterina se insufla CO<sub>2</sub> a presión o suero fisio-

**Tabla 1 Seguimiento de pacientes en tratamiento con tamoxifeno**

Exploración ginecológica y citología cervicovaginal ( <i>anual</i> )
Ecografía transvaginal ( <i>anual</i> ):
Normal
Endometrio < 10 mm, típico tamoxifeno, no variación en dos ecografías consecutivas
Anormal
Patrón de irregularidad de la mucosa (hidro/hematometra, pólipos, miomas submucosos)
Pérdida de interfase endometrio-miometrio
Incremento del espesor endometrial
Endometrio igual o superior a 10 mm
Histeronografía: si espesor endometrial > 5 mm (variedad de ecografía transvaginal, con inyección intrauterina de suero fisiológico)
Histeroscopia:
Si existe sintomatología (metrorragia)
Ecografía anormal
Microlegrado/legrado

lógico, lo que puede hacerse de manera ambulatoria en más del 90% de las ocasiones, sin necesidad de dilatación cervical. Así, se biopsian bajo control las zonas sospechosas y/o patológicas. Este constituye, pues, un método seguro y poco invasor.

## RESULTADOS

En el período comprendido entre enero de 1980 y diciembre de 2000 en nuestro departamento se diagnosticó y trató a 552 pacientes con carcinoma de endometrio y a 1.421 con tumores de mama. De ellos 29 presentaron doble tumor maligno de mama y de endometrio (tabla 2). Todos los casos eran tumores metacrónicos, con un período de latencia medio entre la aparición de los dos cánceres de 89,1 meses. En 8 pacientes el primer tumor fue el endometrial, y en las 21 restantes el inicio fue un cáncer de mama, en 14 de las cuales se había aplicado un tratamiento con tamoxifeno.

La edad media de aparición de la primera neoplasia fue de 55,8 años y la de la segunda, de 63,6.

En dos de las citadas pacientes se asoció un tercer carcinoma de colon con las siguientes secuencias:

— Endometrio-colon-mama (período de latencia entre el segundo y el tercero de 116 meses).

**Tabla 2 Anatomía patológica. Totales en doble tumor mama-endometrio (29 casos)**

Carcinoma de endometrio:	
Adenocarcinoma endometriode GI	17 pacientes
Adenocarcinoma endometriode GII	3 pacientes
Adenocarcinoma endometriode GIII	2 pacientes
Adenocarcinoma de células claras	2 pacientes
Adenocarcinoma adenoescamoso	1 paciente
Adenocarcinoma serosopapilar	1 paciente
Adenocarcinoma villoglandular	1 paciente
No variable	2 pacientes
Carcinoma de mama:	
Carcinoma ductal infiltrante	21 pacientes
Carcinoma lobulillar infiltrante	8 pacientes

— Colon-mama-endometrio (período de latencia entre el segundo y el tercero de 24 meses).

Hubo un caso de triple tumor de mama-endometrio-ovario, que se incluyó en la serie anterior (con sincronismo entre los cánceres de endometrio y ovario).

## Cáncer de mama-endometrio secundario a tratamiento con tamoxifeno

Como se ha señalado anteriormente, en nuestra casuística figuran 14 casos de doble tumor de mama y de endometrio en los que la etiología del segundo cáncer puede atribuirse a un tratamiento con tamoxifeno (hormonoterapia coadyuvante de su carcinoma mamario previo). La edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico del tumor mamario fue de 62 años (rango: 43-93). La duración media del tratamiento con tamoxifeno fue de 69,1 meses (rango: 10 meses-13 años). La edad media de las enfermas en el momento del diagnóstico del carcinoma de endometrio fue de 67,4 años.

### Clínica y procedimientos diagnósticos

La hemorragia uterina fue el primer signo clínico presentado en 9 pacientes; en las 5 restantes el hallazgo de sospecha fue ecográfico (endometrio engrosado, interfase no conservada, pólipos endometriales). Dos pacientes con clínica de metrorragia presentaban ecografía ginecológica normal (endometrio menor de 8 mm, interfase conservada).

336 La exploración de la cavidad uterina bajo procedimiento histeroscópico se indicó en 9 enfermas, estudio que fue posible en ocho de ellas.

La imagen obtenida a través de la histeroscopia fue sospechosa de carcinoma de endometrio en 4 pacientes, y el diagnóstico se confirmó en el análisis histológico de la toma biopsica obtenida. En 3 enfermas la histeroscopia reflejó un endometrio hiperplásico o la presencia de pólipos endometriales, pero sin sospecha de malignidad; no obstante, se hicieron tomas biopsicas y fue la anatomía patológica del material remitido la que arrojó el diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio.

No se indicó la práctica de una histeroscopia en 5 pacientes, que fueron sometidas a legrado uterino y/o biopsia de endometrio "a ciegas" mediante cánula de Cornier (tabla 3).

Se programó cirugía (protocolo de carcinoma de endometrio) en 12 pacientes y se desestimó el tratamiento quirúrgico en una, por el riesgo anestésico debido a la enfermedad médica asociada y la avanzada edad (93 años). Otra paciente rechazó la intervención y el seguimiento.

*Tiempo transcurrido desde la suspensión del tamoxifeno hasta el diagnóstico del carcinoma de endometrio*

La hormonoterapia con tamoxifeno se suspendió en el momento del diagnóstico del tumor endometrial en 10 pacientes (bien por la clínica, bien por los hallazgos ecográficos, histeroscópicos y anatomopatológicos).

**Tabla 3** Clínica y procedimientos diagnósticos

Clínica:

Metrorragia: 9

Asintomáticas: 5 (sospecha ecográfica)

Ecografía:

Sospechosa: 12

Normal: 2 (endometrio < 8 mm), con metrorragia

Histeroscopia:

Indicada en 9 pacientes

Sospechosa de malignidad: 5

Sugestiva de hiperplasia: 3 (diagnóstico de carcinoma en la anatomía patológica)

No posible: 1 (sólo microtoma)

Legrado diagnóstico:

En 5 pacientes. Extraclínica

Las otras 4 enfermas habían interrumpido previamente el tratamiento con tamoxifeno (por clínica de sangrado genital o porque habían completado el protocolo de 5 años).

Los estadios clínicos de estas pacientes en el momento del tratamiento definitivo eran:

— Cuatro años: estadio IIIb-IV (adenocarcinoma endometriode GIII).

— Un año: estadio Ib (adenocarcinoma endometriode GIII).

— Dos años: estadio IIIb-IV (adenocarcinoma de células claras).

— Un año y medio: estadio Ia (adenocarcinoma serosopapilar).

*Años de diagnóstico*

En el último año se diagnosticaron seis cánceres del total de los 14 de endometrio secundarios a tamoxifeno (fig. 1).

*Anatomía patológica de endometrio*

Los tipos histológicos y el grado de diferenciación se presentan en la tabla 4.

*Estadios clínicos (fig. 2)*

— Estadio Ia: 2.

— Estadio Ib: 10.

— Estadio IIIb: 2.

## DISCUSIÓN

La asociación entre la administración de tamoxifeno en pacientes con carcinoma de mama y el de-

**Tabla 4** Anatomía patológica de carcinoma de endometrio secundario a tamoxifeno

Adenocarcinoma endometriode GI	6
Adenocarcinoma endometriode GII	2
Adenocarcinoma endometriode GIII	2
Adenocarcinoma de células claras	1
Adenocarcinoma seroso-papilar	1
Adenocarcinoma villoglandular	1
No intervenido	1

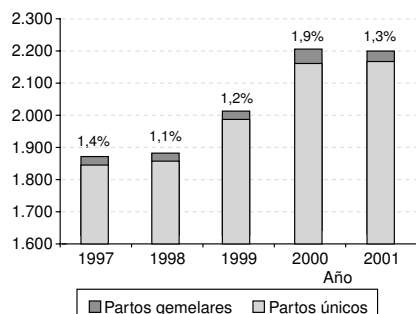


Figura 1. Año de diagnóstico.

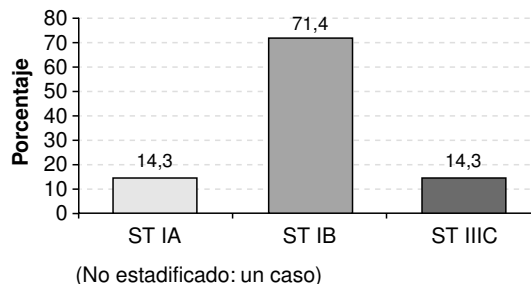


Figura 2. Estadios clínicos.

sarrollo ulterior de un carcinoma de endometrio se ha establecido en un número importante de estudios clínicos.

Desde el trabajo de Killackey et al<sup>1</sup>, donde se describía la aparición de carcinomas de endometrio detectados en pacientes con cáncer de mama que habían sido tratadas con tamoxifeno, en múltiples estudios en la bibliografía se ha reiterado la misma observación. Así, investigaciones clínicas han referido que la prescripción de este fármaco a estas pacientes supone un riesgo de desarrollo de una segunda neoplasia.

Por este motivo, se estableció la necesidad de monitorizar el tratamiento con tamoxifeno, y ya en 1995 la German Cancer Society<sup>7</sup> recomendó el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno mediante ecografía transvaginal.

Por el contrario, otras investigaciones, entre las que se encuentra la del American College of Obstetricians and Gynecologists<sup>8</sup>, han demostrado la pobre correlación existente entre los hallazgos ecográficos y la histología en estas pacientes. Así, Love et al<sup>9</sup> han hallado una tasa del 46% de falsos positivos utilizando como valor de corte 5 mm de espesor endometrial. Strauss et al<sup>10</sup> reducen la tasa de falsos positivos al 18% con un punto de corte de 10 mm (consideran como falso positivo la sospecha ecográfica sin anormalidad demostrada en la histología). Con este criterio se reduce el número de intervenciones innecesarias (histeroscopias, dilatación y legrado).

En nuestro servicio realizamos un control de las pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, en que se incluyó la práctica de una ecografía transvaginal anual. Este seguimiento de

nuestro protocolo ha permitido que en cinco de las 14 pacientes afectadas fuera posible el diagnóstico de la neoplasia endometrial, ya que ninguna de ellas presentó metrorragia, y debido a los hallazgos ecográficos se llegó a un diagnóstico temprano (todas en estadio I), antes de que la paciente presentase metrorragia.

Con el protocolo de control clinicodiagnóstico vigente en nuestro departamento, nos situamos en la línea de multitud de autores; así, en una revisión de la bibliografía más reciente hemos hallado gran cantidad de estudios cuya finalidad es la valoración de la eficacia de los ultrasonidos como método no invasivo en el diagnóstico de la enfermedad endometrial en estas pacientes. La mayoría de los autores concluyen que existe una correlación positiva entre el espesor y las características ecográficas del endometrio, y la anatomía patológica, considerando la exploración ultrasonográfica como un método aceptable y no invasivo para la detección de un carcinoma endometrial<sup>11,12</sup>.

La mayoría de estos tumores se han diagnosticado en los últimos 3 años (seis de ellos en 2000). Existe, pues, una incidencia creciente.

Otro propósito de nuestro estudio era la valoración del tipo anatomopatológico de estos carcinomas de endometrio, y en la bibliografía encontramos resultados contrapuestos; además, algunos autores afirman que los tumores de endometrio asociados con el tratamiento con tamoxifeno son más agresivos y de peor pronóstico que los que acontecen en la población general<sup>13,14</sup>. Barakat<sup>15</sup>, por su parte, habla de su mejor pronóstico en estadios más tempranos, y finalmente encontramos publicaciones en las que se establece que los tumores desarrollados en pacientes con este fármaco tienen el mismo pronóstico<sup>16</sup> que aquellos en los que no se ha hallado re-

338 lación causal con el tamoxifeno.

El tipo endometriode fue el más frecuente en nuestra serie (histología similar a los cánceres de endometrio de pacientes sin tamoxifeno), seis de ellos bien diferenciados, dos en estadio GII y dos poco diferenciados. Encontramos otros subtipos de peor pronóstico (células claras, serosopapilar y villoglandular), la mayoría de los cuales se encontraba en un estadio poco avanzado, quizá motivado por su diagnóstico temprano.

El raloxifeno es otro fármaco con actividad antiestrogénica (modulador del receptor estrogénico, SERM). Su uso está aprobado por la FDA en la prevención de la osteoporosis. En el estudio MORE<sup>17</sup> se evidenció una disminución de un 65% del riesgo de cáncer de mama frente a placebo. En el estudio STAR<sup>18</sup>, ensayo doble ciego a 2 años, se compara su eficacia en la prevención del cáncer de mama en mujeres en riesgo frente al tamoxifeno (pendiente resultados). Este fármaco posee una

elevada afinidad por el receptor estrogénico en la mama y no parece estimular el endometrio. Por ello podría ser una alternativa futura al tamoxifeno; sin embargo, no existen todavía datos clínicos de su eficacia en la quimioprevención del cáncer de mama.

## CONCLUSIONES

— Existe una incidencia creciente de neoplasias primarias asociadas de mama y endometrio, con el tamoxifeno como factor etiológico implicado.

— Menos de un tercio de los carcinomas de endometrio comenzaron con metrorragia (9 casos). En los cinco restantes el diagnóstico fue ecográfico.

— El control y el seguimiento debe establecerse mediante ecografía transvaginal-histerosonografía e histeroscopia y biopsia, si procediera.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985;69:237-8.
2. Fisher B, Costantino JP, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. 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.
3. Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:645-51.
5. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for 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.
6. Berlier M, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):40-4.
7. Hellriegel KP, Schulz KD. Nachsorge bei Mama Karzinom-Patientinnen, Empfehlungen einer Konsensus-Tagung. Forum Deutsche Krebsgesellschaft 1995;10.
8. ACOG Committee Opinion. Number 169, Feb 1996. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. Tamoxifen and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:197-9.
9. Love CDB, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RCF, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999;17:2050-5.
10. Strauss HG, Wolters M, Methfessel G, Buchmann J, Koelbl H. Significance of endovaginal ultrasonography in assessing tamoxifen-associated changes of the endometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:697-701.

11. Curcic A, Segedi D, Belopavlovic Z, Petrovic D. Transvaginal sonography of the postmenopausal endometrium *Med Pregl* 2000;53:59-63.
12. Zarbo G, Caruso G, Zammitti M, Caruso S, Zarbo R. The effects of tamoxifen therapy on the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:86-8.
13. Magriples V, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:485-90.
14. Van Hooff I. High grade endometrial cancer associated with tamoxifen use. *Eur J Cancer* 1998;34(Suppl 4):S48-9.
15. Barakat R. Tamoxifen and endometrial cancer: most cancer are early stage and highly curable. *Eur J Cancer* 1999;34 (Suppl 4):S49-50.
16. Mignotte H, Lasset C, Bonadona V. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. *Eur J Cancer* 1998;34(Suppl 4): S46-7.
17. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-97.
18. Jubeliner SS, Crowell EB Jr. The STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) trial in West Virginia. *W V Med J* 2000;96:602.