

586 **Francisco Salazar**
Luis San Frutos
Virginia Engels
Beatriz Bueno
Tirso Pérez-Medina
Inmaculada Orensanz
José Bajo

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Santa Cristina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia:

Dr. F. Salazar Arquero.
Carabelos, 24 4.º izqda. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: fsalazara@sego.es

Fecha de recepción: 3/7/2006.

Aceptado para su publicación: 25/5/2008.

Valoración ecográfica del endometrio en pacientes tratadas con tamoxifeno

Ultrasonographic endometrial evaluation in patients treated with tamoxifen

RESUMEN

Objetivo: Medir el grosor y caracterizar las imágenes ecográficas del endometrio inducidas por tamoxifeno y conocer su evolución durante el tratamiento.

Pacientes y métodos: Analizamos 278 pacientes con cáncer de mama, entre 1995 y 2000, en tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante 5 años, explorándolas mediante ecografía transvaginal anual. Realizamos un análisis retrospectivo del grosor endometrial y de los patrones morfológicos endometriales reflejados en las imágenes ecográficas archivadas.

Resultados: El grosor endometrial aumenta significativamente en los años de tratamiento; pasa de 7,84 mm de media el primer año a 16,67 mm el quinto año. Existen 5 patrones ecográficos endometriales en las pacientes tratadas con tamoxifeno: lineal, heterogéneo-hiperrefringente, homogeneo-hiperrefringente, patrón de pólipo endometrial y patrón sospechoso de malignidad. El primer año predomina el patrón homogéneo-hiperrefringente y el último año, el patrón heterogéneo-hiperrefringente.

Conclusiones: El tamoxifeno aumenta el grosor endometrial en los años de tratamiento e induce 5 patrones ecográficos que cambian año a año.

PALABRAS CLAVE

Tamoxifeno. Ecografía transvaginal. Cáncer de mama. Cáncer de endometrio.

ABSTRACT

Objective: To measure endometrial thickness and characterize ultrasonographic endometrial images induced by tamoxifen, as well as to determine changes in ultrasonographic patterns throughout treatment.

Patients and methods: We analyzed 278 patients with breast cancer between 1995 and 2000 under adjuvant therapy with tamoxifen for 5 years. Annual ultrasonographic examination was performed. Endometrial thickness and the morphological endometrial patterns in stored

ultrasonographic images were retrospectively analyzed.

Results: Endometrial thickness significantly increased during treatment from a mean of 7.84 mm in the first year to 16.67 mm in the fifth year. Five endometrial patterns were found on ultrasonography in patients receiving tamoxifen: linear, heterogeneous-hyperechoic, homogeneous-hyperechoic, endometrial polyp, and suspicious for malignancy. The homogeneous-hyperechoic pattern predominated in the first year and the heterogeneous-hyperechoic pattern in the fifth year.

Conclusions: Tamoxifen increases endometrial thickness in the course of treatment and induces five ultrasonographic patterns which change year-by-year.

KEY WORDS

Tamoxifen. Transvaginal ultrasonography. Breast cancer. Endometrial cancer.

INTRODUCCIÓN

El tamoxifeno es un antiestrógeno trifeniletileno no esteroideo sintético, perteneciente al grupo de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) que se ha utilizado en el tratamiento del cáncer de mama desde principios de los años setenta¹. Por su efecto antiestrogénico en la mama, reduce la incidencia de cánceres primarios contralaterales y prolonga la supervivencia libre de enfermedad en pacientes operadas de cáncer de mama².

Paradójicamente, el tamoxifeno posee un efecto estrógeno-like sobre el endometrio y las pacientes tratadas muestran diferentes patrones ecográficos endometriales³, algunos de ellos parecidos a los que se observan en el adenocarcinoma de endometrio. Se ha observado mediante ecografía transvaginal que el endometrio se encuentra con más frecuencia engrosado en las mujeres sometidas a este tratamiento⁴. El tamoxifeno no ofrece un patrón estable sino una serie de imágenes ultrasonográficas muy diversas, entre las que pueden asociarse las caracte-

rísticas propias del adenocarcinoma endometrial, así como otras afecciones benignas, como pólipos, adenomiosis y todo tipo de hiperplasias endometriales. El seguimiento por ecografía de las pacientes tratadas está en debate, probablemente por la confusión que ocasiona al no estar bien definidas las imágenes inducidas por su uso.

El objetivo de este trabajo es estudiar el grosor endometrial y caracterizar las imágenes ecográficas inducidas por el tamoxifeno, así como conocer su evolución durante los años de tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional analítico, histórico y hospitalario de las historias clínicas de las pacientes seleccionadas, que contaba con la aprobación del comité de ética de nuestro centro. Para ello, estudiamos a 278 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama entre los años 1995 y 2000. Todas estas pacientes procedían de la consulta de patología mamaria de nuestro centro y seguían sus revisiones periódicas en dicha consulta. Además, todas ellas estaban sometidas a tratamiento adyuvante con tamoxifeno (20 mg/día) por cáncer de mama durante un período de 5 años. Con el fin de valorar el efecto del tamoxifeno en el endometrio, realizamos exploraciones ecográficas transvaginales anuales durante todo el período que estuvieron en tratamiento.

Los criterios de inclusión de las pacientes en el estudio fueron:

- Pacientes operadas de cáncer de mama dependiente de hormonas.
- Tratamiento con tamoxifeno a dosis de 20 mg/día por vía oral.
- Seguimiento en la consulta de mama en años sucesivos tras la cirugía.

Como criterios de exclusión del estudio definimos los siguientes:

- Pacientes con histerectomía previa al tratamiento con tamoxifeno.
- Mujeres que tras ser operadas no siguieron controles en nuestro centro.

– Pacientes que dejaron el tratamiento con tamoxifeno por orden facultativa o bien por miedo a efectos secundarios.

Las ecografías transvaginales se hicieron con un ecógrafo LOGIQ 500, de General Electric Company, equipado con una sonda vaginal multifrecuencia de 7,5 MHz. Todas las ecografías fueron realizadas por alguno de los cuatro especialistas en ginecología y obstetricia de la unidad de ecografía, que éramos los encargados de emitir el informe que pasaba a la historia clínica de la paciente junto con la impresión de las fotografías que reflejaban los datos relevantes de la exploración. Determinamos el grosor endometrial según la técnica descrita por Granberg et al⁵ en 1991. En cuanto a la valoración morfológica del endometrio, nos basamos en nuestra propia experiencia a la hora de describir subjetivamente las imágenes ecográficas. Así, valorábamos la morfología endometrial en función de su ecorrefringencia y de la presencia o no de áreas econegativas en su interior, de su homogeneidad o heterogeneidad y finalmente de la conservación o pérdida de la interfase endometrio-miometrio, e incluimos esos parámetros en el informe ecográfico. Posteriormente, utilizamos los datos que nos proporcionaban el informe y la iconografía para tratar de catalogar los diferentes patrones morfológicos endometriales y su evolución en los 5 años de tratamiento.

En cuanto al análisis de los datos obtenidos, creamos una base de datos con el programa Access 2002, integrado en el paquete Microsoft Office XP, y analizamos las variables con el paquete estadístico SPSS para Windows 11.5.1 (SPSS Inc., 1989-2002 Chicago, IL, USA). Para la descripción de las diferentes variables utilizamos la media y para las varia-

bles cuantitativas, el rango. Para las variables cualitativas politómicas utilizamos porcentajes con un decimal. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de homogeneidad de porcentajes y las cuantitativas mediante las pruebas de Anova y post hoc de Bonferroni. Consideramos estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La edad media de las pacientes fue de 59,9 años (rango 35-86). La mayoría no tenía antecedentes personales de interés ($n = 230$; 83,7%) mientras que en 27 (9,71%) casos había antecedentes familiares de cáncer de mama. En 265 (95,32%) casos, las pacientes eran menopáusicas. Dentro de los tipos histológicos de cáncer de mama, el más frecuente fue el ductal infiltrante, con 200 (71,9%) casos, seguido de los carcinomas intraductal (49 casos; 17,7%), lobulillar infiltrante (25 casos; 8,9%) y otros 4 (1,5%) casos de carcinoma coloide.

El grosor endometrial medio aumentó de forma significativa todos los años de tratamiento y disminuyó tras un año sin tratamiento a cifras similares a las del primer año de tratamiento (tabla 1). Así, el grosor endometrial medio $\pm$ desviación estándar pasó de $7,84 \pm 4,66$ mm durante el primer año de tratamiento a $9,21 \pm 4,49$ mm durante el segundo año ($p < 0,01$), a $11,35 \pm 5,40$ mm en el tercer año ($p < 0,01$), $13,51 \pm 6,37$ mm en el cuarto año ($p < 0,01$) y $16,67 \pm 8,35$ mm durante el quinto año de tamoxifeno ($p < 0,01$).

Tras el análisis de los informes ecográficos y de la iconografía, las imágenes endometriales de las pacientes del estudio se clasificaron en 5 patrones:

Tabla 1. Descripción del grosor endometrial en los diferentes años de tratamiento

	Grosor endometrial medio (mm)	Rango del grosor endometrial (mm)	p*
1.º año con tamoxifeno	$7,84 \pm 4,66$	1-43	
2.º año con tamoxifeno	$9,21 \pm 4,49$	1-40	$< 0,01$
3.º año con tamoxifeno	$11,35 \pm 5,40$	1-48	$< 0,01$
4.º año con tamoxifeno	$13,51 \pm 6,37$	2-49	$< 0,01$
5.º año con tamoxifeno	$16,67 \pm 8,35$	1-39	$< 0,01$
1.º año sin tratamiento	$6,66 \pm 6,45$	1-8	$< 0,22$

Los datos se expresan como media $\pm$ desviación estándar.

*Valores p de las diferencias en el grosor endometrial medio según transcurren los años de tratamiento comparados con el grosor endometrial medio medido el primer año de tratamiento con tamoxifeno.



Figura 1. Patrón endometrial atrófico.



Figura 2. Patrón quístico endometrial.



Figura 3. Patrón homogéneo endometrial.



Figura 4. Patrón pólipo endometrial.

1. Patrón lineal (fig. 1): definimos el patrón lineal como una imagen endometrial homogénea, lineal y de menos de 5 mm de grosor.

2. Patrón heterogéneo-hiperrefringente o quístico (fig. 2): definimos este patrón como un endometrio, que se visualiza en ecografía aumentado de grosor (más de 5 mm) hiperrefringente con áreas econegativas de 2 mm dispersas entre el grosor del endometrio.

3. Patrón homogéneo-hiperrefringente (fig. 3): este patrón ecográfico se identifica porque presenta una imagen endometrial hiperrefringente, aumentada de grosor, homogénea y sin pérdida de la interfase endometrio-miometrial.

4. Patrón de pólipo endometrial (fig. 4): este patrón identifica una zona ovalada hiperrefringente en el interior del endometrio, que la identificamos como compatible con pólipo endometrial.

5. Patrón sospechoso de malignidad endometrial: se trata de una imagen hiperrefringente, dishomogénea y que en ocasiones atraviesa, o bien desconfigura, la interfase endometrio-miometrial.

La frecuencia con que se apreciaron esas imágenes en los distintos años de tratamiento aparecen en la tabla 2 y en la figura 5; en el primer año los patrones homogéneo y lineal fueron los más frecuen-

Tabla 2. Evolución de las imágenes endometriales durante el tratamiento

	1.ª año	2.º año	3.ª año	4.º año	5.º año
Lineal	73 (26,20%)	49 (17,64%)	24 (8,63%)	13 (4,62%)	4 (1,44%)
Heterogéneo-hiperrefringente	39 (13,96%)	76 (27,53%)	146 (52,42%)	192 (69,00%)	210 (75,61%)
Homogéneo-hiperrefringente	162 (58,34%)	148 (52,81%)	104 (37,44%)	70 (25,33%)	62 (22,42%)
Pólipo	3 (1,14%)	4 (1,66%)	4 (1,60%)	3 (1,13%)	2 (0,62%)
Sospechoso de malignidad	1 (0,5%)	1 (0,5%)	—	—	—

Los datos se presentan como número de casos y porcentaje.

Tabla 3. Análisis de la evolución del patrón heterogéneo-hiperrefringente

Año de tratamiento	Patrón heterogéneo-hiperrefringente (%)	p*
1.ª año con 2.º año	13,96 ↔ 27,53	< 0,01
2.º año con 3.ª año	27,53 ↔ 52,42	< 0,01
3.ª año con 4.º año	52,42 ↔ 69,00	< 0,01
4.º año con 5.º año	69,00 ↔ 75,61	0,18

*Valores de p de las diferencias en el porcentaje de patrón heterogéneo-hiperrefringente según transcurren los años de tratamiento con tamoxifeno.

Tabla 4. Análisis de la evolución del patrón lineal

Año de tratamiento	Patrón lineal (%)	p*
1.ª año con 2.º año	26,20 ↔ 17,64	0,03
2.º año con 3.ª año	17,64 ↔ 8,63	0,01
3.ª año con 4.º año	8,63 ↔ 4,62	0,07
4.º año con 5.º año	4,62 ↔ 1,44	0,03

*Valores de p de las diferencias en el porcentaje de patrón lineal según transcurren los años de tratamiento con tamoxifeno.

tes, y luego fueron sustituidos por el patrón quístico con el paso de los años (tablas 3-6).

Sólo describimos 2 patrones sospechosos de malignidad, uno en el primer año de tratamiento y otro en el segundo año. El del primer año se correspondió anatomopatológicamente con un pólipo y el de segundo sí fue un adenocarcinoma endometrial. En total, en el grupo de estudio encontramos 5 cánceres endometriales:

– Primer caso: 77 años, quinto año de tratamiento, presentó metrorragia y tenía un patrón homogé-

Tabla 5. Análisis de la evolución del patrón homogéneo-hiperrefringente

Año de tratamiento	Patrón homogéneo-hiperrefringente (%)	p*
1.ª año con 2.º año	58,34 ↔ 52,81	< 0,01
2.º año con 3.ª año	52,81 ↔ 37,44	< 0,01
3.ª año con 4.º año	37,44 ↔ 25,3	< 0,01
4.º año con 5.º año	25,33 ↔ 22,42	0,37

*Valores de p de las diferencias en el porcentaje de patrón homogéneo-hiperrefringente según transcurren los años de tratamiento con tamoxifeno.

Tabla 6. Análisis de la evolución del patrón pólipo

Año de tratamiento	Patrón pólipo (%)	p*
1.ª año con 2.º año	1,14 ↔ 1,66	0,45
2.º año con 3.ª año	1,66 ↔ 1,60	0,94
3.ª año con 4.º año	1,60 ↔ 1,13	0,56
4.º año con 5.º año	1,13 ↔ 0,62	0,67

*Valores de p de las diferencias en el porcentaje de patrón pólipo según transcurren los años de tratamiento con tamoxifeno.

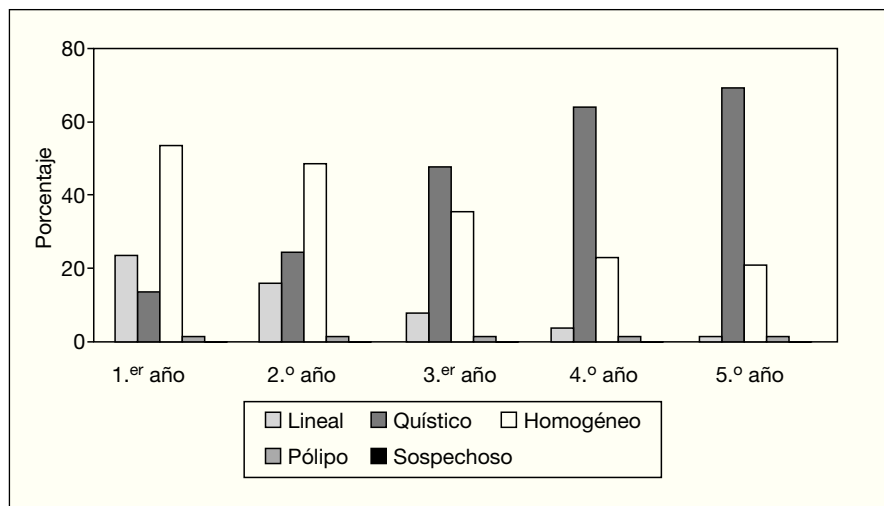
neo-hiperrefringente de 15 mm de grosor. Adenocarcinoma seroso papilar, estadio IIIA de la FIGO.

– Segundo caso: 55 años, cuarto año de tratamiento, presentó metrorragia y patrón homogéneo-hiperrefringente de 36 mm. Adenocarcinoma endometrioide, estadio IA.

– Tercer caso: 60 años, quinto año de tratamiento, asintomática, imagen de mioma en la ecografía que creció de forma rápida. Sarcoma del estroma endometrial, estadio IC.

– Cuarto caso: 66 años, segundo año de tratamiento, metrorragia y patrón sospechoso de malig-

Figura 5. Evolución de las características endometriales durante el tratamiento.



nidad de 14 mm. Adenocarcinoma endometriode, estadio IA.

– Quinto caso: 63 años, segundo año de tratamiento, metrorragia y patrón homogéneo-hiperrefringente de 16 mm. Adenocarcinoma endometriode, estadio IA.

DISCUSIÓN

El tamoxifeno es un fármaco de gran importancia en el tratamiento del cáncer de mama. El metaanálisis de Oxford² demuestra una mejora de la supervivencia de las pacientes con afectación ganglionar por cáncer de mama, así como una reducción de la incidencia de cáncer de mama contralateral.

Al tratarse de un SERM tiene un efecto estrogénico en otros órganos, como puede ser el útero, y aumenta el riesgo de cáncer de endometrio^{3,6,7}.

El grosor endometrial es el parámetro que mejor correlación ha dado en el diagnóstico ecográfico del cáncer de endometrio⁸. Si comparamos con las cifras habituales de grosor endometrial en las pacientes menopáusicas, las pacientes de nuestro estudio presentan un grosor ya desde el primer año muy aumentado, y en el quinto año llega a los 16,6 mm de media. Por tanto, la interpretación de estas cifras debe realizarse en el contexto del tratamiento y la experiencia nos demuestra que no hay que llevar a cabo intervenciones basadas únicamente en este dato. Existen

trabajos que demuestran un mayor grosor endometrial en mujeres en tratamiento que en los controles⁴. Este engrosamiento endometrial puede deberse al desarrollo de procesos subendometriales, como quistes o edema del estroma⁹⁻¹¹ o a la aparición de pólipos¹².

En la literatura científica hay pocos trabajos que describan el aspecto ecográfico del endometrio en usuarias de tamoxifeno¹³. Con nuestros resultados podemos comprobar que el efecto del tamoxifeno sobre el endometrio tiene expresión ecográfica y además su influencia es dinámica en los años de tratamiento. El patrón inicial predominante es el homogéneo, seguido por el lineal, y observamos cómo con el tiempo de estímulo predomina claramente el patrón quístico (dishomogéneo), convirtiéndose en el patrón ecográfico característico del tratamiento con tamoxifeno. El patrón pólipo permanece estable, lo que supone que pueden ser pólipos ya presentes antes del tratamiento, o que si aparecen de novo por el estímulo endometrial quedan enmascarados en el patrón quístico. Parece claro, además, que el estímulo endometrial ocurre en prácticamente todas las pacientes, ya que el patrón lineal que debería corresponderse al endometrio atrófico casi desaparece con los años.

En cuanto al patrón quístico, como característico del tamoxifeno, se ha descrito por otros autores^{12,14} y los hallazgos ultrasonográficos representarían la presencia de procesos subendometriales, con quistes o edema del estroma¹¹.

Durante el período de estudio, aparecieron 5 casos de cáncer de endometrio, 4 de los cuales tenían metrorragia. El único que no la presentó fue un sarcoma del estroma endometrial que resultó ser un hallazgo a raíz de la valoración de un mioma que aumentaba rápidamente de tamaño. En los otros 4 casos, 3 presentaban un patrón endometrial homogéneo-hiperrefringente y tan sólo uno se clasificó como sospechoso de malignidad. Es importante destacar que ningún caso de carcinoma apareció en el patrón quístico.

No obstante, a pesar de nuestro esfuerzo por caracterizar las imágenes y buscarles una aplicabilidad a la práctica clínica, hemos de asumir que la metrorragia fue el primer signo de alarma, muy por delante del diagnóstico ecográfico.

Quizá los resultados queden limitados por el carácter retrospectivo del trabajo, pero puede servir para unificar la descripción de las imágenes endometriales inducidas por el tamoxifeno y para demostrar que existe un proceso dinámico en la evolución del endometrio sometido al estímulo prolongado del tamoxifeno. Quedan abiertos interrogantes, el principal de ellos es saber la correspondencia de estos patrones con la anatomía patológica. En este trabajo no se realizó un correlato histológico con cada patrón endometrial, lo que supuso una de las principales limitaciones del mismo, ya que nuestro objetivo era la descripción morfológica del endometrio por ecografía. No obstante, sería un trabajo sumamente interesante correlacionar histológicamente cada uno de los patrones ecográficos.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Regan RM, Jordan VC. The evolution of tamoxifen therapy in breast cancer: selective oestrogen-receptor modulators and downregulators. *Lancet*. 2002;3:207-14.
2. Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet*. 1992;339:1-15,71-85.
3. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemenn LA, Gimbrere GH, Otter R, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet*. 1994;343:448-52.
4. Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, Cordoba M, Bilbao S, Ataras MM, et al. Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol*. 1994;52:185-90.
5. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:47-52.
6. Fornander T, Cedermark B, Maattson A, Skoog L, Theve T, Aspergen J, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet*. 1989;1:117-20.
7. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Carcinogenic effects of adjuvant tamoxifen treatment and radiotherapy for early breast cancer. *Acta Oncol*. 1992;32:259-63.
8. Karlsson B, Grangerg S, Wikland M. Transvaginal ultrasonography of endometrium in women with postmenopausal bleeding. A Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:1637-48.
9. Bomstein J, Auslender R, Pascal B, Guterman E, Isakov D, Abramovici H. Diagnostic pitfalls of ultrasonographic uterine screening in women treated with tamoxifen. *J Reprod Med*. 1994;39:674-8.
10. Achiron R, Lipitz S, Sivan E, Goldenberg M, Mashiach S. Sonohysterography for ultrasonographic evaluation of tamoxifen-associated cystic thickened endometrium. *J Ultrasound Med*. 1995;14:685-8.
11. Bese T, Kosebay D, Demirkiran F, Arvas M, Bese N, Mandel N. Ultrasonographic appearance of endometrium in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;67:157-62.
12. McGonigle KF, Shaw SL, Vasilev SA, Odom-Maryon T, Roy S, Simpson JF. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:1145-50.
13. Troyano JM, Molina A, Clavijo MT, et al. Ecografía en el manejo de la metrorragia posmenopáusica. *Revista Española de Ultrasonidos en Obstetricia y Ginecología*. 2002.
14. Achiron R, Grisaru D, Golan-Porat R, Lipitz S. Tamoxifen and the uterus: an old drug tested by new modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7:374-8.