



ARTÍCULO ORIGINAL

Cambios endometriales en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno. Rol del ultrasonido en sus diferentes modalidades. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología, México

Irma Pérez-Zúñiga*, Roberto A. Cruz-Morales, Irlanda Pacheco-Bravo y Yolanda Villaseñor-Navarro

Departamento de Radiología e Imagen, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Endometrio; Cáncer de mama;
Ultrasonido;
Tamoxifeno; México.

Resumen

Objetivos: Determinar el rol del ultrasonido en el diagnóstico de patología endometrial inducida por tamoxifeno en mujeres con antecedente de cáncer de mama, utilizando la medición del grosor endometrial y cambios morfológicos. Establecer la lesión endometrial más frecuente inducida por tamoxifeno en mujeres asintomáticas y con sintomatología.

Material y métodos: Se revisaron de forma retrospectiva y descriptiva ultrasonidos pélvicos, transvaginales e histerosonografías; así como expedientes electrónicos de 52 pacientes tratadas con tamoxifeno en el Instituto Nacional de Cancerología. Se consideró como variable principal el grosor endometrial que fue medido en su diámetro anteroposterior, considerando normal la medición de 5 mm o menos. El grosor endometrial fue correlacionado con la presencia o ausencia de síntomas, duración del tratamiento, cambios morfológicos, hallazgos histopatológicos y su asociación con enfermedad endometrial de riesgo (pólipos, hiperplasia y cáncer).

Resultados: La media de edad de las pacientes fue de 52.25 años, obteniendo los rangos con mayor frecuencia de presentación de 41-45 años y 56-60 años. El 82.6% de las pacientes presentaron engrosamiento endometrial siendo de 10 mm el de mayor frecuencia. El hallazgo patológico más frecuente por ultrasonido fue la presencia de áreas quísticas (63.1%) con una *p* significativa de 0.05, pólipos endometriales (28.8%), atrofia (17.3%), líquido en cavidad endometrial (23.1%), miomas (19.2%). Lesiones endometriales más frecuentes corroboradas por patología: pólipos endometriales (50%), hiperplasia endometrial sin atipia (36%), atrofia (9%), carcinoma endometrial (5%).

Conclusiones: El ultrasonido mostró una alta sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones incipientes con riesgo de transformación maligna como cáncer endometrial. Las pacientes asintomáticas, posterior a los 5 años de tratamiento con tamoxifeno, también desarrollan lesiones que mediante la ecografía pueden ser detectadas de forma temprana, sin tener que esperar a presentar síntomas. El grosor endometrial y la presencia de áreas quísticas son indicadores tempranos de alteración endometrial condicionada por tamoxifeno.

* Autor para correspondencia: Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: 4747 1020, ext. 10005. Correo electrónico: dra_ipz@hotmail.com (Irma Pérez-Zúñiga).

KEYWORDS

Endometrium; Breast cancer; Ultrasound; Tamoxifen; Mexico.

Endometrial changes in breast cancer patients treated with Tamoxifen. Role of ultrasound in its various forms. Experience at the Instituto Nacional de Cancerología, Mexico

Abstract

Background: Determine the role of ultrasound in the diagnosis of endometrial pathology induced by tamoxifen in women with a history of breast cancer, using the measurement of the endometrium and morphological changes. Establish the most frequent injury-induced endometrial tamoxifen.

Materials and methods: Were reviewed retrospectively and descriptive pelvic ultrasound, transvaginal, sonohysterography and electronic files of 52 patients treated with tamoxifen in the Instituto Nacional de Cancerología. Primary endpoint considered that endometrial thickness was measured in the anteroposterior diameter standard regarding measuring 5 mm or less. The endometrial thickness was correlated with the presence or absence of symptoms, duration of treatment, morphological changes, histopathological findings and their association with risk endometrial disease (polyps, hyperplasia and cancer).

Results: The median age of patients was 52.25 years, range more often at presentation was 41-45 years and 56-60 years. Thirty five examinations (82.6%) of patients had endometrial thickness of 10 mm being the most frequent. The most frequent pathological findings by ultrasound was the presence of cystic areas with a $p=0.05$, endometrial polyps (28.8%), atrophy (17.3%), liquid in endometrial cavity (23.1%), myoma (19.2%). The most common endometrial lesions confirmed by pathology: endometrial polyps (50%), endometrial hyperplasia without atypia (36%), atrophy (9%), endometrial carcinoma (5%).

Conclusion: The ultrasound showed a high sensitivity and specificity for detection of incipient lesions at risk of malignant transformation and endometrial cancer. Asymptomatic patients after 5 years of treatment with tamoxifen also develop lesions using ultrasound can be detected early, without having to wait for symptoms. Treatment with tamoxifen for more than 5 years have highest risk of Endometrial Carcinoma. The endometrial thickness and the presence of cystic areas are early indicators of altered endometrial conditioned by tamoxifen.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El tamoxifeno es un antiestrógeno no esteroideo que actúa competitivamente uniéndose a los receptores de estrógenos, inhibiendo la acción del estradiol¹. Es utilizado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado y como terapia adyuvante en la enfermedad temprana, mejorando la supervivencia libre de enfermedad, reduciendo las recurrencias y el riesgo de un nuevo tumor primario en la mama contralateral. Aunque se recomienda inicialmente en pacientes con cáncer de mama posmenopáusicas con afección ganglionar y receptores positivos de estrógeno, el uso de tamoxifeno en etapas tempranas provee beneficio independientemente del receptor de estrógeno o del estado ganglionar; así como edad o presencia de menopausia². Además de su uso generalizado en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama, el uso de tamoxifeno tiene beneficios profilácticos en mujeres de alto riesgo sin cáncer de mama.

Para la selección de la terapia endocrina debe determinarse la presencia de receptores de estrógenos y progesterona en el tejido tumoral, en estos casos el tratamiento de elección es el tamoxifeno.

En las mujeres con cáncer de mama con receptor de estrógenos positivo, el tratamiento con tamoxifeno durante 5

años reduce el cáncer de mama con tasas anuales de recurrencia en un 50%, reduce la tasa de mortalidad anual en un 35% disminuye el riesgo de cáncer de mama contralateral en un 39% y se ha mostrado una reducción del 38% en su incidencia global³.

El tamoxifeno tiene efectos proestrogénicos sobre el endometrio y se asocia con un aumento en la prevalencia de hiperplasia endometrial, pólipos y carcinoma. Más de la mitad de las pacientes con cáncer de mama que son tratadas con tamoxifeno desarrollan una lesión endometrial en 6 a 36 meses⁴.

Se estima que el riesgo relativo (RR) para presentar cáncer de endometrio es de 1.3 a 7.5 y es considerado el efecto adverso más grave. Por lo tanto, cualquier paciente que presente hemorragia mientras esté tomando tamoxifeno requiere evaluación ultrasonográfica.

El ultrasonido es una herramienta de gran utilidad en la valoración del endometrio considerándose un método de abordaje inicial, de fácil acceso y bajo costo; existen 3 modalidades de ultrasonido para su evaluación (pélvico, transvaginal e histerosonografía). El ultrasonido pélvico tiene una sensibilidad para detectar enfermedad endometrial del 70% y una especificidad del 60%. El ultrasonido transvaginal tiene una sensibilidad de un 95% y una especificidad

del 61%, con una agudeza diagnóstica para invasión miometrial del 77%. La histerosonografía tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad de un 82%, con un valor predictivo positivo del 82% y valor predictivo negativo de un 94%^{5,6}.

Estudios clínicos aleatorizados han demostrado que, si bien el uso de tamoxifeno aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, el beneficio neto que ofrece al aumentar la supervivencia libre de progresión del cáncer de mama es mayor.

Actualmente, las recomendaciones para el seguimiento de las mujeres que toman tamoxifeno incluyen la realización de un informe anual con examen ginecológico que incluye la investigación de síntomas vaginales anormales, revisión con ultrasonido anual y la limitación del uso de tamoxifeno a 5 años de duración, ya que no se ha demostrado beneficios más allá de este tiempo.

Este estudio se realizó para detectar los cambios sonográficos endometriales más frecuentes en pacientes que cursan con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno y para determinar la utilidad del cribado ecográfico en pacientes de esta población.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo basado en el análisis descriptivo y estadístico de los datos obtenidos de las historias clínicas que incluyeron a 52 mujeres con cáncer de mama, tratadas con tamoxifeno clínicamente asintomáticas y con sintomatología, examinadas por ultrasonido en sus diferentes modalidades (pélvico, transvaginal e histerosonografía), en el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2013.

La búsqueda de casos se realizó en el sistema de expediente electrónico INCANET. Una vez obtenidos los registros de las pacientes se revisaron las imágenes en el archivo digital (PACS), en donde se evaluaron las imágenes para identificar las variables y medición del grosor endometrial con los diferentes métodos de ultrasonido. La información obtenida fue analizada de manera cuantitativa y por computadora, utilizando el programa SPSS® para Windows versión 15.0.

Las variables de interés fueron la edad de la paciente, la sintomatología, el grosor y la ecotextura endometrial; así como la presencia de masas polipoides y áreas quísticas.

El análisis de datos se dividió en 3 partes: a) análisis descriptivo de la población para lo cual se utilizó el análisis de frecuencias; b) análisis de perfiles descriptivo y de comparación utilizando perfiles de frecuencia y cruces de variables; c) diferencias entre grupos con prueba de comparación *ji cuadrada*.

Técnica ultrasonográfica

Los estudios de ultrasonido fueron realizados por técnicos en ultrasonido y médicos radiólogos oncólogos del Instituto Nacional de Cancerología, de acuerdo al siguiente protocolo para excluir malignidad:

En el ultrasonido pélvico se utiliza transductor convexo de 3 a 5 MHz con vejiga adecuadamente distendida, para ser utilizada como ventana acústica.

En el ultrasonido transvaginal se usa un transductor intracavitario de 5 a 10 MHz con previo vaciamiento de la vejiga.

En la histerosonografía se coloca a la paciente en posición de litotomía dorsal, se realiza una exploración ultrasonográfica

de rutina con transductor intracavitario de 5 a 10 MHz. Posteriormente, se coloca un espejo vaginal y se introduce una cánula en el interior de la cavidad endometrial, se retira el espejo, colocando nuevamente el transductor. Se administran de 5 a 40 cc de solución salina para distender la cavidad endometrial y se adquieren imágenes.

Con los diferentes métodos de ultrasonido, la adquisición de las imágenes del útero se realizan en corte sagital (eje largo) y transversal (eje corto) incluyendo fondo, cuello uterino y anexos, aunque éstos en ocasiones pueden no ser visibles en mujeres posmenopáusicas.

Medición

La valoración del grosor endometrial se realiza por cortes longitudinales y transversales desde el fondo uterino, midiendo la distancia existente entre su lámina basal anterior y posterior, abarcando las 2 caras endometriales y excluyendo la capa interna hipoeoica circundante del miometrio interno, con lo que se obtiene el grosor bioendometrial teniendo como medida normal de 3 a 5 mm. En los casos en los que las superficies endometriales están separadas por líquido, el grosor endometrial unilateral se mide en el lugar de máximo grosor. Para esta medida se requiere de una metodología para ser considerada válida⁷.

- El espesor del endometrio se medirá en el plano sagital del útero y no en el transversal, ya que al utilizar un transductor transvaginal, nunca tendremos la seguridad de un corte transversal puro u oblicuo del útero.
- La imagen endometrial debe ser claramente visible en toda la cavidad.
- La técnica debe ser realizada por un ecografista experto.

Resultados

Durante el periodo de enero-diciembre de 2013, se realizaron exploraciones sonográficas a 52 pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno en un rango de edad de 30 a 79 años con una media de 52.2 años, los rangos con mayor frecuencia de presentación fueron de 41-45 años (23%), 56-60 años (23%) y 51-55 años (19%). Para la realización de esta investigación se incluyeron pacientes a quienes se les había realizado ultrasonido en alguna de sus modalidades: pélvico (31%), histerosonografía (10%) y transvaginal (59%). La determinación de patología endometrial en mujeres que habían sido tratadas con tamoxifeno se realizó en 2 grupos de pacientes en base a la presencia de sintomatología: 40% fueron asintomáticas y el 60% fueron sintomáticas presentando sangrado transvaginal.

Las características sonográficas del endometrio observadas son: atrofia endometrial en un 17.3% (9/52) y engrosamiento endometrial en 82.6% (42.9/52), siendo la media de 10 mm. El hallazgo más frecuente por ultrasonido fue la presencia de áreas quísticas con *una p* significativa de 0.05; otro elemento valorado fue la ecotextura, al respecto se observó una mayor proporción de pacientes 81% (42.1/52) con una ecotextura endometrial heterogénea y 19% (9.8/52) homogénea. Otros elementos evaluados observados como áreas quísticas se presentaron en un 63.1% (32.8/52), la

presencia de pólipos endometriales con un 28.8% (14.9/52), líquido en la cavidad endometrial 23.1% (12/52) y miomas en un 19.2% (9.9/52), los hallazgos sonográficos por cada método de imagen se desglosan en la tabla 1.

Al analizar los grupos de manera independiente en la tabla 1, se observa una mayor proporción de patología detectada en los métodos de histerosonografía y ultrasonido transvaginal, lo cual concuerda con los hallazgos presentados en diversas investigaciones que otorgan una mayor sensibilidad y especificidad a dichos métodos.

A un total de 25 pacientes asintomáticas con hallazgos ecográficos de sospecha y que refirieron sangrado transvaginal se les realizó biopsia, permitiendo identificar a las lesiones endometriales más frecuentes corroboradas por patología: 50% (12.5/25) pólipos endometriales, hiperplasia endometrial sin atipia 36% (9/25), atrofia 9% (2.2/25) y carcinoma endometrial 5% (1.2/25).

Dado que uno de los objetivos de la presente investigación fue determinar cuáles son las lesiones endometriales más frecuentes en pacientes asintomáticas y sintomáticas, se procedió a realizar un perfil descriptivo comparativo, que permitió observar que en el caso de las pacientes asintomáticas, se observó como la patología más frecuente la hiperplasia simple sin atipia (19%), dichas pacientes mostraban como hallazgo sonográfico engrosamiento endometrial; mientras que las pacientes sintomáticas presentaron como la patología más frecuente la presencia de pólipos (38.7%).

En el grupo de las pacientes asintomáticas el hallazgo por las diferentes modalidades de ultrasonido más frecuente fueron las áreas quísticas en el endometrio 52.4% (11/21), seguidas de pólipos 19% (3.9/21) y miomas 19% (3.9/21). En el grupo de pacientes sintomáticas también presentan una mayor frecuencia las áreas quísticas en el endometrio 47.1%

(14.6/31), pólipos 21.6% (6.6/31), miomas 11.8% (3.5/30), observando también otros hallazgos sonográficos que no se muestran en las pacientes asintomáticas, como son: líquido en la cavidad endometrial (2.0%) y líquido libre en la cavidad pélvica (7.8%) (tabla 2).

Como se puede analizar en la tabla anterior, la presencia de áreas quísticas en el endometrio muestra una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.05$) entre pacientes asintomáticas y sintomáticas (con mayor ocurrencia en las pacientes asintomáticas), el resto de los diferentes tipos de patología observados tal y como se han descrito anteriormente, muestran una tendencia de mayor presentación en la pacientes sintomáticas.

Discusión

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 70. Por su efecto antiestrogénico en la mama, es ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado, como terapia adyuvante en la enfermedad temprana y en la terapia hormonal paliativa se ha demostrado una disminución de la mortalidad en un 22%; sin embargo, su uso está vinculado con una mayor incidencia en diversas alteraciones endometriales asociadas a su efecto estrogénico como carcinoma endometrial (1%); debido a esto se considera de suma importancia el uso de la ecografía como método de detección y vigilancia endometrial en este grupo de pacientes^{7,8}.

Tabla 1 Porcentaje de patología detectada según método ecosonográfico

Método	Patología	Porcentaje de hallazgo (si)
Transvaginal N=31	Pólipo	29%
	Líquido en cavidad endometrial	0%
	Quistes	77%
	Miomas	16%
	Pólipo	6.3%
Pélvico N=16	Líquido en cavidad endometrial	6.3%
	Quistes	43.8%
	Miomas	18%
	Pólipo	40%
Histerosonografía N=5	Líquido en cavidad endometrial	0%
	Quistes	80%
	Miomas	40%

Tabla 2 Comparación pacientes sintomáticas-asintomáticas. Patologías

	Patología presente	Porcentaje
Asintomática	Áreas quística en endometrio	11 52.4%
	Vascularidad con Doppler color	2 9.5%
	Pólipo visto por Ultrasonido	4 19.0%
	Miomas	4 19.0%
	Áreas quística en endometrio	24 47.1%
Sintomáticas	Vascularidad con Doppler color	5 9.8%
	Pólipo visto por Ultrasonido	11 21.6%
	Miomas	6 11.8%
	Líquido en la cavidad endometrial	1 2.0%
	Líquido libre en cavidad pélvica	4 7.8%

El endometrio es mejor caracterizado por vía ultrasonográfica. Durante la menstruación, el endometrio aparece como una delgada línea ecogénica de 1.4 mm de espesor. En el inicio de la fase proliferativa del ciclo menstrual (días 6 y 14) el endometrio tiene un grosor de (5 y 7 mm) y su aspecto es más ecogénico en comparación con el miometrio, reflejando el desarrollo de glándulas, vasos sanguíneos y estroma⁹. Al final de la fase proliferativa (periovulatorio), el endometrio desarrolla un aspecto multilaminar con una capa basal ecogénica y una capa funcional interna hipoeicoica, separadas por una delgada capa medial ecogénica (fig. 1).

El grosor endometrial en mujeres peri y posmenopáusicas es normalmente menor. Durante la menopausia el endometrio se compone fundamentalmente de una capa basal delgada, la medición del endometrio representa la aposición de las 2 capas basales midiendo en grosor menos de 5 mm, estos cambios son secundarios a atrofia y el endometrio en esta fase se compone de esclerosos, vasos sanguíneos y glándulas (fig. 1)^{8,9}.

El citrato de tamoxifeno debido a su efecto proestrogénico sobre el endometrio condiciona un incremento en el grosor endometrial, siendo éste el primer cambio que se puede valorar por ultrasonografía, el cual aumenta en relación directa con el tiempo de uso del tamoxifeno¹⁰.

Existe controversia en el grosor endometrial de las mujeres asintomáticas posmenopáusicas, quienes reciben tamoxifeno. En este grupo hay controversia en el límite del grosor del endometrio. El endometrio con un grosor mayor de 8 mm tiene riesgo de padecer cáncer de 7%¹⁰.

En las mujeres sintomáticas posmenopáusicas que reciben tamoxifeno, se interpreta como anormal un endometrio que mide más de 5 mm de grosor, con una sensibilidad máxima de 84% y especificidad del 58%¹⁰ (fig. 2).

En este estudio se demostró un grosor endometrial en un 82.6% de las mujeres tratadas con tamoxifeno. Un grosor endometrial menor de 5 mm excluye esencialmente la presencia de patología endometrial. Karlsson et al.¹¹ informo de los resultados de 1,168 mujeres con sangrado posmenopáusico con grosor endometrial menor a 5 mm, sin evidencia de malignidad. El riesgo de otro trastorno benigno endometrial en mujeres con grosor endometrial menor de 5 mm fue de 5.5%¹¹. Esta variable (5 mm) tiene un alto valor predictivo negativo (99%) siendo en nuestro estudio del 100%; y se considera útil para la exclusión de los trastornos endometriales significativos en mujeres con sangrado.

El tamoxifeno no ofrece un patrón ecográfico estable, sino una serie de imágenes ultrasonográficas muy diversas, entre las que pueden asociarse las características propias del carcinoma endometrial, así como otras afecciones

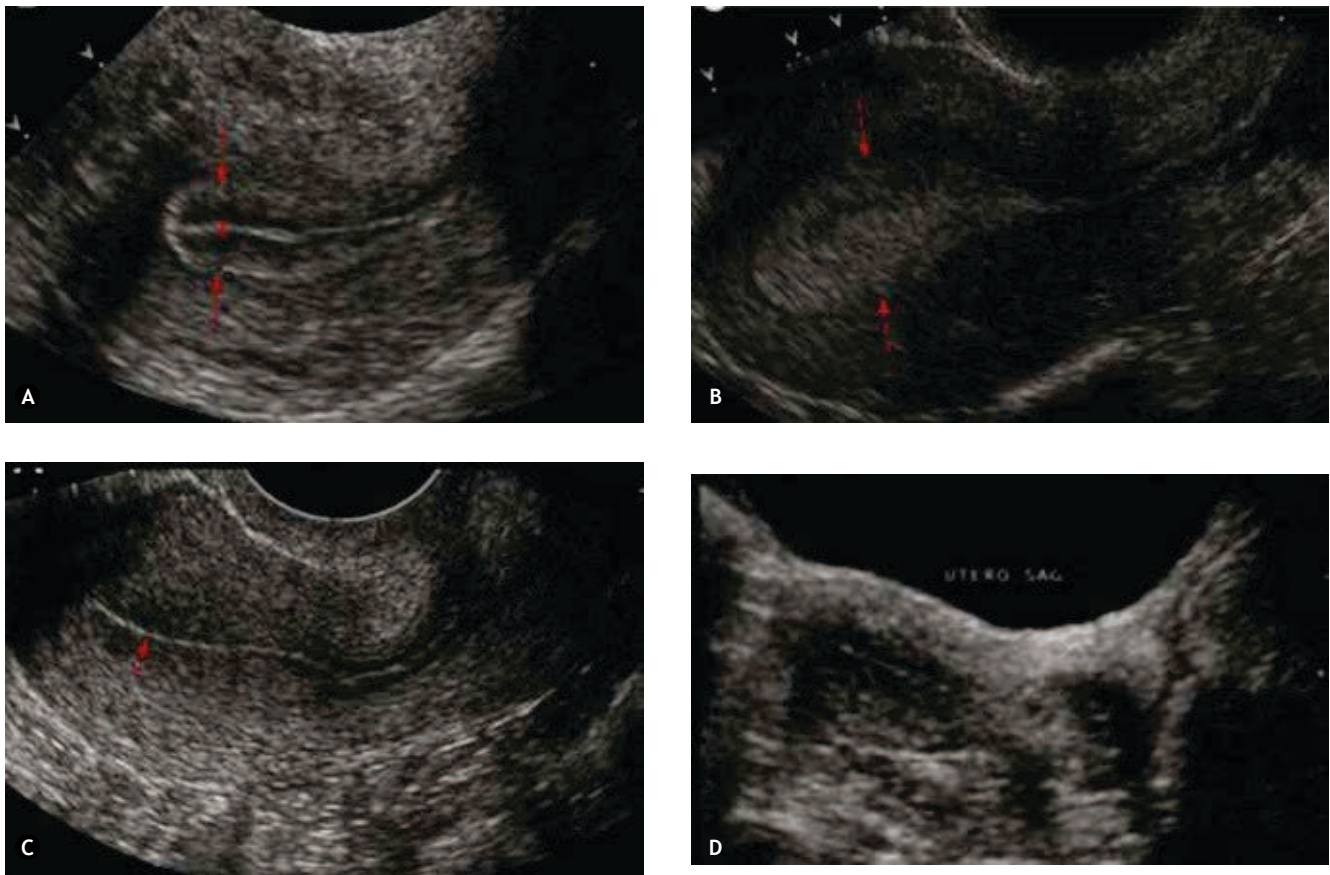


Figura 1 A) Endometrio proliferativo de aspecto trilaminar (flechas). Capas basales vistas como líneas ecogénicas. Capas funcionales vistas como líneas hipoeicoicas (*). Sitio de unión de las capas basales anterior y posterior aparece en el centro como línea hipereicoica. B) Fase secretora, el endometrio funcional es grueso y ecogénico de forma difusa. C) Endometrio posmenstrual se ve como línea ecogénica delgada y homogénea. D) Endometrio en mujer posmenopáusica se observa como delgada línea ecogénica central.



Figura 2 Femenina de 52 años de edad, con antecedente de cáncer de mama tratada con tamoxifeno durante 5 años con sangrado transvaginal. En el ultrasonido transvaginal presenta engrosamiento endometrial difuso de 11.2 mm, ecogenicidad heterogénea, con áreas quísticas.

incluyendo pólipos, adenomiosis, atrofia, cambios quísticos, hiperplasia endometrial y sarcoma uterino.

Los pólipos endometriales son crecimientos excesivos y circunscritos de mucosa endometrial y ocasionalmente tejido estromal que protruyen dentro de la cavidad uterina a través de un pedículo fibrovascular. Su incidencia es más alta en mujeres tratadas con tamoxifeno en comparación con mujeres no tratadas con tamoxifeno: 8%-36% vs. 0%-10%, respectivamente. Presentan una prevalencia de 3.8% de malignidad. Aunque estos pólipos pueden causar sangrado transvaginal anormal, la mayoría de las mujeres son asintomáticas. Microscópicamente muestran una combinación de actividad proliferativa (dilatación quística glandular), diferenciación epitelial aberrante (metaplasia) y condensación estromal periglandular focal^{12,13}. El tamoxifeno incrementa la degeneración maligna de los pólipos en un 2%-10%.

Las características ultrasonográficas de los pólipos son: masa ecogénica de bordes bien definidos que emerge del

endometrio sin interrupción de la interfase endometrio-miometrio (signo de la línea), ecotextura homogénea, tamaño variable, pueden presentar el signo de la arteria del pedículo (detección de vaso sanguíneo dentro del pólipo que recibe flujo del endometrio central y se detecta por Doppler color, con una sensibilidad del 76% y especificidad del 95%). Los pólipos pueden ser sésiles o pediculados, con preservación de la interfase endometrio-miometrio en ambos casos (fig. 3).

Los factores que se asocian a malignidad son la edad avanzada, el estado posmenopáusico, gran tamaño del pólipo (mayor de 1.5 cm). Los pólipos deben diferenciarse de un mioma submucoso o intracavitario.

El uso de la histerosonografía en la caracterización tiene beneficios adicionales, tales como la estimación del porcentaje de circunferencia adyacente a y entre la cavidad uterina^{10,11}.

Usando histerosonografía demostramos en nuestro estudio que 40% de las pacientes presentaron pólipos, demostrando que este método de imagen tiene mayor certeza diagnóstica. Nuestros resultados son similares a los de Timmerman et al.¹⁴, quien encontró pólipos endometriales en 26 (49%) de 53 mujeres tratadas con tamoxifeno. Otros investigadores han reportado una prevalencia de pólipos baja, en el intervalo de 33%. Esta discrepancia puede explicarse por el muestreo de métodos. Kedar¹⁵ sugiere que la prevalencia de pólipos endometriales puede estar subestimada en la biopsia de endometrio, ya que en presencia de pólipos móviles se puede obtener tejido de endometrio adyacente y es posible perder tejido del pólipo al ser desviado por el catéter de biopsia. Limitaciones similares de la biopsia endometrial fueron reportadas por Dubinsky et al.¹⁶, quien realizó estudios de histerosonografía a 81 mujeres con hemorragia posmenopáusica y grosor endometrial mayor de 5 mm, refiriendo que 41 de 45 pacientes con masas endoluminales en la histerosonografía tuvieron resultados negativos en la biopsia endometrial. Estos resultados apoyan el uso de la ecografía para la evaluación del endometrio en mujeres tratadas con tamoxifeno. En nuestro estudio, se corroboró en la biopsia como la lesión más frecuente la presencia de pólipos en un 50%, correlacionando con los estudios reportados que describen a los pólipos como la lesión más frecuente por histología.

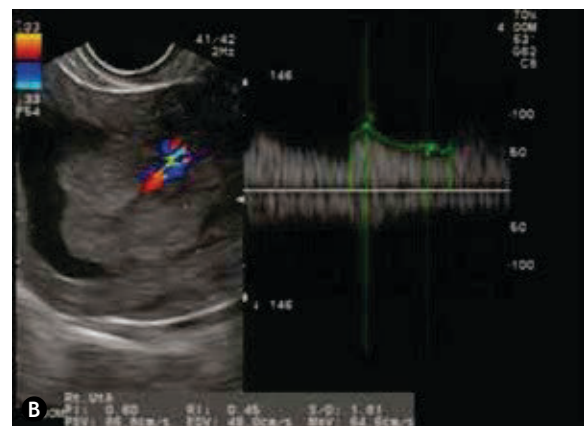


Figura 3 A) B) Femenina de 52 años de edad, tratada con tamoxifeno durante 7 años. Presenta pólipo endometrial que muestra con Doppler color, el signo de la arteria del pedículo.

En México, el cáncer de endometrio se ubica en el séptimo lugar por frecuencia entre las mujeres, representando 2.6% de las tumoraciones malignas, con una tasa de mortalidad de 0.5 por cada 100,000 habitantes y una mortalidad global de 16%.

En el Instituto Nacional de Cancerología ocupa el tercer lugar por frecuencia en cáncer ginecológico. La evidencia epidemiológica señala que la exposición a estrógenos es un elemento importante en la carcinogénesis, ya que la mayoría de los factores de riesgo se relaciona con la exposición endógena o exógena a estrógenos, como la terapia hormonal de reemplazo, ciclos anovulatorios o tumores secretores de estrógenos. El suministro de tamoxifeno tiene un RR de 7.5 para cáncer endometrial; estas pacientes se presentan clínicamente con sangrado transvaginal.

El aspecto ultrasonográfico que presentan las pacientes son: distensión de la cavidad uterina con presencia de líquido en su interior, endometrio con ecogenidad incrementada, ecotextura heterogénea, vascularidad al Doppler color aumentada y útero lobulado o incrementado de tamaño. Estos signos son inespecíficos y pueden verse en hiperplasia endometrial así como en presencia de pólipos, lo que lleva a que en presencia de estos hallazgos se deba realizar forzosamente biopsia¹⁷.

Se ha reportado un mayor riesgo de carcinoma endometrial en mujeres tratadas con tamoxifeno, la frecuencia de carcinoma endometrial en nuestro estudio es alta de 5%, ya que en estudios más amplios han indicado una incidencia de carcinoma endometrial menor de 1%, existe mayor frecuencia de cáncer endometrial en pacientes que han sido tratadas con tamoxifeno por más de 5 años. En el caso de la paciente de nuestro estudio, ésta fue tratada inicialmente con tamoxifeno por 7 años fuera de la Institución (fig. 4). Numerosos estudios han demostrado que 80%-88% de los cánceres de endometrio asociados a tamoxifeno son tumores tempranos (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia [FIGO] etapa 1)^{17,18}.



Figura 4 Paciente femenina de 59 años de edad, tratada con tamoxifeno que refiere sangrado transvaginal con grosor endometrial de 37 mm, áreas quísticas, líquido en el interior de la cavidad uterina y endometrio irregular. Se realiza biopsia con resultado de carcinoma endometrial.

La hiperplasia endometrial es un diagnóstico histológico caracterizado por el crecimiento excesivo de las glándulas del endometrio con o sin proliferación del estroma y su aparición se relaciona por la estimulación prolongada de estrógenos. Hasta una tercera parte de los carcinomas endometriales es precedida por la hiperplasia endometrial¹⁹.

Existe un incremento significativo en la incidencia de hiperplasia endometrial y pacientes tratadas con tamoxifeno con cáncer de mama. La incidencia es de 1.3%-20%, comparado con 0%-10% en pacientes posmenopáusicas que no reciben tamoxifeno²⁰.

Las características ultrasonográficas son: endometrio homogéneo o de aspecto quístico, engrosamiento endometrial asimétrico generalmente mayor de 10 mm, engrosamiento focal o difuso y superficie endometrial irregular.

Debido a que la hiperplasia endometrial tiene un aspecto inespecífico, cualquier alteración endometrial con sospecha clínica de malignidad debe conducir a realizar una biopsia.

Histopatológicamente, existen 2 categorías: la hiperplasia con atipia y sin atipia citológica. En la hiperplasia sin atipia, el 2% puede progresar a carcinoma endometrial vs. 23% de casos que presenta atipia citológica que progresan a carcinoma endometrial^{21,22}.

El tamoxifeno se asocia a la presentación de hiperplasia endometrial en un 25% sin atipia y en un 10% en hiperplasia con atipia. Reportando en nuestro estudio hiperplasia sin atipia en 36% de las pacientes (fig. 5)

Goldstein²¹ fue el primero en describir la presencia de quistes subendometriales resultantes de cambios del tipo adenomiosis, que se producen en las mujeres tratadas con tamoxifeno. Tanto los pólipos endometriales como los quistes subendometriales pueden presentarse como engrosamiento endometrial de aspecto quístico; sin embargo la histerosonografía puede permitir la diferenciación entre estas 2 entidades de forma correcta, identificando la localización de los cambios quísticos subendometriales²³.

Achiron²⁴ estudió a 20 pacientes tratadas con tamoxifeno que presentaban engrosamiento endometrial quístico en el ultrasonido transvaginal, reportando que 12 pacientes (60%)

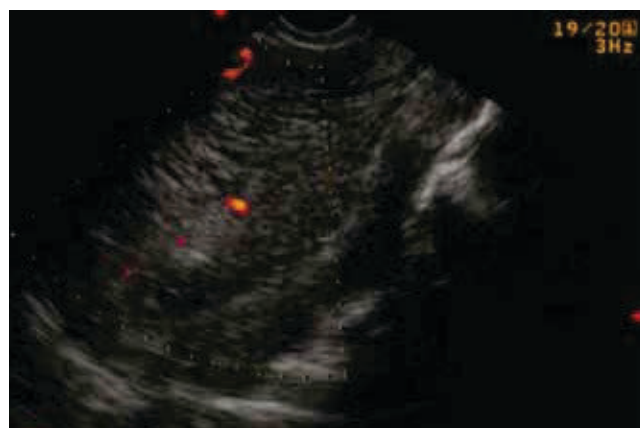


Figura 5 Paciente femenina de 42 años de edad, tratada con tamoxifeno durante 5 años con sangrado transvaginal que muestra en ultrasonido transvaginal un grosor endometrial de 59 mm, áreas quísticas y superficie endometrial irregular con hiperplasia endometrial sin atipia.

presentaron quistes subendometriales corroborados por histopatología. En nuestro estudio se encontró la presencia de este hallazgo en un 63.1%, al igual que los estudios reportados con una significancia estadística de $p=0.05$.

El grosor endometrial fue variable en mujeres asintomáticas y mujeres con sintomatología sin ninguna diferencia en el grosor. Otros estudios también han reportado pobre correlación entre los síntomas y patología. En este estudio se obtuvieron más pacientes con sintomatología (sangrado transvaginal) en un 60%, reportada como la sintomatología más frecuente.

Dentro de los hallazgos observados por ecografía tomados de forma independiente del grosor endometrial, se obtuvieron concordando con la literatura médica, líquido en cavidad endometrial en 23.1% y miomas en 19.2% en mujeres con sangrado transvaginal.

Al analizar los grupos por método ecográfico de manera independiente, se observa una mayor proporción de patología detectada en los métodos de histerosonografía y en segundo lugar el ultrasonido transvaginal, lo cual concuerda con los hallazgos presentados en diversas investigaciones que otorgan una mayor sensibilidad y especificidad a dichos métodos, presentando éstos sensibilidad del 88% y 80%, y especificidad del 90% y 83%, respectivamente.

Conclusiones

La ecografía en sus diferentes modalidades son métodos de detección importantes en la valoración del endometrio en mujeres posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno, ya que permite detectar cambios precoces que indiquen un riesgo de transformación maligna como cáncer endometrial.

La ecografía permite caracterizar patología endometrial inducida por tamoxifeno para poder planear métodos invasivos y realizar biopsias.

La histerosonografía y el ultrasonido transvaginal mostraron mayor sensibilidad y especificidad en la detección de patología endometrial.

El grosor endometrial mayor de 5 mm es el cambio de mayor incidencia y más valorable de forma temprana por ecografía.

La lesión endometrial más frecuente producida por tamoxifeno y corroborada por patología es la presencia de pólipos endometriales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

- Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, et al. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* 1995;13:513-529.
- Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-824.
- Cuzick J, Powles T, Veronesi U. Overview of the main outcomes in the breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.
- Develiog OH. The endometrium in asymptomatic breast cancer patients on tamoxifen: value of transvaginal ultrasonography with saline infusion and Doppler flow. *Gynecologic Oncology* 2004;93:328-335.
- Fleischer AC. Sonographic assessment of endometrial disorders. *Semin Ultrasound CT MR* 1999;20:259-266.
- Hall DA, Yoder IC. Ultrasound evaluation of the uterus. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 1994. p. 586-614.
- Wolmark N, Dunn BK. The role of Tamoxifen in breast cancer prevention: issues sparked by the NSABP Breast Cancer Prevention Trial (P-1). *Ann N Y Acad Sci* 2001;949:99-108.
- Valenzano Menada M, Costantini S, Moiola M. Evaluation of endometrial thickness in hormone receptor positive early stage breast cancer postmenopausal women switching from adjuvant tamoxifen treatment to anastrozole. *The Breast* 2008;17:631-636.
- Fleischer AC. Sonographic assessment of endometrial disorders. *Semin Ultrasound CT MR* 1999;20:259-266.
- Mihmanli I. Postmenopausal Bleeding. *Ultrasound Clin* 2008;3:391-397.
- Karlsson B, Granberg S, Wikland M. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:488-494.
- Amor CBD, Dixon JM. Thickened endometrium caused by tamoxifen returns to normal following tamoxifen cessation. *The Breast* 2000;9:156-157.
- Baldwin M, Dudiak K, Gorman B. Focal intracavitary masses recognized with the hyperechoic line sign at endovaginal. US and characterized with hysterosonography. *Radiographics* 1999;19(4):927-935.
- Timmerman D, Deprest J, Bourne T. A randomized trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1999;179:62-70.
- Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343:1318-1321.
- Dubinsky TJ, Parvey HR, Gormaz G. Transvaginal hydrosonography: comparison with biopsy in the evaluation of postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 1995;14:887-893.
- Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280:1510-1517.
- Gerber B, Krause A, Muéller H. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *European Journal of Cancer* 2001;37.
- Hann LE, Gretz EM, Bach AM. Sonohysterography for Evaluation of the Endometrium in Women Treated with Tamoxifen. *AJR* 2001;177:337-342.
- Ascher SM, Imaoka I, Lage JM. Tamoxifen-Induced Uterine Abnormalities. The Role of Imaging. *Radiology* 2000;214:29-38.
- Goldstein SR. Unusual ultrasonic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:447-451.
- Fishman M, Boda M, Sheiner E. Changes in the Sonographic Appearance of the Uterus After Discontinuation of Tamoxifen Therapy. *J Ultrasound Med* 2006;25:469-473.

-
23. Ascher SM, Imaoka I. Tamoxifen induced Utrine Abnormalities: The Role of Imaging. *Radiology* 2000;214:29-38.
24. Achiron R, Lipitz S, Sivan E. Sonohysterography for ultrasonographic evaluation of tamoxifen-associated cystic thickened endometrium. *J Ultrasound Med* 1995;14:685-688.