



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

Histeroscopia en la evaluación de endometrio engrosado asociado al tratamiento con tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2010

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Gineco-Obstetricia

AUTOR

Roger Elias Ocon Roncal

LIMA – PERÚ
2011

ÍNDICE

CAPITULO I: DATOS GENERALES -----	04
1.1. Título	04
1.2. Área de investigación	04
1.3. Autor responsable del Trabajo	04
1.4. Asesor	04
1.5. Institución	04
1.6. Entidades o personas con las que se coordinó el proyecto	04
1.7. Duración	04
1.8. Clave del proyecto	04
CAPITULO II: RESUMEN -----	05
CAPITULO III: INTRODUCCION -----	06
3.1. Planteamiento del estudio	06
3.1.1. Descripción del problema	06
3.1.2. Antecedentes del problema	07
3.1.3. Fundamentos	09
3.1.3.1. Marco teórico -----	09
3.1.3.2. Marco referencial-----	12
3.1.4. Problema	12
3.3. Objetivos de la Investigación	13
3.3.1. Objetivo general	13
3.3.2. Objetivos específicos	13
3.4. Evaluación del problema	14

3.5. Justificación e importancia del problema -----	14
3.5.1. Justificación legal	14
3.5.2. Justificación teórico-Científica -----	15
3.5.3 Justificación práctica	15
CAPITULO IV: MATERIAL Y METODOS -----	16
4.1. Tipo de estudio	16
4.2. Diseño de investigación	16
4.3. Muestra de estudio	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de Exclusión	16
4.5. Variables de estudio	17
4.6. Operacionalización de variables	18
4.7. Técnica y método de trabajo	19
4.8. Procesamiento y análisis de datos	19
CAPITULO V: RESULTADOS -----	20
CAPITULO VI: DISCUSION-----	25
CAPITULO VII: CONCLUSIONES -----	28
CAPITULO VIII: REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA -----	30
CAPITULO IX: ANEXOS-----	33
9.4. Ficha de recolección de datos	33

1. CAPITULO I: DATOS GENERALES

1.1. TITULO

“Histeroscopia en la Evaluación de Endometrio Engrosado asociado al tratamiento con Tamoxifeno en Mujeres con Cáncer de Mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplasicas durante el año 2010”

1.2. AREA DE INVESTIGACION

GINECOLOGIA

1.3. AUTOR RESPONSABLE DEL PROYECTO

ROGER ELIAS OCON RONCAL

1.4. ASESOR

DR JULIO AGUILAR FRANCO

1.5. INSTITUCION

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS “EDUARDO CACERES GRAZIANI”

1.6. ENTIDADES O PERSONAS CON LAS QUE SE COORDINO EL PROYECTO

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA - INEN

1.7. DURACION

ENERO - DICIEMBRE 2010

1.8. CLAVE DEL PROYECTO

CANCER DE MAMA, HIPERPLASIA ENDOMETRIAL, TAMOXIFENO

2. RESUMEN

Las mujeres con cáncer de mama invasor con receptores hormonales positivos reciben terapia adyuvante principalmente con Tamoxifeno, que está asociado a proliferación endometrial, hiperplasia, polipos y cáncer endometrial. El objetivo del estudio es evaluar retrospectivamente la utilidad de la histeroscopia en la evaluación del engrosamiento endometrial asociado al uso de tamoxifeno en cáncer de mama. De 167 histeroscopias realizadas entre enero y diciembre del 2010 se encontraron 51 casos de mujeres con cáncer de mama que tomaban Tamoxifeno y desarrollaron engrosamiento endometrial, siendo llevadas a histeroscopia. La edad media de la población estudiada fue 50.86 ± 9.09 años, la media del peso fue 65.25 ± 11.66 , la media del IMC fue $28.09 \pm 4.88 \text{ Kg/m}^2$, 78.5% fueron postmenopausicas; 15.7% presentó sangrado genital y el grosor endometrial medio fue 13.16mm. Se encontró mala correlación entre el diagnóstico ecográfico, que catalogó como hiperplasia 90.2% de los casos, y la patología final ($p= 0.29$); el diagnóstico histeroscópico más frecuente fue polipo endometrial (39.2%) seguido por Hiperplasia (27.5%) y atrofia (23.5%), con una correlación con la patología, estadísticamente significativa ($p<0.001$). La sensibilidad para el diagnóstico de patología endometrial proliferativa fue alta para ecografía e histeroscopia (96.7% y 86.9%, respectivamente) pero las especificidades fueron bajas; 5% para ecografía y 55% para histeroscopia. Conclusiones: El grosor endometrial en pacientes con cáncer de mama que toman tamoxifeno no es criterio suficiente para procedimientos diagnósticos adicionales debido a la baja especificidad de la ecografía y la histeroscopia, conllevando a una alta frecuencia de procedimientos invasivos innecesarios.

3. CAPITULO III: INTRODUCCION

3.1. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

3.1.1 DESCRIPCION DEL PROBLEMA

Tamoxifeno es el tratamiento antihormonal de elección para pacientes postmenopausicas con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. Uno de los efectos más significativos y deletéreos del tratamiento postmenopausico parece ser el efecto proliferativo en el endometrio. Las patologías endometriales incluyen, hiperplasia, pólipos, carcinoma y sarcoma y han sido identificados en más 36% de las mujeres postmenopausicas con Cáncer de mama (1).

La frecuencia de patologías endometriales es significativamente alta entre las pacientes postmenopausicas con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno, comparadas con las pacientes postmenopausicas con cáncer de mama no tratadas con tamoxifeno (2.15-30.3% vs 0-7.4%, respectivamente). Sin embargo fue imposible predecir que pacientes con cáncer de mama postmenopausicas debe desarrollar patología endometrial durante el tratamiento con tamoxifeno y no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes evaluadas con y sin patologia endometrial (2-5).

Similar a estrógeno, tamoxifeno esta asociado con aproximadamente doble riesgo de cáncer de endometrio. Este incremento ocurre primariamente en mujeres mayores de 50 años. El valor del tamizaje con ecografía transvaginal o Histeroscopia con biopsia de endometrio en mujeres asintomáticas que toman tamoxifeno no ha sido establecido. La incidencia de cáncer de endometrio asociada a tamoxifeno es baja, y la mayoría de los casos son de bajo grado, canceres de estadio temprano que son curables con cirugía solamente. (6)

3.1.2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Se realizó la revisión de Trabajos de Investigación previos realizados en el país sobre el Tema en Estudio. Encontrándose lo siguiente:

San Miguel estudió el valor del Ultrasonido para la evaluación del endometrio en pacientes con Cáncer de Mama Tratados con Tamoxifeno, valorando 34 pacientes en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre 1999-2000, encontrando en el 50% de los hallazgos endometriales anormales por ultrasonido hiperplasia endometrial quística y pólipos endometriales (7)

Avila y Col. Evaluaron el valor de la histeroscopia diagnóstica en un estudio descriptivo, evaluando 130 casos, demostrando alta fiabilidad de la histeroscopia frente al resultado anatomopatológico (8)

Sofía B. Evaluó 196 mujeres (152 premenopáusicas y 44 postmenopáusicas) que presentaron Hemorragia Uterina Anormal y/o engrosamiento Endometrial por Ultrasonografía, no encontrando asociación estadística significativa para los factores de riesgo asociados; pero la hidronografía y la histeroscopia mostraron valores predictivos negativos altos. (9)

Se procedió luego a revisar otras bases de datos: PubMed, Elsevier, Blackwell y se encontró lo siguiente:

Funk M, estudió 304 mujeres con terapia con Tamoxifeno por Cáncer de mama, usando como punto de corte un grosor endometrial de 9mm, el valor predictivo positivo para la detección de cáncer de endometrio fue solo 1.4% (10)

Valenzano M, estudio 70 pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas que tuvieron Tratamiento con tamoxifeno y anastrozol secuencialmente, encontrando una reducción de 4.5mm en el grosor endometrial luego de iniciado tratamiento con anastrozole (11)

Lita P, realizo un estudio prospectivo de 220 mujeres postmenopausicas con Hemorragia Uterina Anormal evaluadas para grosor endometrial, histeroscopia de consultorio y biopsia de endometrio, con una sensibilidad y especificidad de la ecografia transvaginal con grosor endometrial >4mm de 55.6% y 49.7% y con Valor predictivo positivo 83.3% y valor predictivo negativo 98.1%. La histeroscopia revelo sensibilidad 100%, especificidad 49.6%, valor predictivo positivo 81.3% y valor predictivo negativo de 100%; concluyendo que la ecografía transvaginal continúa siendo el procedimiento diagnostico de primera linea en el manejo de este tipo de pacientes. (12)

Garuti G, evaluo la incidencia de patologia endometrial antes del tratamiento con tamoxifeno y evaluo la morbilidad endometrial durante la ingesta de tamoxifeno en mujeres con cancer de mama. Evaluo 146 mujeres con cancer de mama candidatas a recibir tamoxifeno, encontrando una incidencia alta de patologia endometrial en mujeres postmenopausicas que incluyeron 2.7% de patología atípica. (13)

3.1.1. FUNDAMENTOS

3.1.3.1. MARCO TEORICO

Las mujeres con Cáncer de Mama invasivo reciben tratamiento local y sistémico. La cirugía y la terapia de radiación son tratamientos locales para reducir el riesgo de recurrencia en la mama, pared torácica y ganglios regionales. La Quimioterapia citotóxica y la terapia hormonal son tratamientos sistémicos dados después del tratamiento local para reducir la recurrencia sistémica y la mortalidad global por Cáncer de Mama. (2)

Dependiendo del Organismo Blanco, tamoxifeno actúa como agonista o antagonista de estrógeno. Tamoxifeno tiene efectos similares a estrógeno en el endometrio, esqueleto, sistema de coagulación y metabolismo lipídico. En mujeres con Cáncer de Mama receptor de estrógeno positivo, tamoxifeno actúa como un antagonista estrogénico, reduciendo así el riesgo de recurrencia sistémica y cáncer de mama contralateral y la tasa de mortalidad global. (2)

A dosis de 20mg/día puede estar asociado con proliferación endometrial, hiperplasia, formación de pólipos y carcinoma invasivo. Según el NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), la supervivencia a los 5 años en el Cáncer de mama, libre de enfermedad es un 38% más alta con Tamoxifeno que con placebo. La aparición de Cáncer de Endometrio con 20mg de Tamoxifeno es de 1.6/1000 y con Placebo de 0.2/1000 pacientes/año (14)

Ha sido sugerido que la administración a largo plazo de tamoxifeno puede causar efectos colaterales notables en el endometrio. La terapia con tamoxifeno por >48 meses consecutivos fue asociado con un incremento de la frecuencia de lesiones endometriales, especialmente pólipos endometriales (15)

Una alta incidencia de patologías endometriales (75-92.5%), como hiperplasia endometrial, pólipos endometriales y carcinoma endometrial, han sido reportados en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno que presentaron sangrado genital o spotting. Esta tasa fue significativamente alta comparada con pacientes con diagnóstico similar sin estos síntomas (24.6%) (16).

La hiperplasia endometrial simple y compleja, con y sin atipia, han sido identificados en muestras recolectadas de pacientes postmenopausicas con cancer de mama tratadas con tamoxifeno y pacientes no tratadas. La hiperplasia endometrial fue reportada en 49% de tumores malignos asociados a tamoxifeno comparados con 26% de aquellas que no toman tamoxifeno (17)

Los polipos endometriales representan la patologia endometrial más comun asociada con postmenopausicas expuestas a tamoxifeno, con una tasa de 8-36% (5)

Los pólipos son a menudo multiples y grandes en pacientes postmenopausicas tratadas con tamoxifeno (tamaño medio 2.9cm, rango 0.3-11 cm), que en pacientes sanas postmenopausicas con terapia de reemplazo hormonal (tamaño medio 1.05cm, rango 0.3-2 cm) (18)

Existe fuerte evidencia de una asociación entre el tratamiento postmenopausico con tamoxifeno para cancer de mama y el incremento del riesgo relativo para cancer de endometrio cuando se compara con pacientes no tratadas con tamoxifeno. La mayoría de las pacientes reportadas fueron sintomaticas, teniendo una larga duracion de uso de tamoxifeno y una alta dosis acumulada. La mayoría de los cancer de endometrio diagnosticados fueron endometroides o adenocarcinomas (19)

El sangrado postmenopausico es el síntoma más común y ocurre en el 90% de las pacientes que presentan Cáncer de Endometrio (20), sin embargo dependiendo de la frecuencia y sensibilidad del screening de evaluación, más del 20% de la mujeres con Cáncer de Endometrio no presentan síntomas al momento del diagnóstico. Por otra parte 15-20% de la mujeres con sangrado postmenopausico tienen una lesion proliferativa (hiperplasia o carcinoma) asociada (21).

Desde el desarrollo de la Ecografia Transvaginal, varios estudios han sido desarrollados para evaluar su significancia como método de screening para el diagnóstico precoz de carcinoma endometrial (22-25). Globalmente los estudios han encontrado que la ecografia transvaginal no es un método de screening confiable, pero que incrementa las chances de diagnóstico temprano. La mayoría de los estudios compara la ecografia con la Dilatacion y Curetaje endometrial como el Gold Standard Diagnóstico, que falla muchas

veces frente a lesiones focales como pólipos y miomas submucosos. Solo algunos han comparado el valor de la histeroscopia diagnóstica con la ecografía (25-26)

Muchos artículos han descrito procedimientos modernos para hacer un diagnóstico precoz del cáncer de endometrio y estadios precursores (hiperplasia endometrial). La ecografía transvaginal por su sencillez, inocuidad, bajo costo y alta sensibilidad para detectar patología endometrial, ha ocupado un lugar preponderante en el estudio de la mujer con sospecha de cáncer endometrial. El grosor endometrial en la mujer en edad reproductiva va cambiando desde una imagen trilaminar 9-10mm en el final de la fase folicular hasta una imagen refringente con límite superior normal 15mm (27), mientras en la postmenopausica un grosor <5mm no tiene mayor relación con patología endometrial. Dentro de las debilidades de la ecografía transvaginal, se ha informado que es suboptimo para el diagnostico de miomas submucosos y, comparada con hidrosonografía e histeroscopia tiene una tasa más alta de falsos negativos para diagnosticar patología intrauterina. Por otro lado la histeroscopia es un procedimiento fácil, seguro y eficaz para la valoración intrauterina, proporcionando resultados inmediatos, pudiendose realizar biopsias dirigidas de lesiones sospechosas focales y resolver directamente algunos transtornos (21-27).

La histeroscopia es el Gold Standard para la evaluación de la cavidad uterina, con la ventaja de grabación en video, que hace posible una segunda opinión. La visualización directa de la cavidad uterina permite el diagnóstico de cáncer, tan bien como otras enfermedades, tales como pólipos y miomas submucosos

El presente estudio esta dirigido a evaluar la eficacia de la histeroscopia para diagnosticar patología endometrial

3.1.3.2. MARCO REFERENCIAL

El Departamento de Ginecología Oncológica de Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas “Eduardo Cáceres Graziani” cuenta con un Total de 9 especialistas en Ginecología Oncológica y 15 camas hospitalarias. Además de 8 consultorios externos, 3 días quirúrgicos por semana realizándose un promedio de 18 cirugías, 1 día para cirugía de día y 1 día de cirugía menor por semana.

3.1.4. PROBLEMA

¿ Cual es la utilidad clínica de la Histeroscopia en la evaluación de la Patología endometrial asociada a Endometrio engrosado por el uso de Tamoxifeno en Mujeres con Cáncer de Mama ?

3.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

3.2.1. OBJETIVO GENERAL

1.1.1.1. Valorar la utilidad clinica de la histeroscopia en la evaluación de la Patología Endometrial asociada a Endometrio engrosado por el uso de Tamoxifeno en Mujeres con Cáncer de mama

3.2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.2.1. Describir las Caracteristicas Demograficas, clínicas y patologicas asociados a endometrio engrosado por el uso de tamoxifeno en Mujeres con Cáncer de Mama

3.2.2.2. Evaluar los resultados del diagnostico ecografico y el diagnostico Anatomico-patológico en mujeres con cancer de mama y endometrio engrosado asociado al uso de Tamoxifeno

3.2.2.3. Evaluar los resultados de la histeroscopia diagnóstica y el diagnóstico Anatomico-patológico en mujeres con cancer de mama y endometrio engrosado asociado al uso de Tamoxifeno

3.2.2.4. Determinar la sensibilidad y especificidad de la ecografia y la histeroscopia para diagnosticar patologia endometrial en mujeres con cáncer de mama y endometrio engrosado asociado al uso de Tamoxifeno

3.3. EVALUACION DEL PROBLEMA

Es conocido que las mujeres tratadas con Tamoxifeno tienen frecuentemente incremento del grosor endometrial. La ecografía transvaginal es un exitoso y no invasivo método para evaluar el endometrio. Esta modalidad ha sido investigada como un instrumento de vigilancia para monitorizar cambios endometriales adversos en mujeres que reciben tamoxifeno. Sin embargo la tasa de falsos positivos por ultrasonido ha sido alta en mujeres asintomáticas.

3.4. JUSTIFICACION E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

3.4.1. JUSTIFICACION LEGAL

La constitución política del Perú menciona claramente el derecho a la salud, trabajo y bienestar de toda persona.

Además, en la Ley N° 26842, Ley general de Salud, establece que la protección de la salud es de interés público y por tanto, es responsabilidad del estado regularla, vigilarla y promoverla, impulsando en este marco, la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud. Se explica, además, el derecho de los usuarios (pacientes) al empleo de todas las probabilidades diagnósticas, el conocimiento de su patología y las posibilidades de tratamiento.

El 2006 el Ministerio de Salud, a través de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Daños No transmitibles, ha desarrollado un Plan General orientado a la disminución de la morbimortalidad por estas patologías, dentro de las cuales el cáncer ocupa un lugar importante; conformándose una “Coalición Multisectorial Para el Proyecto Nacional de Fortalecimiento de la Prevención y Control del Cáncer (PRONAPRECC), el nombre elegido es “PERÚ CONTRA EL CÁNCER”.

3.4.2. JUSTIFICACION TEORICO-CIENTIFICO

La histeroscopia es el presente Gold Standard para estudiar el endometrio, y es superior a las imágenes ecograficas y las técnicas de muestreo a ciegas. Los estudios que comparan la ecografia transvaginal y la histeroscopia para valorar patología endometrial muestran que ambos tienen una alta sensibilidad para enfermedad endometrial, pero Histeroscopia tienen mejor especificidad (27)

3.4.3. JUSTIFICACION PRACTICA

Tamoxifeno es el tratamiento antihormonal de elección para mujeres postmenopausical con Cáncer de Mama con receptores de estrógeno positivo. Uno de los efectos colaterales más significativos y deletereos es el efecto proliferativo en el endometrio. Las patologías endometriales incluyen hiperplasia, pólipos, carcinoma, sarcoma, que han sido identificadas hasta en 36% de mujeres postmenopausicas con Cáncer de mama tratadas con Tamoxifeno. (27)

Este trabajo describirá la utilidad de la Histeroscopia para identificar varias patologías endometriales asociadas al tratamiento de mujeres postmenopausicas con Tamoxifeno , también como los aspectos clínicos de las mismas.

4. CAPITULO IV: MATERIAL Y METODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Observacional

4.2. DISEÑO DE INVESTIGACION

Descriptivo, Retrospectivo, Transversal

4.3. MUESTREO DE ESTUDIO

Se estudiarán todos las pacientes evaluados y sometidos a histeroscopia en el departamento de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas “Eduardo Cáceres Graziani” durante el año 2010 que cumplan con los criterios de inclusión

CRITERIOS DE INCLUSION

Diagnóstico de Cáncer de Mama con receptores Hormonales positivos

Tratamiento Adyuvante con Tamoxifeno

Endometrio Engrosado >7mm por ecografía transvaginal y/o sangrado genital

CRITERIOS DE EXCLUSION

Aquellos que no cumplan con los criterios de inclusión

Engrosamiento endometrial en pacientes sin Cáncer de Mama y/o asociada a tratamiento hormonal adyuvante diferente a Tamoxifeno

4.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

4.4.1. INDEPENDIENTE

- Paciente con Cáncer de Mama receptores hormonales positivos con engrosamiento endometrial asociado al tratamiento con tamoxifeno

4.4.2. INTERVINIENTE

- Edad
- Peso
- Estado Menopausico
- Receptores Hormonales en Cáncer de Mama
- Duración del Tratamiento con Tamoxifeno
- Grosor Endometrial
- Sangrado Genital

4.4.3. DEPENDIENTE

- Diagnóstico Ecográfico
- Diagnóstico Histeroscópico
- Diagnóstico Anatomopatológico

4.5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Categoría	Instrumento
Edad	Años de vida que tiene una persona.	Número de años cumplidos según documento de ley.	Cuantitativa continua	De Razón	<30 años 31-40 años >40 años	Historia Clínica (ficha de datos)
Peso	Masa en Kilos	Numero de Kilos con que cuenta la paciente al momento de la evaluacion	Cuantitativa continua	De Razón	Nº de Kilos	Historia Clínica (ficha de datos)
Estado Menopausico	Paciente con Amenorrea de >1 año	Amenorrea >1 año, FSH >20, Estradiol <60	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia Clínica (ficha de datos)
Receptores Hormonales	Presencia de Receptores Hormonales en el Cáncer de Mama	% de Receptores de Estrogeno y Progesterona presentes en el Cancer de Mama	Cuantitativa continua	De Razón	% de receptores	Historia Clínica (ficha de datos)
Duración del Tratamiento con Tamoxifeno	Duración en Meses del uso de Tamoxifeno	Nº de Meses de uso de Tamoxifeno	Cuantitativa	De Razón	Nº de Meses	Historia Clínica (ficha de datos)
Grosor Endometrial	Medida en milímetros del endometrio a través de Ecografía Transvaginal	Nº de Milímetros del Endometrio	Cuantitativa continua	De Razón	Nº de milímetros	Historia Clínica (ficha de datos)
Diagnostico Histeroscópico	Se valora la presencia o no de patología endometrial subyacente	Normal Atrofia Hiperplasia Polipo Mioma Cancer	Cualitativa	Nominal	Normal Atrofia Hiperplasia Polipo Mioma Cancer	Reporte Operatorio

Diagnostico Anatomopatológico	Diagnostico histologico de la biopsia obtenida por histeroscopia	Normal Atrofia Hiperplasia Polipo Mioma Cancer	Cualitativa	Nominal	Normal Atrofia Hiperplasia Polipo Mioma Cancer	Informe de Anatomía Patológica
-------------------------------	--	---	-------------	---------	---	--------------------------------

4.6. TECNICA Y METODO DEL TRABAJO

Se incluirá a las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión arriba mencionados durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2010, que hayan sido sometidas a Histeroscopia Diagnostica por Engrosamiento endometrial asociado al Uso de Tamoxifeno, se valorarán datos demográficos estándar como edad, peso, estado postmenopausico, duración del uso de tamoxifeno y grosor endometrial

El diagnóstico histeroscópico será contrastado con el resultado Anatomopatologico subsecuente a la biopsia dirigida, a través de la revision del informe operatorio y el informe anatomopatologica de la Historia Clinica de cada paciente

4.7. PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Todos los datos serán valorados para una significancia estadística $P < 0.05$. Se utilizara el programa estadístico “SPSS” para todos los análisis estadísticos

5. CAPITULO V: RESULTADOS

De 167 histeroscopias realizadas durante el año 2010; se encontraron 51 casos de pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento hormonal con Tamoxifeno y desarrollaron engrosamiento endometrial; la edad media de la población estudiada fue 50.86 años con una desviación estándar 9.09 y un rango mínimo 35 y máximo 76; el peso medio fue 65.25 kilos con una desviación de 11.66; el IMC medio fue 28.09 con una desviación estándar 4.88; el 78.5% fueron postmenopausicas (66.7 alcanzaron la menopausia de manera natural o post-quimioterapia, 5.9% usaban triptorelina y 5.9% post oforectomia); el tiempo medio de uso de tamoxifeno fue 31.9 meses. Sólo 15.7% presentó sangrado genital. El grosor endometrial medio fue 13.16 milímetros con un rango mínimo de 6 mm y máximo de 27 mm (tabla 1).

Tabla 1

VARIABLE	MEDIA
Edad	50.86 años \pm 9.09 (Rango 35-76)
Peso	65.25 Kg \pm 11.66 (Rango 43-102)
IMC	28.09 Kg/m ² \pm 4.88 (Rango 17.4-39.1)
Menopausia	40 (78.5%)
Tiempo de uso de Tamoxifeno	31.9 meses \pm 20.13 (Rango 4-60)
Sangrado	8 (15.7%)
Grosor endometrial	13.16 mm \pm 4.98 (Rango 6-27)

El diagnóstico ecográfico más frecuente fue 90.2% hiperplasia quística seguida por 5.9% de Pólipos y 2 casos (3.9%) de hallazgos ecograficos normales en pacientes que presentaron sangrado genital (tabla 2).

Tabla 2

Dx Ecográfico	Frecuencia
Normal	2 (3.9%)
Hiperplasia	46 (90.2%)
Pólipo	3 (5.9%)

El diagnóstico histeroscópico más frecuente fueron pólipos 39.2%, seguido por Hiperplasia 27.5% y Atrofia 23.5%. Hubo una histeroscopia frustra, la paciente fue llevada a histerectomía-congelación encontrando polipos en cavidad endometrial sin atipia (tabla 3)

Tabla 3

Dx Histeroscópico	Frecuencia
Atrofia	12 (23.5%)
Normal	3 (5.9%)
Hiperplasia	14 (27.5%)
Polipo	20 (39.2%)
Mioma	1 (2%)
Frustra	1 (2%)

El diagnóstico Anatomopatológico más frecuente fueron Pólipos en 37.3% de los casos seguidos por atrofia y endometrio proliferativo sin atipia en 21.6% cada uno. No se encontró en ningún caso hiperplasia con atipia o cáncer (tabla 4).

Tabla 4

Dx Anatomo-Patológico	Frecuencia
Atrofia	11 (21.6%)
Hiperplasia simple sin atipia	6 (11.8%)
Hiperplasia compleja sin atipia	1 (2%)
Proliferativo	11 (21.6%)
Polipo	19 (37.3%)
Mioma	2 (3.9%)

La correlación entre el diagnóstico Ecográfico y el Diagnóstico anatomopatológico no mostró significancia estadística ($p = 0.29$), de los 45 casos diagnosticados ecográficamente como hiperplasia solo se encontró 7 casos con hiperplasia en la anatomía patológica final, 10 casos de atrofia, 17 casos con polipos y 10 casos con endometrio proliferativo sin atipia. El diagnóstico ecográfico de lesión focal (polipo) tuvo mejor correlación encontrando 2 casos con polipos y un caso con mioma (tabla 5).

Tabla 5

Dx. Ecografico	Dx Anatomo-patológico						
	Atrofia	Hiperplasia simple sin atipia	Hiperplasia compleja sin atipia	Endometrio proliferativo	Polipo	Mioma	Total
Normal	1	0	0	1	0	0	2
Hiperplasia	10	6	1	10	17	1	45
Pólipo	0	0	0	0	2	1	3
Total	11	6	1	11	19	2	50

La sensibilidad de la ecografía para identificar alguna patología endometrial proliferativa fue 96.7% con una especificidad 5% (tabla 6)

Tabla 6

			DX Ecográfico		Total
			si	no	
DX Anatómo-patológico	si	Recuento	29	1	30
		% dentro de DXAPA	96.7%	3.3%	100.0%
	no	Recuento	19	1	20
		% dentro de DXAPA	95.0%	5.0%	100.0%
Total		Recuento	48	2	50
		% dentro de DXAPA	96.0%	4.0%	100.0%

La correlación entre el diagnóstico Histeroscópico y el Diagnóstico anatomopatológico mostró significancia estadística ($p = 0.001$); de los 20 casos catalogados como polipo por histeroscopia hubo error diagnóstico en 2 casos cuya patología final fue hiperplasia simple sin atipia, de los 14 casos catalogados como hiperplasia por histeroscopia se encontró 3 casos con atrofia, y 1 caso con pólipo en la anatomía final (tabla 7).

Tabla 7

Dx. Histeroscópico	Dx Anatómo-patológico						
	Atrofia	Hiperplasia simple sin atipia	Hiperplasia compleja sin atipia	Endometrio proliferativo	Polipo	Mioma	Total
Atrofia	8	0	0	3	1	0	12
Normal	0	1	0	2	0	0	3
Hiperplasia	3	3	1	6	1	0	14
Polipo	0	2	0	0	17	1	20
Mioma	0	0	0	0	0	1	1
Total	11	6	1	11	19	2	50

La sensibilidad de la histeroscopia para diagnosticar patologia endometrial proliferativa fue de 86.7% con una especificidad de 55% (tabla 8)

Tabla 8

			Dx Histeroscopico		Total
			si	no	
DX Anatomo-patologico	si	Recuento	26	4	30
		% dentro de DXAPA	86.7%	13.3%	100.0%
	no	Recuento	9	11	20
		% dentro de DXAPA	45.0%	55.0%	100.0%
Total		Recuento	35	15	50
		% dentro de DXAPA	70.0%	30.0%	100.0%

6. CAPITULO VI: DISCUSION

El hallazgo de grosor endometrial por ultrasonido en mujeres asintomaticas presenta un dilema clínico de manejo; la incidencia de grosor endometrial (≥ 4.5 mm) en mujeres postmenopausical varia de 3% a 7% (25-27),

En nuestra serie, como se muestra en la tabla 1, la edad media fue 50.86 ± 9.09 años y la mayoría (78.5%) fueron postmenopausicas, coincidiendo con la revisión de la literatura que informa que la mayoría de las pacientes con cancer de mama que toman tamoxifeno y desarrollan patología endometrial son postmenopausicas. Además el grosor endometrial medio fue de 12.97 mm en mujeres postmenopausicas y 10.9 mm en mujeres premenopausicas, siendo mayor en las postmenopausicas (5, 14-17). Solo el 15.7% (8) pacientes presentaron sangrado endometrial, de las cuales 4 presentaron polipo endometrial, 2 atrofia, 1 caso hiperplasia compleja sin atipia y 1 caso fue endometrio proliferativo sin atipia coincidiendo con la literatura, ya que los polipos endometriales continuan como la patología más frecuente (5).

La tabla 1 muestra además que el tiempo medio de uso de tamoxifeno fue 31.9 meses, asociando la patología endometrial asociada al tiempo y dosis acumulativa de tamoxifeno, como describe la literatura, la presencia de patología endometrial en mujeres con cancer de mama asociado a tamoxifeno es más frecuente cuando el tiempo de uso de tamoxifeno es mayor a 2 años (5, 18-19)

Como se muestra en la tabla 2, el diagnóstico ecográfico más frecuente fue hiperplasia endometrial (90.2%). Como describe la literatura, el screening de mujeres asintomaticas resulta en exámenes y procedimientos complementarios innecesarios a causa de su baja especificidad.

La evidencia científica es insuficiente para recomendar algun screening de rutina para cancer de endometrio con ecografía transvaginal o biopsia de endometrio, debido fundamentalmente a que mayoría de los cánceres endometriales son diagnosticadas como

resultado de los síntomas reportados por las pacientes y una alta proporción de estos casos se encuentran en estadios tempranos, con altas tasas de supervivencia (23).

La tabla 3 muestra que el diagnóstico histeroscópico más frecuente fue Polipo endometrial, seguido por Hiperplasia y atrofia. Coincidiendo con la literatura revisada, que describe los polipos endometriales como la patología más frecuente asociada al uso de tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama (5). El hallazgo de atrofia endometrial, descrita como hiperplasia endometrial por la ecografía se debe a que el grosor endometrial puede ser confundido con hipertrofia estromal en estas mujeres (24).

La tabla 4 muestra los resultados de anatomía patológica, siendo los pólipos endometriales la patología más frecuente. De acuerdo a la literatura revisada, no se encontró ningún caso de cáncer de endometrio. Las mujeres que toman tamoxifeno tienen un mayor riesgo de cáncer endometrial. La biopsia endometrial de rutina no es necesario en mujeres asintomáticas que toman tamoxifeno (27). Sin embargo cualquier sangrado anormal debe ser evaluado. El cáncer endometrial que ocurre en estas mujeres es similar a la población general con respecto al estadio, grado e histología. Su pronóstico es muy bueno. Fishman (28) encontró que el grosor endometrial se incrementó con la duración del uso de tamoxifeno a una tasa de 0.75mm/año. La media de grosor endometrial después de 5 años de tamoxifeno fue 12mm (6-21 mm). Después de discontinuación del tratamiento con tamoxifeno el endometrio disminuyó por 1.27 mm/año. En el análisis de la curva ROC en nuestro estudio encontramos un valor de corte de 18.5 meses de consumo de tamoxifeno para el 83% de los casos que presentaron patología endometrial proliferativa.

Las tablas 5 y 7 muestran la correlación del diagnóstico ecográfico e histeroscópico comparados con la anatomía patológica final; muestra significancia estadística con el diagnóstico histeroscópico ($p < 0.05$), no siendo así para la ecografía ($p = 0.29$), esto coincide con la literatura revisada (21-27), que define la histeroscopia como el Gold estándar para la evaluación de la cavidad endometrial, sin embargo, en nuestra serie la mayoría de las pacientes fueron asintomáticas, esto explica que el 44% de las pacientes llevadas a histeroscopia no tuvieron patología endometrial proliferativa.

Las tablas 6 y 8, muestran la sensibilidad y especificidad de la ecografía y la histeroscopia para patología endometrial proliferativa, la sensibilidad fue 96.7% para la

ecografía transvaginal con una especificidad de 5%; y una sensibilidad de 86.7% y una especificidad de 55% para la histeroscopia, siendo especificidades muy bajas, ya que la mayoría de pacientes fueron asintomáticas. Finalmente el screening de rutina en mujeres con tratamiento adyuvante con tamoxifeno no está recomendado a causa del incremento de costos y riesgos innecesarios de procedimientos adicionales (24).

7. CAPITULO VII: CONCLUSIONES

1. Los polipos endometriales representan la patologia endometrial más común asociada a exposición a tamoxifeno en mujeres postmenopausicas.

2. El grosor endometrial en pacientes con Cancer de mama que toman Tamoxifeno no es criterio suficiente para estudios diagnósticos adicionales debido a la baja especificidad de la ecografia y la histeroscopia; sin embargo si este engrosamiento endometrial se asocia a sangrado genital la sensibilidad y especificidad de se incrementan a 100% y 94% respectivamente (36).

3. La vigilancia endometrial es una parte importante del seguimiento ginecológico en las pacientes con cancer de mama que toman tamoxifeno. La ecografía transvaginal como screening para engrosamiento endometrial sólo, conlleva a una alta frecuencia de procedimientos invasivos innecesarios.

8. CAPITULO VIII: RECOMENDACIONES

1. Las pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, presentar como consecuencia de la terapia hormonal engrosamiento endometrial, requiriendo evaluación adicional solo si se asocia a sangrado genital, flujo vaginal sanguinolento o spotting.
2. Una evaluación ecografica antes del inicio del tratamiento con tamoxifeno debe ser realizada, ya que puede ocurrir crecimiento de alguna lesión pre-existente.
3. El screening ecográfico no debe ser realizado de rutina en este tipo de pacientes, ya que lleva a sobrediagnósticos y procedimientos innecesarios con incremento de costos.
4. Debe realizarse una vigilancia cercana de este grupo de pacientes debido al riesgo incrementado de cáncer de endometrio durante el tratamiento hormonal.

9. CAPITULO IX: BIBLIOGRAFIA

1. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecologic Oncology* 2004; 94: 256–266
2. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, et al. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1989;2:375
3. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, et al. Endometrial changes in post- menopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993;81:660 – 4.
4. Cohen I, Rosen DJD, Shapira J, et al. Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and non-treated asymptomatic breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1994;52: 185 – 90.
5. Deligdisch L, Kalir N, Cohen CJ, et al. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:181 – 6.
6. Alastair J. Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(26): 1997-2008
7. San Miguel F. Evaluacion por Ultrasonido del endometrio en pacientes con Cancer de mama tratadas con Tamoxifeno, en el Instituto de Enfermedades neoplasicas: 1999-2000. *Revista Peruana de Radiología* 2000: 4(12);
8. Avila J, Cornejo B. Valor de la Histeroscopia Diagnostica Hospital Nacional Sur Este EsSalud. *Ginecologia y Obstetricia* 2003: 49(1); 39-44
9. Sofía J. Hiperplasia Endometrial- Experiencia en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Per Ginecol Obstet* 2006: 52(3): 89-99
10. Funk M. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifeno. *Gynecol Oncology* 2003; 91: 154-159
11. Valenzano M, et al. Evaluation of endometrial thickness in hormone receptor positive early stage breast cancer women switching from adjuvant tamoxifen treatment to anastrozole. *The Breast* 2008; 17: 631-636
12. Lita P, Merlin F, et al. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women abnormal uterine bleeding. *Maturitas* 2005; 50: 117-123

13. Garutti G, Grossi F, et al. Pretreatment and prospective assessment of endometrium in menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. *European J Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007; 132: 101-106
14. Gorostidi M, Rivero B y col. Controversias en la prevencion de Patología endometrial en mujeres en tratamiento con Tamoxifeno. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48(11): 521-528
15. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, et al. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathologies in asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:152 – 7.
16. Cohen I, Perel E, Flex D, et al. Endometrial pathologies in postmeno- pausal tamoxifen treatment: comparison between gynaecological symptomatic and gynaecological asymptomatic breast cancer patients. *J Clin Pathol* 1999;52:278–82.
17. Narod SA, Pal T, Graham T, et al. Tamoxifen and risk of endometrial cancer. *Lancet* 2001;357:65 – 6.
18. Schlesinger C, Kamoi S, Ascher S, et al. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:302 – 11.
19. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1654 – 62.
20. Symonds I. Ultrasound, Hysteroscopy and Endometrial biopsy in the investigacion of endometrial cancer. *Review in Gynaecological Practice* 2003; 3; 11-15
21. Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N, Hann LE. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45(1):167–82
22. Takac I. Transvaginal ultrasonography with and without saline infusion in assessment of myometrial invasion of endometrial cancer. *J Ultrasound Med* 2007;26(7), 949-55; quiz 956-957.
23. Kondo E, Tabata T, Koduka Y, et al. What is the best method of detecting endometrial cancer in outpatients? Endometrial sampling, suction curettage, endometrial cytology. *Cytopathology* 2008;19(1):28–33.
24. Kanat-Pektas M, Gungor T, Mollamahmutoglu L. The evaluation of endome- trial tumors by transvaginal and Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277(6):495– 9.
25. Brandner P, Gnirs J, Neis KJ, Hettenbach A, Schmidt W:.. Value of vaginal ultrasonography in noninvasive assessment of the endometrium of the post- menopausal uterus. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991;51(9):734–40.
26. Emanuel MH, Verdel MJ, Wamsteker K, Lammes FB. A prospective comparison of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with

- abnormal uterine bleeding: clinical implications. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2 Pt 1):547–52.
27. Cohen I. Endometrial Pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecologic Oncology* 2004; 94; 256-266
 28. Malkasian Jr GD. Carcinoma of the endometrium: stage I. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136 (7): 872-88
 29. Gambacciani M, Monteleone P, Ciaponi M, Sacco A, Genazzani AR. Clinical usefulness of endometrial screening by ultrasound in asymptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2004;48:4221–4.
 30. Koss L, Schreiber K, Oberlander S, Mamdouh M, Herbert, S. Screening of asymptomatic women for endometrial cancer. *CA Cancer J Clin* 1981;31:300–17.
 31. Vuento MH, Pirhonen JP, Mäkinen JI, Tyrkkö JE, Laippala PJ, Grönroos M, et al. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:14–20.
 32. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2008: a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:161–79.
 33. Tamoxifen and uterine cancer. ACOG Committee Opinion No. 336. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2006;107:1475–8.
 34. Fishman M, Mona B, Sheiner E, Rotmensch J, Abramoxicz J. Changes in the sonographic appearance of the uterus after discontinuation of tamoxifen therapy. *J Ultrasound Med* 2006;25:469–73.
 35. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women. *Gynecol Oncol* 2005; 98:63–70.
 36. Sandag F., Sahin C., et al. Retrospective analysis of hysteroscopic findings in breast cancer patients having adjuvant tamoxifen treatment. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(4):415-7.

10. CAPITULO X: ANEXOS

1.1. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

H.C.		EDAD		PESO		TALLA		IMC	(1) < 2 5
									(2) 2 5 - 2 9
									(3) 3 0 - 3 5
									(4) > 3 5
MENARQUIA		MENOPAUSIA	(1) SI (2) NO	EDAD	(1) < 5 0 (2) 5 0 - 5 5 (3) > 5 5	DM-2	(1) S I (2) N O	HTA	(1) S I (2) N O
CA MAMA	(1) SI (2) NO	R H	(1) SI (2) NO	TAMOXIFENO	(1) S I (2) N O	TIEMPO		TRH	(1) S I (2) N O
ANASTROZOL	(1) SI (2) NO	TIEMPO							
SANGRADO	(1) SI (2) NO	GROSOR ENDOMETRIAL							
DX ECOGRAFICO		(1) N O R M A L (2) E N G R O S A M I E N T O (3) P O L I P O (4) M I O M A (5) H E M A T O M E T R A (6) O T R O S		DX HISTEROSCOPICO	(1) A T R O F I A (2) N O R M A L (3) H I P E R P L A S I A (4) P O L I P O (5) M I O M A (6) C A N C E R			DX A.P.	(1) A T R O F I A (2) H S S A (3) H C S A (4) H S C A (5) H C C A (6) C A N C E R (7) P R O L I F E R A T I V O (8) S E C R E T O R

									(9) POLIPO		
									(10) MIOMA		
HISTERECTOMIA			(1) SI	PATOLOGIA			(1) ATROFIA				
			(2) NO				(2) H S S A				
			(3) H C S A								
			(4) H S C A								
			(5) H C C A								
			(6) C A N C E R								
			(7) PROLIFERATIVO								
			(8) SECRETOR								
			(9) P O L I P O								
			(10) M I O M A								