



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO  
TESIS DE MAESTRÍA

**Características de la población de mujeres con evaluación  
histeroscópica y terapia adyuvante con tamoxifeno por antecedente  
de cáncer de mama.**

Presentada por Alonso, María Encarnación

**Rosario, Argentina**

**2025**

**Características de la población de mujeres con evaluación  
histeroscópica y terapia adyuvante con tamoxifeno por antecedente  
de cáncer de mama.**

**María Encarnación Alonso**

Médica – Universidad Nacional de Rosario

Cirujana General – Universidad Nacional de Rosario

Tocoginecóloga – Universidad Nacional de Rosario

Esta Tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de Magíster en Mastología, de la Universidad Nacional de Rosario. La misma se realizó bajo la dirección de la Dra. Dalila Vidallé.

## Índice

Índice .....	3
Abreviaturas .....	4
Resumen .....	7
Introducción.....	9
Objetivos .....	17
Material Y Métodos.....	18
Resultados .....	20
Discusión .....	31
Conclusión .....	54
Bibliografía .....	57

## Abreviaturas

ACOG: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (*del inglés: American College of Obstetricians and Gynecologists*)

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica (*del inglés: American Society of Clinical Oncology*)

CDI: carcinoma ductal invasor

CDIS: carcinoma ductal in situ

CE: cáncer de endometrio

CEMAR: Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario

CLI: carcinoma lobulillar invasor

CM: cáncer de mama

DBT: diabetes

DE: desvío estándar

EF: examen físico

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica (*del inglés: European Society for Medical Oncology*)

FDA: Administración de Alimentos y Drogas (*del inglés: Food and Drug Administration*)

FR: factor de riesgo

GE: grosor endometrial.

GHP: grado histopronóstico

GnRH: factor liberador de gonadotrofinas (*del inglés: gonadotropin-releasing hormone*)

HDA: hiperplasia ductal atípica

HECA: Hospital de Emergencia "Dr. Clemente Álvarez"

HR: cociente de riesgos inmediato (*del inglés: Hazard Ratio*)

HTA: hipertensión arterial

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (*del inglés: International Agency for Research on Cancer*)

IHQ: inmunohistoquímica

HE: hiperplasia endometrial

HMB: sangrado menstrual abundante (*del inglés: heavy menstrual bleeding*)

IC: intervalo de confianza

IMB: sangrado intermenstrual (*del inglés: intermenstrual bleeding*)

IMC: índice de masa corporal

INC: Instituto Nacional del Cáncer

mm: milímetros

N: Status axilar

n: población

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NICE: *del inglés: National Institute for Health and Care Excellence*

OBD: obesidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

PE: pólipo endometrial

RH: receptores hormonales

RR: riesgo relativo

SERM: modulador selectivo de los receptores de estrógeno (*del inglés: selective estrogen receptor modulator*)

SPM: sangrado de la postmenopausia

SUA: sangrado uterino anormal

T: tamaño tumoral

TAM: tamoxifeno

TBQ: tabaquismo

TV: transvaginal

Resumen. El estándar de cuidado para pacientes sobrevivientes de cáncer de mama (CM) implica el control de efectos adversos derivados del tratamiento adyuvante. El tamoxifeno (TAM) representa la terapia endócrina adyuvante estándar en tumores hormonosensibles, para premenopáusicas como posmenopáusicas. El tamoxifeno puede favorecer el desarrollo del carcinoma de endometrio (CE), aunque el riesgo es bajo y se compensa por el beneficio en sobrevida que proporciona. Desarrollamos un estudio para identificar características de la población de mujeres con antecedente de CM en tratamiento adyuvante con TAM y evaluadas mediante histeroscopia. Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo con 31 pacientes realizando adyuvancia con TAM, que fueron evaluadas mediante histeroscopia, asistidas en efectores de salud pública de Rosario, entre enero 2019 y enero 2024. Consideramos características clínico-patológicas de antecedente tumoral mamario y características ecográficas, histeroscópicas y biópsicas endometriales. 58,1% eran mujeres premenopáusicas y 41,9%, postmenopáusicas. El 6,5% de las biopsias endometriales se categorizadas como malignas/atípicas, el resto fueron benignas (93,5%). El resultado histológico más frecuente fue pólipo endometrial (61,3%). 64,5% de la población presentó ginecorragia (35,5%: postmenopáusicas sintomáticas/ 29%: premenopáusicas sintomáticas), la indicación de histeroscopia fue la ginecorragia en sí misma en todo este grupo. Todas las pacientes con patología endometrial maligna/atípica presentaron sintomatología, ninguna era asintomática. 35,5% de las pacientes eran asintomáticas (29%: premenopáusicas/ 6,5%: postmenopáusicas), la indicación más frecuente para histeroscopia en este grupo fue la interpretación de grosor endometrial alterado (81,8%), todas las biopsias endometriales fueron benignas en asintomáticas. Concluimos que la mayoría de las pacientes evaluadas con histeroscopia eran premenopáusicas, y la mayoría presentaba ginecorragia. El hallazgo anatomopatológico más frecuente fue pólipo endometrial, sólo una pequeña proporción de mujeres en adyuvancia con TAM desarrollaron atipia/malignidad endometrial. La evaluación endometrial debe residir en la correcta interpretación del cuadro clínico y condiciones clínicas de la paciente (status menopáusico y factores de riesgo asociados a malignidad endometrial), la decisión de realizar estudios complementarios como ecografía transvaginal e histeroscopia debe ser personalizada. Es necesario revisar conductas de evaluación endometrial en estas pacientes usuarias de TAM para lograr un control costo-efectivo, personalizado y evitar estudios invasivos, costosos y que implican morbilidad para la paciente, entendiendo que el beneficio derivado del TAM en la adyuvancia por CM sobrepasa su efecto adverso a nivel endometrial.

**Abstract.** The standard of care for breast cancer survivors involves monitoring for adverse effects from adjuvant therapy. Tamoxifen (TAM) represents the standard adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive tumors, both for premenopausal and postmenopausal women. Tamoxifen may promote the development of endometrial carcinoma, although the risk is low and is offset by the survival benefit it provides. We conducted a study to identify population characteristics of women with a history of BC receiving adjuvant TAM and evaluated by hysteroscopy. We conducted a retrospective descriptive study including 31 patients undergoing adjuvant treatment for BC with TAM, who were evaluated by hysteroscopy, assisted in effectors of public health of Rosario, between January 2019 and January 2024. We considered clinicopathological characteristics of breast tumor history and ultrasound, hysteroscopic and endometrial biopsy characteristics. 58.1% were premenopausal women and 41.9% were postmenopausal. 6.5% of endometrial biopsies were categorized as malignant/atypical, the remainder were benign (93.5%). The most frequent histological finding was endometrial polyp (61.3%). 64.5% of the population presented with gynecological bleeding (35.5%: symptomatic postmenopausal women/29%: symptomatic premenopausal women). The indication for hysteroscopy was gynecological bleeding itself in this group. All patients with malignant/atypical endometrial disease were symptomatic; none were asymptomatic. 35.5% of patients were asymptomatic (29% premenopausal/6.5% postmenopausal), the most frequent indication for hysteroscopy in this group was the interpretation of altered endometrial thickness (81.8%), all endometrial biopsies were benign in asymptomatic patients. We conclude that most patients evaluated with hysteroscopy were premenopausal, and most presented with gynecological bleeding. The most frequent pathological finding was endometrial polyp, only a small proportion of women in adjuvant TAM developed endometrial atypia/malignancy. Endometrial assessment should be based on the correct interpretation of the patient's clinical picture and clinical conditions (menopausal status and risk factors associated with endometrial malignancy). The decision to perform complementary studies such as transvaginal ultrasound and hysteroscopy should be individualized. It is necessary to review endometrial assessment practices in these patients using TAM to achieve cost-effective, personalized management and avoid invasive, costly studies that entail morbidity for the patient, understanding that the benefit derived from TAM in adjuvant treatment for breast cancer outweighs its adverse effect on the endometrium.

## Introducción

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más comúnmente diagnosticado en la mujer, aproximadamente una de cada ocho mujeres padecerá cáncer de mama a lo largo de su vida según datos emitidos por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta patología continuará siendo un problema vigente en los próximos años por el aumento en la expectativa de vida en mujeres a nivel mundial y por disparidades económicas en distintas regiones del mundo. Asimismo, debemos considerar la calidad de vida de las pacientes sobrevivientes del cáncer de mama y en este contexto: los efectos adversos derivados del tratamiento del cáncer de mama.

El tamoxifeno representa la terapia endócrina adyuvante estándar – en el caso de tumores con expresión de receptores hormonales- tanto para mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. La adyuvancia con tamoxifeno reduce el riesgo anual de recurrencia un 39 % y el riesgo anual de muerte un 31% independientemente del uso de quimioterapia, la edad de la paciente, status menopáusico y la afectación de ganglios axilares. Esta droga se categoriza como modulador selectivo de receptores de estrógeno (en inglés: SERM, selective estrogen receptor modulator), exhibiendo efectos agonistas y antagonistas estrogénicos según el tejido en el que actúe. A nivel endometrial el tamoxifeno puede generar pólipos endometriales, hiperplasia con atipia e incluso favorecer el desarrollo del carcinoma de endometrio, no obstante, el bajo riesgo de desarrollar cáncer de endometrio se ve compensado por el importante beneficio de supervivencia que proporciona la terapia con tamoxifeno para las mujeres con cáncer de mama.

Realizaremos mención del funcionamiento del tamoxifeno y estrategias de control y vigilancia endometrial en la paciente en adyuvancia con el mismo. Luego nos introduciremos en la lectura de nuestro análisis sobre las características de la población usuaria de tamoxifeno adyuvante que ha recibido evaluación endometrial histeroscópica y biopsica.

Es necesario revisar conductas de evaluación endometrial en estas pacientes para lograr un control costo-efectivo, personalizado y evitar estudios invasivos, costosos y que implican morbilidad para la paciente.

## **Marco teórico**

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más comúnmente diagnosticado en la mujer y aproximadamente una de cada 8 mujeres padecerá cáncer de mama a lo largo de su vida según datos emitidos por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 2020, el CM presentó una incidencia de alrededor de 2,3 millones de casos en todo el mundo -representando un cuarto de todos los cánceres diagnosticados en mujeres- y una mortalidad mundial de alrededor de 685.000 muertes en la población femenina.<sup>1 2</sup>

El Instituto Nacional del Cáncer (INC) -dependiente del Ministerio de Salud de la Argentina- reproduciendo datos de GLOBOCAN 2020, informa que en 2020 el cáncer de mama representó el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en Argentina,<sup>3</sup> teniendo una incidencia de 22.024 casos anuales (32,1% de todos los tumores malignos en esta población) con una tasa ajustada por edad de 73,1 casos por cada 100.000 mujeres. En este mismo período la mortalidad por cáncer de mama en mujeres fue de 6.821 casos.<sup>4 5</sup>

Modelos epidemiológicos dinámicos que evalúan las proyecciones sobre el cáncer de mama estiman que para el año 2040 – acompañando al incremento en la expectativa de vida y con ello, la población de mujeres añosas-, la incidencia mundial del cáncer de mama aumentará a más de 3 millones de casos nuevos por año (un aumento del 40 %) y más de 1 millón de muertes por año (un aumento del 50 %).<sup>6</sup>

Por lo expuesto anteriormente, se puede inferir que el cáncer de mama continuará siendo un problema vigente en los próximos años, tanto por el aumento en su incidencia, como por el aumento en la expectativa de vida en mujeres a nivel mundial y por disparidades económicas en distintas regiones.<sup>7 8</sup> Asimismo, debemos considerar los efectos adversos derivados del tratamiento del cáncer de mama.

## **Características e indicaciones del tamoxifeno**

El tamoxifeno (TAM) por su estructura química es un trifeniletileno que posee el mismo núcleo estilbeno del dietilestilbestrol. Se categoriza como un modulador selectivo de receptores de estrógeno (en inglés: SERM, selective estrogen receptor modulator), exhibiendo efectos

agonistas y antagonistas estrogénicos según el tejido en el que actúe. Por ejemplo, el tamoxifeno en el humano inhibe la proliferación de células neoplásicas en la mama, y estimula la proliferación e hiperplasia endometrial. A su vez posee efecto inhibitorio sobre la resorción ósea, no incrementando la incidencia de fracturas, y disminuye las concentraciones de colesterol total, LDL-colesterol y lipoproteína (A), pero no aumenta las de HDL-colesterol y triglicéridos. La administración de tamoxifeno hace que aumente 2-3 veces el riesgo relativo de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, y que se incremente casi dos veces el riesgo de carcinoma endometrial. Este fármaco puede causar sofocos y otros efectos secundarios, como cataratas y náuseas.

El tamoxifeno se administra por vía oral y en el término de 4 a 7 horas después de su administración se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas. El fármaco muestra dos fases de eliminación con semividas de 7 a 14 horas como tamoxifeno y de 4 a 11 días posteriores como metabolito. Por su semivida prolongada, se necesitan tres a cuatro semanas de tratamiento para obtener concentraciones estables en plasma. El tamoxifeno es metabolizado por vía hepática a través del sistema enzimático de la CYP450 en metabolitos, luego de 4 a 6 horas luego de su ingesta. En seres humanos el 4-hidroxi-tamoxifeno es producido por medio del metabolismo hepático, este compuesto es más potente que el producto original, y actúa como antiestrógeno. La vía principal de eliminación del organismo requiere la desmetilación y desaminación. El fármaco pasa por la circulación enterohepática y su excreción principalmente se realiza a través de las heces en forma de conjugados del metabolito desaminado. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los polimorfismos afectan la velocidad del metabolismo del tamoxifeno a su metabolito hidroxilado, más potente y puede tener impacto en la actividad terapéutica en el cáncer de mama.

En la actualidad, las indicaciones del tamoxifeno aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) son las siguientes: -tratamiento del cáncer de mama en mujeres y varones;<sup>9</sup> -tratamiento adyuvante del cáncer de mama luego del tratamiento quirúrgico y radioterapia;<sup>10</sup> -tratamiento del cáncer de mama no invasor (carcinoma ductal in situ -CDIS-) luego de la cirugía y la radioterapia para disminuir el riesgo de carcinoma mamario invasor;<sup>11</sup> - reducción del riesgo de CM en pacientes de alto riesgo.<sup>12 13</sup> Si bien existen otras aplicaciones del tamoxifeno, estas no están aprobadas aún por la FDA (por ej.: mastalgia, pubertad precoz, tratamiento de las metástasis en el CM, inducción de la ovulación, etc.).

En Argentina el tamoxifeno se encuentra disponible en comprimidos orales de 10 y 20 mg. Las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica -del inglés: ASCO- recomiendan una dosis diaria de 20 mg para el tratamiento endócrino adyuvante en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (la duración del mismo depende del status menopáusico de la paciente y puede tener una duración de 5 a 10 años).<sup>14</sup> La profilaxis del CM en pacientes de alto riesgo será de 20 mg/día en mujeres con alto riesgo a desarrollar esta patología. En el caso del CDIS, se utilizan 20 mg/día por 5 años, luego de la cirugía y radioterapia.<sup>15</sup>

### **Efecto del tamoxifeno en el endometrio**

El tamoxifeno, por su efecto agonista sobre endometrio, se asocia a cambios endometriales como hiperplasia endometrial, pólipo endometrial, carcinoma endometrial y sarcoma uterino.<sup>16</sup>

En el NSABP-B14 (sigla del inglés: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), uno de los primeros estudios pivotaes sobre tamoxifeno, la tasa de cáncer de endometrio entre las usuarias de tamoxifeno a las que se les administró 20 mg/día fue de 1,6/1000 pacientes por año, en comparación con 0,2/1000 pacientes por año en pacientes con tratamiento placebo. La mayoría de los estudios han encontrado que el aumento relativo del riesgo de desarrollar cáncer de endometrio en mujeres medicadas con tamoxifeno es de 2 a 3 veces mayor que el de una población de mujeres de la misma edad.<sup>17 18 19 20</sup> El nivel de riesgo de cáncer de endometrio en mujeres tratadas con tamoxifeno es dependiente de la dosis y tiempo del tratamiento.<sup>21</sup> Los estudios sugieren que el estadio, el grado, la histología y la biología de los tumores endometriales que se desarrollan en las personas tratadas con tamoxifeno (20 mg/d) no son diferentes de las que surgen en la población general.<sup>22</sup> Sin embargo, algunos informes han indicado que las mujeres tratadas con una dosis más alta de tamoxifeno (40 mg/d) son más propensas a desarrollar tumores biológicamente más agresivos.<sup>23</sup>

En 2019, Andrea de Censi y cols. publican su estudio aleatorizado controlado que tenía por objetivo de evaluar la no inferioridad del TAM a bajas dosis y durante un período de tiempo más corto para prevenir la recurrencia de lesiones intraepiteliales de mama y lograr menor toxicidad que con la dosis estándar. Se trata de un ensayo multicéntrico aleatorizado con

tamoxifeno, 5 mg/día o placebo, administrado durante 3 años después de la cirugía en mujeres con neoplasia intraepitelial mamaria hormonosensible o desconocida, incluyendo hiperplasia ductal atípica (HDA) y carcinoma lobulillar o ductal in situ (CLIS, CDIS). El criterio de valoración principal fue la incidencia de cáncer de mama invasivo o carcinoma ductal in situ. Se incluyeron 500 mujeres de 75 años o menos. Tras una mediana de seguimiento de 5,1 años, se produjeron 14 eventos neoplásicos con tamoxifeno y 28 con placebo (11,6 frente a 23,9 por 1000 personas-año; razón de riesgos: 0,48; intervalo de confianza (IC) del 95 %, 0,26 a 0,92; P = 0,02), lo que resultó en un número necesario a tratar a los 5 años de 22 (IC del 95 %, 20 a 27). El tamoxifeno redujo los eventos en la mama contralateral en un 75 % (tres frente a 12 eventos; razón de riesgos: 0,25; IC del 95 %, 0,07 a 0,88; P = 0,02). Los resultados notificados por las pacientes no fueron diferentes entre los brazos, excepto por un ligero aumento de la frecuencia de sofocos diarios con tamoxifeno (p = 0,02). Se produjeron 12 eventos adversos graves con tamoxifeno y 16 con placebo, incluida una trombosis venosa profunda y un cáncer de endometrio en estadio I con tamoxifeno y una embolia pulmonar con placebo. De Censi concluye que el TAM a 5 mg/día durante 3 años puede reducir a la mitad la recurrencia de la neoplasia intraepitelial mamaria con una toxicidad limitada, lo que proporciona una nueva opción de tratamiento en estos trastornos con efectos adversos mínimos.<sup>24</sup>

Continuando con este estudio, los eventos adversos graves relacionados con el fármaco no aumentaron durante el tratamiento con dosis bajas de tamoxifeno. En concreto, no se observó un aumento de trombosis venosa profunda ni de embolia pulmonar. El riesgo de embolia pulmonar con la dosis completa de tamoxifeno se triplicó en el ensayo NSABP P-1, y la razón de probabilidades de tromboembolia venosa en cuatro ensayos de prevención con tamoxifeno a dosis completa fue de 1,60 (IC 95 %: 1,21 a 2,12).<sup>25 26 27</sup> Con base en estos hallazgos, se esperarían 2,4 casos de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar con 20 mg/d en el estudio publicado por De Censi. Además, se observó un cáncer de endometrio en estadio I en el grupo de tamoxifeno, con una tasa media de 0,85 por 1000 personas-año. En el ensayo NSABP B-24 sobre carcinoma ductal in situ (CDIS), el riesgo de cáncer de endometrio se triplicó en comparación con placebo (1,53 frente a 0,45 por 1000 personas-año).<sup>28</sup> Asimismo, en el ensayo NSABP P-1, la tasa de cáncer de endometrio fue de 2,24 por 1000 personas-año en el grupo de tamoxifeno frente a 0,88 por 1000 personas-año en el grupo de

placebo (rate ratio: 3,28), con mayor diferencia en mujeres de 50 años o más. La razón de probabilidades de cáncer de endometrio con tamoxifeno en los ensayos de prevención fue de 2,18 (IC 95 %: 1,39 a 3,42). Por lo tanto, esperaríamos 2,7 casos de cáncer de endometrio con 20 mg/d de TAM, por lo que, los datos de De Censi sugieren directamente que el riesgo de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o cáncer de endometrio es aproximadamente 2,5 veces menor con TAM 5 mg/d que con 20 mg/d. Cabe destacar que no se encontró ningún aumento en los pólipos endometriales y en el cambio en el grosor del endometrio, dos marcadores de una mayor proliferación endometrial que ocurren con 20 mg/d.<sup>29 30</sup> Estos beneficios reales del TAM a bajas dosis lo convierten en una opción favorable para diversos escenarios, hasta el momento sólo aprobado en lesiones mamarias proliferativas -no invasoras-, aunque en un futuro podría ser una alternativa en carcinomas invasores en pacientes con alto riesgo para desarrollar malignidad endometrial.

### **Tamoxifeno como terapia endócrina adyuvante del CM**

La terapia endócrina adyuvante mayormente establecida es el tamoxifeno, tanto para mujeres menopáusicas como premenopáusicas.<sup>31</sup> En pacientes con CM con receptores estrogénicos positivos, la adyuvancia con tamoxifeno reduce el riesgo anual de recurrencia un 39 % y el riesgo anual de muerte un 31% independientemente del uso de quimioterapia, la edad de la paciente, status menopáusico y la afectación de ganglios axilares.<sup>32 33</sup> En pacientes que reciben tamoxifeno y quimioterapia, ésta última debería indicarse primero y secuencialmente indicar el tamoxifeno.<sup>34</sup> Estudios prospectivos aleatorizados han demostrado que el tratamiento de 5 años con tamoxifeno es más efectivo que el tratamiento durante 1 o 2 años.<sup>35 36</sup>

El estudio ATLAS aleatorizó pacientes pre y postmenopáusicas a tratamiento por 5 y 10 años (terapia extendida) con tamoxifeno. Los resultados muestran que 6.846 pacientes con CM con RE positivos que recibieron terapia extendida por 10 años con tamoxifeno redujeron el riesgo de recaída y de muerte relacionada con el CM.<sup>37</sup> El riesgo de recurrencia durante los años 5 a 14 fue del 21,4% para pacientes que recibieron TAM versus un 25,1% para los pacientes controles. La reducción del riesgo de recurrencia fue del 0.90 (95% CI, 0.79–1.02) durante los 5 a 9 años de tratamiento con TAM y del 0.75 (0.62-0.90) luego de los 10 años de tratamiento.

Asimismo, hubo reducción de la incidencia del CM contralateral. Con respecto a la toxicidad, los efectos adversos más importantes en las pacientes del estudio ATLAS, luego de 10 años de tratamiento con TAM, fue el incremento del cáncer de endometrio y tromboembolismo pulmonar. Los resultados del estudio ATTOM confirman la reducción significativa de la recurrencia y muerte por CM vista en el estudio ATLAS con 10 años versus 5 años del tratamiento con TAM.<sup>38</sup>

### **Vigilancia endometrial en pacientes tratadas con tamoxifeno**

Existe controversia en relación a la vigilancia endometrial en pacientes tratadas con tamoxifeno y las indicaciones de la suspensión del tratamiento. Deberíamos realizar una disquisición según el status menopáusico de la paciente.<sup>39 40</sup>

En 2024, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (en inglés, American College of Obstetricians and Gynecologists -ACOG-), en su comunicado reactualizado sobre tamoxifeno y cáncer del cuerpo uterino- hace las siguientes recomendaciones<sup>41</sup>:

- Toda mujer en tratamiento con tamoxifeno debe ser informada acerca de los riesgos de alteraciones endometriales: proliferación endometrial, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio y sarcoma uterino.
- Se debe informar que la presencia de signos como ginecorragia, flujo sanguinolento, spotting o leucorrea se debe consultar al médico tratante.
- Toda clínica debe ser estudiada: sangrado uterino anormal, flujo sanguinolento, spotting.
- Las mujeres postmenopáusicas en tratamiento con tamoxifeno deben ser monitorizadas de manera estricta ante manifestaciones características de la hiperplasia endometrial.
- Las mujeres premenopáusicas en tratamiento con tamoxifeno no presentan riesgo aumentado de cáncer uterino y no requieren monitoreo adicional a excepción de los controles ginecológicos de rutina.
- Excepto que la paciente sea identificada como paciente con alto riesgo para desarrollar cáncer de endometrio, no se ha demostrado que la vigilancia endometrial de rutina sea más efectiva y aumente la detección temprana del cáncer de endometrio en

mujeres tratadas con tamoxifeno. Esta vigilancia puede guiar a procedimientos invasivos y costosos, por lo tanto, no se recomienda.

- Debería realizarse una evaluación previa al inicio del tratamiento con tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas utilizando ecografía transvaginal, histerosonografía o histeroscopia de oficina. Existe evidencia científica que sugiere la presencia de grupos de alto y bajo riesgo para el desarrollo de hiperplasias atípicas en mujeres postmenopáusicas tratadas con tamoxifeno, basadas en la presencia de pólipos endometriales benignos previos al inicio del tratamiento.
- Ante la presencia de hiperplasia endometrial atípica se debe realizar tratamiento ginecológico y reevaluar la terapia con tamoxifeno. Considerar la histerectomía en pacientes con hiperplasia endometrial atípica previa explicación de los riesgos y beneficios del tratamiento con tamoxifeno.
- Luego de la histerectomía por carcinoma endometrial se debería reinstaurar el tratamiento con tamoxifeno bajo supervisión del médico tratante.

## **Objetivos**

### Objetivo primario:

- Identificar características de la población de mujeres con antecedente de CM en tratamiento adyuvante con tamoxifeno que son evaluadas mediante histeroscopia.

### Objetivo secundario:

- Identificar indicaciones de evaluación histeroscópica en pacientes sobrevivientes de CM en tratamiento adyuvante con tamoxifeno.
- Establecer características de la población sobreviviente de CM y en tratamiento con tamoxifeno que presenta biopsia endometrial benigna, atípica y maligna.
- Identificar asociación entre pacientes sobrevivientes de CM en tratamiento con tamoxifeno que presenten sintomatología (ginecorragia) y alteraciones endometriales ecográficas, histeroscópicas y anatomopatológica.
- Caracterizar la población de pacientes sobrevivientes de CM en tratamiento con tamoxifeno que evidencian características anatomopatológicas compatibles con atipia y malignidad.
- Establecer una guía de manejo endometrial en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas con antecedente de cáncer de mama y usuarias de tamoxifeno adyuvante.

## Material y métodos

Se realizó un estudio de carácter descriptivo y retrospectivo, el mismo incluyó 31 pacientes mujeres que fueron evaluadas mediante histeroscopia en el Servicio de Ginecología del Hospital de Emergencia “Dr. Clemente Álvarez”-HECA- y Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario -CEMAR- con antecedente de cáncer de mama realizando tratamiento adyuvante endócrino con tamoxifeno. Se incluyeron pacientes cuya histeroscopia se realizó en el período comprendido entre enero de 2019 y enero 2024.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: - mujeres de cualquier edad con antecedente de cáncer de mama en tratamiento adyuvante endócrino con tamoxifeno, asistidas en HECA ó CEMAR, en el período de tiempo previamente mencionado; - que hayan sido evaluadas mediante histeroscopia en el Servicio de Ginecología de HECA-CEMAR.

Se excluyeron 2 pacientes que presentaban patología endometrial conocida previa al inicio de tratamiento con tamoxifeno.

Se analizaron las siguientes variables:

Características clínicas de la paciente:

- Edad de la paciente.
- Status menopáusico -al momento de la indicación de histeroscopia-: premenopausia y postmenopausia.
- Presencia de factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio (CE) -al momento de la indicación de histeroscopia-: obesidad (OBD); hipertensión arterial (HTA); diabetes (DBT); nuliparidad; tabaquismo (TBQ);
- Manifestación clínica: asintomática; sangrado uterino anormal (SUA) en premenopausia; sangrado de la postmenopausia.

Características tumorales (antecedente de Cáncer de Mama):

- Grado de Invasión: carcinoma in situ y carcinoma invasor.
- Características histopatológicas del CM: Carcinoma Ductal Invasor (CDI); Carcinoma Lobulillar Invasor (CLI); Carcinoma Ductal In Situ (CDIS).

- Características inmunohistoquímicas del CM: Luminal A, Luminal B, Triple Positivo, CDIS con receptores hormonales positivos (CDIS RH+);
- Grado histopronóstico (GHP) del CM: GHP 1, GHP2, GHP3.
- Expresión Her2: Negativo y Positivo.
- Ki 67: <14% y ≥14%.
- Tamaño tumoral (T): T0; T1; T2 y T3.
- Status axilar (N): N0; N1; N2.

Indicación de histeroscopia: ginecorragia; grosor endometrial alterado, hallazgo ecográfico focal.

Características endometriales ecográficas: grosor endometrial (expresado en milímetros -mm-); hallazgos ecográficos focales (pólipo endometrial; áreas quísticas endometriales; sin otro hallazgo ecográfico).

Características histeroscópicas: pólipo endometrial; atrofia endometrial; áreas quísticas; endometrio normal.

Características Endometriales Histológicas:

- Clasificación biopsica endometrial: biopsia benigna y biopsia maligna/atípica.
- Resultado histológico: pólipo estromoglandular; hiperplasia endometrial simple sin atipía; endometrio normal; hiperplasia endometrial compleja sin atipía; hiperplasia endometrial simple con atipía; adenocarcinoma endometrial.

Debido a que los datos son retrospectivos existen casos perdidos en determinadas variables que se contemplaron en el análisis. Se realizó análisis estadístico utilizando el programa IBM-SPSS Statistics, interpretando como valor estadísticamente significativo a  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se incluyeron 31 pacientes mujeres con antecedente de cáncer de mama que realizaron tratamiento adyuvante con tamoxifeno y recibieron evaluación endometrial histeroscópica con toma de biopsia concomitante durante la hormonoterapia (exponemos características de la población en Tabla 1).

Mencionamos que fueron excluidas previamente de nuestra población dos pacientes que tenían ecografía antes del inicio del tratamiento con TAM evidenciando alteraciones endometriales ecográficas en las mismas.

Las biopsias endometriales se categorizaron en biopsias benignas y biopsias con atipía/malignidad (93,5% y 6,5% de total, respectivamente). El resultado histológico más frecuente en nuestra población fue pólipo endometrial (61,3%), seguido por hiperplasia endometrial simple sin atipía (16,1%). Presentaron biopsia endometrial con atipía/malignidad sólo dos pacientes: una paciente exhibió adenocarcinoma endometrial y otra: hiperplasia endometrial simple con atipía (Tabla 2).

La edad media de la población general fue 49,2 años (DE $\pm$  7,9 años). Las pacientes con biopsias endometriales benignas presentaron una edad media de 49,1 años (DE  $\pm$ 8 años) y las pacientes con biopsias endometriales con atipía/malignidad presentaron edad media de 50,5 años (DE  $\pm$  10.6 años) ( $p=0,894$ ).

El 58,1% de la población estuvo representado por pacientes premenopáusicas y el 41,9% fueron pacientes postmenopáusicas. De las pacientes que presentaron biopsias endometriales benignas: el 58,6% eran premenopáusicas y el 41,4% eran postmenopáusicas. En el grupo de pacientes con malignidad/atipía endometrial encontramos una paciente premenopáusica y otra postmenopáusica ( $p=0,812$ ).

Se registró presencia de factores de riesgo clínico para malignidad endometrial al momento de la evaluación histeroscópica. El 54,8% de las pacientes exhibieron algún factor de riesgo clínico y el 45,2% no presentaban ningún factor de riesgo (en la población general: un 25,8% presentó solo un factor de riesgo y un 29% presentaron 2 o más factores de riesgo). Contemplando cada uno de los factores de riesgo clínico en la población general: 38,7% presentaban hipertensión arterial; 22,6% se clasificaron como obesas; 19,4% eran tabaquistas, 16,1% presentaban diabetes/insulinorresistencia; y 6,5% eran nulíparas.

En la población con biopsia endometrial benigna: 41,4% no presentaba factor de riesgo; 27,6% presentó un solo factor de riesgo; y 31% presentó 2 o más factores de riesgo. Ninguna de las pacientes

con biopsia endometrial maligna/atípica presentó factores de riesgo para patología endometrial al momento de la evaluación histeroscópica ( $p=0,341$ ).

Consideramos retrospectivamente las características del tumor mamario en las pacientes incluidas y observamos que: los carcinomas mamarios invasores predominaron en la población general (90,3%), solamente el 9,7% presentaron carcinomas in situ. Las pacientes con biopsia endometrial maligna/con atipía presentaron carcinomas mamario invasores como antecedente tumoral ( $p= 0,516$ ). El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasor (CDI) en la población con biopsia endometrial benigna, mientras que las pacientes con malignidad/atipía endometrial presentaron: un carcinoma ductal invasor y un carcinoma lobulillar invasor ( $p=0,349$ ).

El grado histopronóstico (GHP) del CM fue el único carácter tumoral con significancia estadística, por cuanto las pacientes que presentaron malignidad/atipía endometrial presentaban el antecedente de CM con GHP 3 mientras que las pacientes con biopsias endometriales benignas sólo presentaban tumores mamarios con menor GHP (GHP 1 y GHP 2) ( $p=0,015$ ).

Todas las pacientes incluidas en esta serie evidenciaban el antecedente de CM con receptores hormonales positivos -dato necesario para incluir la hormonoterapia en el tratamiento adyuvante-: la inmunohistoquímica más frecuente fue el tumor luminal A en la población general (55,2%) y solo una pequeña proporción de la población general presentó expresión de Her2 (8,3 % eran tumores triple positivos). Ninguna paciente con biopsia endometrial atípica/maligna tuvo CM con expresión Her2 ( $p=0,546$ ). Las pacientes con atipía/malignidad endometrial sólo presentaron el antecedente de CM luminal B ( $p=0,078$ ).

La mayoría de las pacientes incluidas fueron diagnosticadas con tumores T1 (62,1%), seguidos por tumores T2 (24,1%) y status axilar negativo (N 0 = 75,9 %). Tanto la población con biopsia endometrial benigna como población con biopsia endometrial atípica/maligna presentaron más frecuentemente el antecedente de tumores mamarios T1 ( $p=0,573$ ) y axila negativa ( $p=0,283$ ).

El 64,5% de la población general incluida presentó ginecorragia: 35,5% ( $n=11$ ) eran pacientes postmenopáusicas sintomáticas -que presentaron sangrado de la postmenopausia- y 29% ( $n=9$ ) eran pacientes premenopáusicas sintomáticas -que presentaron sangrado uterino anormal-. Por tanto, el 35,5% restante ( $n=11$ ) de la población incluida eran mujeres asintomáticas – en su mayoría premenopáusicas asintomáticas (29% del total) y una pequeña minoría postmenopáusicas asintomáticas (6,5% del total)- (Gráfico 1).

De las pacientes con patología endometrial benigna: un 62,1% presentó ginecorragia. Haciendo disquisición según status menopáusico: un 34,5% (dentro del total de biopsias benignas) presentaron sangrado de la postmenopausia y un 27,6% (dentro del total de biopsias benignas) presentaron SUA en premenopausia. Sin embargo, del total de pacientes con biopsia endometrial benigna: un 37,9% fueron asintomáticas. Todas las pacientes con patología endometrial maligna/atípica presentaron sintomatología, ninguna fue asintomática (Tabla 2).

Considerando la evaluación ecográfica observamos que el grosor endometrial medio en las pacientes sintomáticas - sin hacer distinción del status menopáusico- fue de 16,4mm (desvío estándar (DE)  $\pm$  9,4), no habiendo diferencia significativa con el grosor endometrial medio de la población asintomática: 17,5mm (DE  $\pm$  10,4). Las pacientes asintomáticas presentan un grosor endometrial levemente mayor con respecto a las sintomáticas.

El grosor endometrial medio en premenopáusicas asintomáticas fue 15,2mm y en premenopáusicas sintomáticas fue 17,5mm. El grosor endometrial medio en postmenopáusicas asintomáticas fue 27,5 mm y en postmenopáusicas sintomáticas fue 15,3mm.

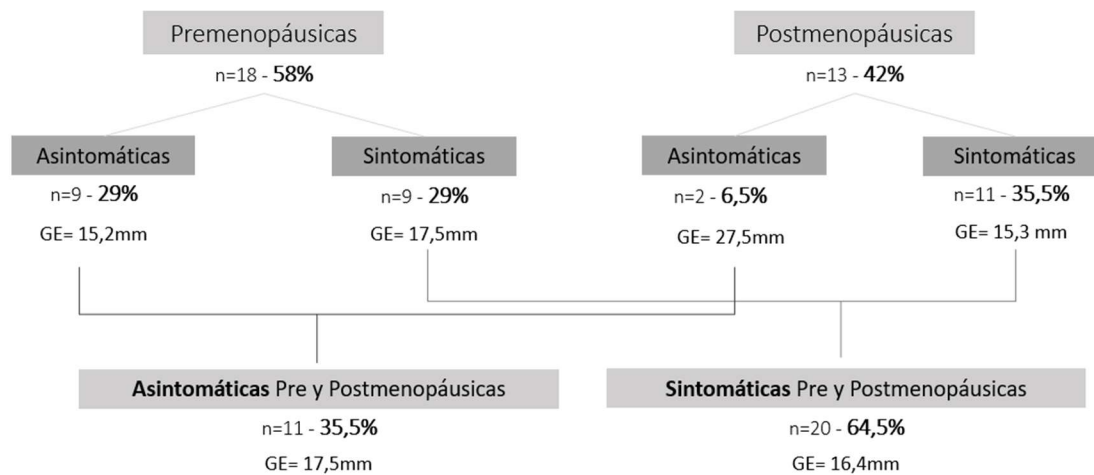


Gráfico 1. Diagrama de población incluida según status menopáusico y presencia/ausencia de sintomatología. Abreviaturas: GE: grosor endometrial.

Las pacientes con biopsia endometrial atípica/maligna presentaron un grosor endometrial medio de 27 mm (DE  $\pm$  15,5mm). Las pacientes con biopsia endometrial benigna presentaron un grosor endometrial medio de 16,1 mm (DE  $\pm$  9 mm) ( $p=0,870$ ). Hacemos mención que en nuestra serie el

grosor endometrial en pacientes con patología endometrial maligna o atípica fue mayor que en pacientes con endometrio normal o lesiones endometriales benignas.

Sólo el 25,9% de las ecografías de pacientes con biopsias endometriales benignas presentaron hallazgos ecográficos focales (pólipo endometrial: 14,8% / áreas quísticas endometriales: 11,1%), mientras que la gran mayoría de mujeres con biopsias endometriales benignas (74,1%) presentaron ecografías que no informaron imágenes focales. Las ecografías de pacientes con atipía/malignidad endometrial no informaron imágenes endometriales focales ( $p=0,562$ ).

La característica endometrial histeroscópica más frecuente fue el pólipo endometrial (64,5%), seguido por atrofia endometrial (19,4%). El grupo con biopsia endometrial benigna es representativo de la población general: el pólipo endometrial es el hallazgo histeroscópico más frecuente (65,5%), secundado por atrofia endometrial (20,7%). El grupo con patología endometrial maligna/con atipía exhibe en la histeroscopia: pólipo endometrial y endometrio de aspecto normal. Las pacientes con biopsia endometrial informada con atipía/malignidad en la histeroscopia no evidenciaron imágenes compatibles con áreas quísticas ni atrofia endometrial ( $p=0,381$ ).

No se halló significancia estadística en lo que respecta a características clínicas y al resto de características tumorales mamarias (excepto en GHP) entre pacientes con benignidad y atipía/malignidad endometrial.

En lo que respecta a la indicación de histeroscopia en nuestra población: la mayoría de las histeroscopias (64,5%) tuvieron como indicación la presencia de ginecorragia y un 35,5% de las histeroscopias se realizaron en mujeres asintomáticas, siendo indicación de histeroscopia en pacientes asintomáticas: la interpretación de grosor endometrial alterado (81,8% del total de histeroscopias en mujeres asintomáticas) y hallazgo ecográfico focal -imágenes compatibles con áreas quísticas endometriales o con pólipo endometrial-.

De total de pacientes evaluadas mediante histeroscopia con indicación de ginecorragia (es decir, histeroscopia en pacientes sintomáticas) el 45% eran premenopáusicas y 55% eran postmenopáusicas. La mayoría (55%) no presentaba factores de riesgo para desarrollar malignidad/atipía endometrial. El grosor endometrial medio fue de 16,4 mm ( $DE \pm 9,4$ ) y en un 65% de los casos la ecografía no presentó hallazgos ecográficos focales endometriales, no obstante, en el grupo de pacientes con imágenes focales se describen: pólipo endometrial (15%) y áreas quísticas (10%).

Si bien la indicación de histeroscopia en las pacientes sintomáticas fue la presencia del cuadro clínico (ginecorragia) -independientemente del status menopáusico de la paciente y presencia de factores de

riesgo de malignidad endometrial-, la ecografía en la mayoría (65%) no demostró alteraciones endometriales focales. No obstante, estas pacientes sintomáticas presentaron hallazgos histeroscópicos. El hallazgo histeroscópico más frecuente en sintomáticas fue el pólipo endometrial (65%) seguido de atrofia endometrial (25%). En las pacientes con ginecorragia y antecedente de cáncer de mama con tamoxifeno adyuvante las biopsias obtenidas por histeroscopia fueron benignas en el 90% de los casos -se evidencia atipia/malignidad en el 10% de los casos-.

Si bien la mayoría de las pacientes con ginecorragia presentaron biopsia endometrial benigna, todas las pacientes con patología endometrial atípica/maligna presentaron sintomatología. Ninguna paciente con patología endometrial maligna/con atipia fue asintomática.

Del total de histeroscopías realizadas en pacientes asintomáticas: 81,8% fueron premenopáusicas y 18,2% fueron postmenopáusicas. La principal indicación de histeroscopia en pacientes asintomáticas fue la interpretación de un grosor endometrial alterado – por ecografía transvaginal-. El 81,8% de las pacientes asintomáticas evaluadas con histeroscopia eran premenopáusicas, y aproximadamente la quinta parte de las pacientes evaluadas con histeroscopia y asintomáticas eran postmenopáusicas. Ecográficamente las pacientes asintomáticas de nuestra serie no presentaron ningún hallazgo ecográfico focal en aproximadamente el 80%. Aproximadamente el 78% de las pacientes asintomáticas premenopáusicas recibieron evaluación endometrial histeroscópica por la interpretación de un grosor endometrial alterado (grosor endometrial medio 15,2 mm). La totalidad de las pacientes asintomáticas postmenopáusicas recibieron histeroscopia por la interpretación de un grosor endometrial alterado -sin otro hallazgo ecográfico focal-(grosor endometrial medio 27,5 mm). Todas las pacientes asintomáticas de nuestra serie evidenciaron benignidad en la biopsia endometrial. El hallazgo anatomopatológico más frecuente fue pólipo endometrial (63,6%), secundado por hiperplasia endometrial simple sin atipia (18,2%) No hubo pacientes con malignidad/atipia endometrial asintomáticas.

La mayoría de las pacientes postmenopáusicas sintomáticas no muestran hallazgos ecográficos focales (66,7%). Aunque en la evaluación histeroscópica el 81,8% exhiben pólipos endometriales, seguido en frecuencia por atrofia endometrial. Ninguna paciente postmenopáusica sintomática exhibió un endometrio normal en la histeroscopia ( $p=0,191$ ) y la mayoría de las biopsias endometriales en postmenopáusicas con ginecorragia fueron clasificadas como benignas (90,9%): siendo el pólipo estromoglandular el resultado histológico más frecuente. Sin embargo, el adenocarcinoma endometrial aparece en el grupo de pacientes postmenopáusicas sintomáticas. ( $p=0,032$ ).

Las pacientes premenopáusicas sintomáticas no presentaron imágenes endometriales en la ecografía (77,8%). En la histeroscopia el principal hallazgo fue el pólipo endometrial (44,4%), secundado por atrofia endometrial (33,3%). La mayoría de las biopsias endometriales en pacientes premenopáusicas fueron benignas, el resultado histológico endometrial más frecuente fue el pólipo estromoglandular (44,4%) secundado por la hiperplasia endometrial simple sin atipia (33,3%). La mayoría de las biopsias endometriales en este grupo de pacientes premenopáusicas con ginecorragia son benignas (88,9%). La hiperplasia endometrial simple con atipia fue diagnosticada en una paciente premenopáusica sintomática.

Dado que en este estudio existen dos pacientes que desarrollaron patología endometrial atípica/maligna explicitaremos las características de cada caso.

La paciente que desarrolló malignidad endometrial tenía 65 años al momento del diagnóstico de la patología endometrial. A los 58 años (siendo postmenopáusica) fue diagnosticada con un carcinoma mamario lobulillar invasor, GHP 3, luminal B (Receptor de Estrógeno: 80%/Receptor de Progesterona: negativo /Her2 negativo /Ki67: 35%), con un tamaño tumoral de 1,3cm (cT1) y axila clínicamente sin adenopatías (cN0). Se realizó cirugía conservadora mamaria de inicio y radioterapia adyuvante con bloqueo hormonal con tamoxifeno durante 5 años, al finalizar el quinto año de tratamiento con tamoxifeno presentó un cuadro de ginecorragia (sangrado de la postmenopausia) - sin factores de riesgo clínicos para desarrollar patología endometrial-. Al examen ecográfico transvaginal se evidenció un endometrio de 16 mm sin otro hallazgo focal. A la evaluación histeroscópica se evidenció la presencia de una formación polipoide que se biopsió y el resultado anatomopatológico indicó un adenocarcinoma endometrial poco diferenciado que se trató con cirugía -anexohisterectomía total con linfadenectomía pelviana- y quimioterapia neoadyuvante, la paciente falleció durante el tratamiento neoadyuvante.

La paciente que desarrolló atipia endometrial presentaba el antecedente de CM a los 44 años -siendo premenopáusica al momento del diagnóstico del CM-, se trató de un carcinoma ductal invasor, GHP3, luminal B (Receptor de Estrógeno: 15%/Receptor de Progesterona: negativo /Her2 negativo /Ki67: 40%). Clínicamente era un tumor menor de 2cm con axila negativa (cT1 cN0). Recibió cirugía conservadora de la mama en forma inicial (up-front), luego radioterapia y tamoxifeno durante 5 años. Durante el tratamiento con tamoxifeno (5to año de tratamiento) la paciente presentó un cuadro caracterizado por ginecorragia, la paciente tenía 49 años continuaba en premenopausia y no presentaba factores de riesgo clínicos para malignidad endometrial-. La ecografía transvaginal evidenció endometrio de 38 mm sin otros hallazgos focales. Se decide evaluación histeroscópica por ginecorragia y engrosamiento endometrial. La histeroscopia mostró un endometrio de aspecto normal,

se realizó biopsia y el resultado anatomopatológico demostró una hiperplasia endometrial simple con atipía. La paciente fue tratada quirúrgicamente con anexohisterectomía total manteniendo mismo informe anatomopatológico la biopsia quirúrgica que la biopsia endometrial histeroscópica. Con respecto al CM tuvo una sobrevida libre de enfermedad de 9 años, teniendo una recidiva locorregional.

Variable	Valor	%
<b>Características clínicas</b>		
Edad (años)	Media: 49,2 / DE ± 7,9 / Min: 36 - Máx: 63	
Status menopáusico	Premenopáusica	18 58,1
	Postmenopáusica	13 41,9
Manifestación clínica	Asintomática	11 35,5
	SUA en Premenopausia	8 25,8
	Sangrado de la Postmenopausia	12 38,7
<b>Características tumorales (Cáncer de Mama)</b>		
Grado de invasión	Carcinoma In situ	3 9,7
	Carcinoma Invasor	28 90,3
Histología	CDIS	4 12,9
	CDI	23 74,2
	CU	4 12,9
	CDIS RH+	3 10,3
IHQ	Luminal A	16 55,2
	Luminal B	8 27,6
	Triple Positivo	2 6,9
GHP	GHP 1	11 44,0
	GHP 2	13 52,0
	GHP 3	1 4,0
HER2	Negativo	22 91,7
	Positivo	2 8,3
KI67	<14	11 44
	>14	14 56
T	T 0	3 10,3
	T 1	18 62,1
	T 2	7 24,1
	T 3	1 3,4
N	N 0	22 75,9
	N 1	7 24,1
	N 2	0 0,0
<b>Factores de Riesgo para malignidad endometrial</b>		
	Sin factores de riesgo	14 45,2
	1 Factor de Riesgo	8 25,8
	2 ó + Factores de Riesgo	9 29,0
OBD	SI	7 22,6
	NO	24 77,4
HTA	SI	12 38,7
	NO	19 61,3
DBT	SI	5 16,1
	NO	26 83,9
NULIPARIDAD	SI	2 6,5
	NO	29 93,5
TBQ	SI	6 19,4
	NO	25 80,6
<b>Características endometriales ecográficas</b>		
Grosor endometrial (mm)	Media: 16,8 / DE±9,6 / Min: 5 - Max: 43	
Hallazgos focales	Sin otro hallazgo ecográfico	22 75,9
	Pólipo Endometrial	4 13,8
	Áreas quísticas endometriales	3 10,3
<b>Indicación de histeroscopia</b>		
	Ginecorragia	20 64,5
	Grosor endometrial alterado	9 29,0
	Hallazgo ecográfico focal	2 6,5
<b>Características histeroscópicas</b>		
	Pólipo Endometrial	20 64,5
	Atrofia Endometrial	6 19,4
	Áreas Quísticas	2 6,5
	Endometrio Normal	3 9,7
<b>Características endometriales histológicas</b>		
Clasificación Biopsica	Benigna	29 93,5
	Atipia/Malignidad	2 6,5
Resultado histológico	Pólipo Estromoglandular	19 61,3
	Hiperplasia Endometrial Simple Sin Atipia	5 16,1
	Endometrio Normal	3 9,7
	Hiperplasia Endometrial Compleja Sin Atipia	2 6,5
	Hiperplasia Endometrial Simple Con Atipia	1 3,2
	Adenocarcinoma Endometrial	1 3,2

Tabla 1. Características de la población. *Abreviaturas: DE: desvío estándar; SUA: sangrado uterino anormal; CDI: carcinoma ductal invasor; CDIS: carcinoma ductal in situ; CLI: carcinoma lobulillar invasor, IHQ: inmunohistoquímica; GHP: grado histopronóstico; RH: receptores hormonales; T: tamaño tumoral; N: status axilar; OBD: obesidad; DBT: diabetes; HTA: hipertensión arterial; TBQ: tabaquismo.*

Variable	Benigna n (%)	Clasificación Biopsica Atípica/Malignidad n (%)	p-valor
<b>Características de la paciente</b>			
Status Menopáusico			
Premenopausia	17 (58,6)	1 (50)	0,812
Postmenopausia	12 (41,4)	1 (50)	
Total	29 (100)	2 (100)	
Obesidad			
Sí	7 (24,1)	0 (0)	0,302
No	22 (75,9)	2 (100)	
Total	29 (100)	2 (100)	
HTA			
Sí	12 (41,4)	0 (0)	0,681
No	17 (58,6)	2 (100)	
Total	29 (100)	2 (100)	
Nuliparidad			
Sí	2 (6,9)	0 (0)	0,599
No	27 (93,1)	2 (100)	
Total	29 (100)	2 (100)	
Tabaquismo			
Sí	6 (20,7)	0 (0)	0,345
No	23 (79,3)	2 (100)	
Total	20 (100)	2 (100)	
Diabetes / Insulinorresistencia			
Sí	5 (17,2)	0 (0)	0,393
No	24 (82,8)	2 (100)	
Total	29 (100)	2 (100)	
<b>Características del CM</b>			
Histología			
CDIS	4 (13,8)	0 (0)	0,349
CDI	22 (75,9)	1 (50)	
CLU	3 (10,3)	1 (50)	
Total	29 (100)	2 (100)	
Grado de Invasión			
Carcinoma In Situ	3 (10,3)	0 (0)	0,516
Carcinoma Invasor	26 (89,7)	2 (100)	
Total	29 (100)	2 (100)	
Grado Histopronóstico			
GHP 1	11 (45,8)	0 (0)	0,015
GHP 2	13 (54,2)	0 (0)	
GHP 3	0 (0)	2 (100)	
Total	24 (100)	2 (100)	
Her 2			
Positivo	2 (9,1)	0 (0)	0,546
Negativo	20 (90,9)	2 (100)	
Total	24 (100)	2 (100)	
Inmunohistoquímica			
Luminal A	16 (66,7)	0 (0)	0,078
Luminal B	6 (25)	2 (100)	
Triple Positivo	2 (8,3)	0 (0)	
Total	24 (100)	2 (100)	
T			
T0	3 (11,1)	0 (0)	0,573
T1	16 (59,3)	2 (100)	
T2	7 (25,9)	0 (0)	
T3	1 (3,7)	0 (0)	
Total	27 (100)	2 (100)	
N			
N0	20 (74,1)	2 (100)	0,283
N1	7 (25,9)	0 (0)	
N2	0 (0)	0 (0)	
Total	27 (100)	2 (100)	
Clínica			
Asintomática	11 (37,9)	0 (0)	0,383
SUA en premenopausia	8 (27,6)	1 (50)	
Sangrado de la postmenopausia	10 (34,5)	1 (50)	
Total	29 (100)	2 (100)	
Hallazgo ecográfico focal			
Sin otro hallazgo ecográfico	22 (74,1)	2 (100)	0,562
Pólipo Endometrial	4 (14,8)	0 (0)	
Áreas quísticas endometriales	3 (11,1)	0 (0)	
Total	29 (100)	2 (100)	
Hallazgo histeroscópico			
Pólipo Endometrial	19 (65,5)	1 (50)	0,381
Áreas Quísticas	2 (6,9)	0 (0)	
Atrofia Endometrial	6 (20,7)	0 (0)	
Endometrio Normal	2 (6,9)	1 (50)	
Total	29 (100)	2 (100)	

Tabla 2. Características de la población según clasificación biopsica endometrial (benignidad vs. atipia/malignidad). (Valor Significativo:  $p < 0,05$ ). *Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial; SUA: sangrado uterino anormal; CDI: carcinoma ductal invasor; CDIS: carcinoma ductal in situ; CLI: carcinoma lobulillar invasor, IHQ: inmunohistoquímica; GHP: grado histopronóstico; T: tamaño tumoral; N: status axilar; OBD: obesidad; DBT: diabetes.*

<b>Histeroscopia en Pacientes Asintomáticas</b>		
	%	n
<b>Status Menopáusico</b>		
Premenopáusicas	81,8	9
Postmenopáusicas	18,2	2
<b>Indicación de Histeroscopia</b>		
Grosor endometrial alterado	81,8	9
Hallazgo ecográfico focal	18,2	2
<b>Factores de Riesgo</b>		
Sin factores de Riesgo	27,3	3
1 Factor de Riesgo	27,3	3
2 o + Factores de Riesgo	45,5	5
<b>Resultado Histológico</b>		
Pólipo estromoglandular	63,6	7
Hiperplasia Endometrial Simple sin Atipia	18,2	2
Hiperplasia Endometrial Compleja sin Atipia	9,1	1
Endometrio Normal	9,1	1
<b>Hallazgo Histeroscópico</b>		
Pólipo Endometrial	63,6	7
Áreas Quísticas	9,1	1
Atrofia Endometrial	18,2	2
Endometrio Normal	9,1	1
<b>Clasificación biópsica</b>		
Benigna	100	20
Atipia/Malignidad	0	0
<b>Hallazgo ecográfico focal</b>		
Sin hallazgo focal	81,8	9
Pólipo Endometrial	9,1	1
Áreas Quísticas	9,1	1
<b>Grosor endometrial medio</b>		
17,5mm (DE ± 10,4)		

Tabla 3. Características de la población de pacientes asintomáticas usuarias de tamoxifeno. *Abreviatura: DE: desvío estándar*

% (n)	<b>Histeroscopia en Pacientes Asintomáticas</b>	% (n)
<b>Premenopáusicas</b>		<b>Postmenopáusicas</b>
81,8(9)		18,2 (2)
<b>Indicación de Histeroscopia</b>		
77,8 (7)	Grosor endometrial alterado	100 (2)
22,2 (2)	Hallazgo ecográfico focal	0 (0)
p= 0,344		
<b>Hallazgo ecográfico focal</b>		
77,8 (7)	Sin hallazgo ecográfico focal	100 (2)
11,1 (1)	Pólipo endometrial	0 (0)
11,1 (1)	Áreas quísticas endometriales	0 (0)
p= 0,639		
<b>Hallazgo histeroscópico</b>		
66,7 (6)	Pólipo Endometrial	50 (1)
11,1 (1)	Áreas Quísticas	0 (0)
11,1 (1)	Atrofia Endometrial	50 (1)
11,1 (1)	Endometrio Normal	0 (0)
p=0,590		
<b>Resultado Histológico</b>		
66,7 (6)	Pólipo estromoglandular	50 (1)
11,1 (1)	Hiperplasia Endometrial Simple sin Atipia	50 (1)
11,1 (1)	Hiperplasia Endometrial Compleja sin Atipia	0 (0)
11,1 (1)	Endometrio Normal	0 (0)
0 (0)	Adenocarcinoma Endometrial	0 (0)
0 (0)	Hiperplasia Endometrial con Atipia	0 (0)
p=0,590		
<b>Factores de Riesgo</b>		
22,2 (2)	Sin factores de Riesgo	50 (1)
22,2 (2)	1 Factor de Riesgo	50 (1)
33,3(3)	2 o + Factores de Riesgo	0 (0)
p = 0,425		
<b>Clasificación biópsica</b>		
100 (9)	Benigna	100 (2)
0 (0)	Atipia/Malignidad	0 (0)

Tabla 4. Características de la población de pacientes asintomáticas usuarias de tamoxifeno según status menopáusico. (Valor Significativo: p<0,05)

<b>Histeroscopia en Pacientes con Ginecorragia</b>		
	<b>%</b>	<b>n</b>
<b>Status Menopáusico</b>		
Premenopáusicas	45	9
Postmenopáusicas	55	11
<b>Indicación de Histeroscopia</b>		
SUA en premenopausia	45	9
Sangrado de la postmenopausia	55	11
<b>Factores de Riesgo</b>		
Sin factores de Riesgo	55	11
1 Factor de Riesgo	25	5
2 o + Factores de Riesgo	20	4
<b>Resultado Histológico</b>		
Pólipo estromoglandular	60	12
Hiperplasia Endometrial Simple sin Atipia	15	3
Endometrio Normal	10	2
Hiperplasia Endometrial Compleja sin Atipia	5	1
Hiperplasia Endometrial Simple con Atipia	5	1
Adenocarcinoma Endometrial	5	1
<b>Hallazgo Histeroscópico</b>		
Pólipo Endometrial	65	13
Atrofia Endometrial	25	5
Áreas Quísticas	5	1
Endometrio Normal	5	1
<b>Clasificación biopsica</b>		
Benigna	90	18
Atipia/Malignidad	10	2
<b>Hallazgo ecográfico focal</b>		
Sin hallazgo focal	65	13
Pólipo Endometrial	15	3
Áreas Quísticas	10	2
<b>Grosor endometrial medio</b>		
16,4 mm (DE ± 9,4)		

Tabla 5. Características de la población de pacientes sintomáticas (ginecorragia) usuarias de tamoxifeno. *Abreviatura: SUA: sangrado uterino anormal.*

<b>% (n)</b>	<b>Histeroscopia en Pacientes con Ginecorragia</b>	<b>% (n)</b>
Premenopáusicas 45% (n= 9)		Postmenopáusicas 55% (n=11)
<b>Hallazgo ecográfico focal</b>		
77,8 (7)	Sin hallazgo ecográfico focal	66,7 (6)
22,2 (2)	Pólipo endometrial	11,1 (1)
0 (0)	Áreas quísticas endometriales	22,2 (2)
p= 0,203		
<b>Hallazgo histeroscópico</b>		
44,4 (4)	Pólipo Endometrial	81,8 (9)
11,1 (1)	Áreas Quísticas	0 (0)
33,3 (3)	Atrofia Endometrial	18,2 (2)
11,1 (1)	Endometrio Normal	0 (0)
p=0,191		
<b>Clasificación biopsica</b>		
88,9 (8)	Benigna	90,9 (10)
11,1 (1)	Atipia/Malignidad	9,1 (1)
p= 0,881		
<b>Resultado Histológico</b>		
44,4 (4)	Pólipo estromoglandular	72,8 (8)
33,3 (3)	Hiperplasia Endometrial Simple sin Atipia	0 (0)
11,1 (1)	Hiperplasia Endometrial Compleja sin Atipia	0 (0)
11,1 (1)	Hiperplasia Endometrial con Atipia	0 (0)
0 (0)	Adenocarcinoma Endometrial	9,1 (1)
0 (0)	Endometrio Normal	18, (2)
p=0,032		
<b>Factores de Riesgo para patología endometrial</b>		
55,6 (5)	Sin factores de Riesgo	54,5 (5)
22,2 (2)	1 Factor de Riesgo	27,3 (3)
22,2 (2)	2 o + Factores de Riesgo	18,2 (2)
p = 0,993		

Tabla 6. Características de la población de pacientes sintomáticas (ginecorragia) usuarias de tamoxifeno según status menopáusico. (Valor Significativo: p<0,05)

## Discusión

Nuestra serie incluyó 31 pacientes mujeres con antecedente de CM que realizaron tratamiento adyuvante con tamoxifeno (TAM) y recibieron evaluación endometrial histeroscópica con toma de biopsia endometrial concomitante durante la hormonoterapia. Las biopsias endometriales se categorizaron en biopsias benignas (93,5%) y biopsias con atipía/malignidad (6,5% de total). El resultado histológico más frecuente en nuestra población fue pólipo endometrial (61,3%), seguido por hiperplasia endometrial simple sin atipía (16,1%).

Dadas las características metodológicas de nuestro estudio -descriptivo retrospectivo- no presentamos población sin exposición a tamoxifeno que representara un grupo control. Nos obstante revisamos la epidemiología de los cambios endometriales relacionados al uso de TAM -que puede variar dependiendo de la serie analizada-, a saber:

- Pólipos endometriales/ cambios quísticos endometriales /atrofia quística: dependiendo de la bibliografía, pueden hallarse en un 8-36% de las mujeres expuestas a tamoxifeno versus 0-10% en mujeres sin tamoxifeno.<sup>42 43</sup> En otra fuente aproximadamente la mitad de las pacientes que realizaron TAM desarrollaron cambios endometriales con 6 a 36 meses de uso.<sup>44 45 46</sup> Algunos estudios aseguran que no hay relación entre el tiempo de uso del TAM y la aparición de cambios endometriales asociados a TAM.<sup>47</sup>
- Hiperplasia endometrial: ocurre en un 1,3 -20% de las pacientes expuestas a TAM.<sup>48</sup>
- Carcinoma endometrial: según los resultados tempranos del NSABP (siglas en inglés de: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) el riesgo de ocurrencia de cáncer endometrial entre usuarias de tamoxifeno (20mg/día) era de 1,6 cada 1000 pacientes/año, comparado con 0,2 cada 1000 pacientes haciendo placebo.<sup>49</sup> En una actualización del NSABP, se actualizó el riesgo a 1,26/1000 pacientes usuarias de TAM (por año) versus 0,58/1000 pacientes del grupo placebo (por año).<sup>50</sup>

Debe considerarse la distinción entre cambios endometriales evidenciados en ecografía y cambios endometriales constatados histológicamente -a través de biopsia endometrial-. En nuestra serie, todas las pacientes incluidas realizaron ecografía transvaginal como método imagenológico inicial para evaluación endometrial. La mayoría de estas ecografías no

exhibieron imágenes endometriales focales (75,9%), se informó pólipo endometrial en el 13,7% y áreas quísticas endometriales en el 10,3% de las ecografías.

Cohen et al. en su publicación sobre cambios ecográficos endometriales en mujeres usuarias de tamoxifeno aseveró que cerca del 35% exhibe alteraciones endometriales detectables por ecografía.<sup>51</sup> Hann y cols. en su análisis retrospectivo con 91 pacientes postmenopáusicas con CM y usando TAM, encontraron que el 48% de las ecografías transvaginales (TV) revelaban engrosamiento endometrial mayor o igual a 8mm.<sup>52</sup> Perrot y cols. sostuvo que el 75% de las pacientes con TAM evidenciaban en ecografía engrosamiento endometrial sin ninguna implicancia patológica.<sup>53</sup> Susan Ascher, en su revisión bibliográfica sobre anomalías uterinas inducidas por tamoxifeno, sostiene que aproximadamente el 50% de las mujeres que recibieron tamoxifeno desarrollan anomalías endometriales con 6 a 36 meses de uso de la droga en estudio.<sup>54</sup>

Anatomopatológicamente la incidencia de la hiperplasia endometrial en postmenopáusicas es del 1,3-20%.<sup>55</sup>

Cheng en su estudio prospectivo comparativo de cambios endometriales entre mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas con antecedentes de CM y sintomáticas (con sangrado vaginal), con y sin tratamiento con tamoxifeno, evaluó ecográficamente el grosor endometrial y el tamaño uterino. No mostraban diferencias significativas las pacientes premenopáusicas con y sin TAM. No obstante, hubo diferencia significativa en estos aspectos en las mujeres postmenopáusicas. Además, la frecuencia de alteraciones anatomopatológicas endometriales entre mujeres premenopáusicas usuarias de TAM y no usuarias de TAM es de 23,5% versus 12% ( $p=0,269$ ). En contraste, las biopsias endometriales alteradas entre postmenopáusicas fueron significativamente más frecuentes en usuarias de TAM (66,7%) con respecto a no usuarias de TAM (30,4%) ( $p=0,025$ ).<sup>56</sup>

La incidencia de carcinoma endometrial es de 0,1 a 8%, no obstante, la mayoría de los estudios tienen un seguimiento menor a 2 años. El estudio NSABP estimó que las mujeres con cáncer de mama usuarias de TAM tienen 6 a 7 veces mayor riesgo de desarrollar un carcinoma endometrial (1,6/1000 frente a 0,2/1000).<sup>57 58</sup> Sin embargo, al revisar estos datos Assikis y Jordan descubrieron que se subestimaba el riesgo de carcinoma endometrial en el grupo

control y que el riesgo real es sólo dos veces mayor, donde el riesgo anual es de 2/1000 frente a 1/1000.<sup>59</sup>

### **Evaluación endometrial pretratamiento con TAM**

Nos interesa destacar que al momento del enrolamiento de pacientes en nuestra serie hubo que excluir pacientes que presentaban alteraciones ecográficas previas al inicio del tratamiento con TAM. Esta situación nos planteó si es necesario realizar estudios de detección de patología endometrial antes de iniciar el uso de TAM. Existen trabajos que sugieren identificar pacientes de alto y bajo riesgo previo al tratamiento con tamoxifeno, pero sólo son referidos a la población de mujeres postmenopáusicas.<sup>60 61</sup>

Esta evaluación pretratamiento permitiría identificar pacientes postmenopáusicas asintomáticas con alteraciones endometriales. En el año 2000, el European Journal of Cancer publicó un estudio prospectivo con origen en Bélgica, que incluyó 510 mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de CM, y que fueron evaluadas pre-terapia endócrina, se detectaron 85 pacientes con pólipos endometriales, representando el 16,7% de la población. Todos los pólipos fueron resecaados y en 2 pacientes se detectó hiperplasia endometrial con atipia, lo que subsecuentemente derivó en tratamiento quirúrgico -histerectomía-. La incidencia de hiperplasia endometrial atípica fue del 11,7% en el grupo con lesiones endometriales previas al TAM versus 0,7% en el grupo sin lesiones previas al TAM ( $p < 0.0001$ ), es decir que las pacientes con lesiones previas presentaban más riesgo de desarrollar atipia endometrial luego de dos años de seguimiento. Las conclusiones de este estudio son datos no menores que pueden guiar nuestra conducta: en primer lugar, que hay un grupo de mujeres que presentan una mayor sensibilidad al potencial oncogénico del tamoxifeno y pueden identificarse mediante una evaluación uterina previa al tratamiento; en segundo lugar, que la resección de lesiones endometriales previas al uso de TAM no protege contra el desarrollo posterior de cáncer de endometrio; y, por último, que las lesiones endometriales que se desarrollan durante el tratamiento con tamoxifeno, pueden ser atípicas y totalmente asintomáticas.<sup>62</sup>

Neven y Vermaeue – quienes han aportado importante evidencia en el terreno del tamoxifeno y sus efectos adversos cuando se utiliza como adyuvancia hormonal y quimioprolifaxis (este último objetivo de tratamiento en pacientes sin CM)- en su guía para monitorización de

pacientes en tratamiento con tamoxifeno, sostienen que la mejor manera de evaluar el efecto del tamoxifeno sobre el endometrio consiste en realizar una evaluación de la cavidad uterina previo al inicio del tamoxifeno y que esta misma evaluación podría repetirse a intervalos regulares durante el tratamiento. Esta metodología de diagnóstico precoz y seguimiento permitiría descartar anormalidades endometriales pre-tamoxifeno. Estos autores recomiendan previo al tratamiento con TAM:

- Notificar a la paciente los efectos proliferativos a nivel endometrial y posible sintomatología (sangrado vaginal anormal) que debe ser reportada con el médico tratante.
- Solicitar estudio imagenológico de base (ecografía transvaginal) para descartar anormalidades endometriales previas. En toda paciente con grosor endometrial  $\geq 5\text{mm}$  o endometrio ecográficamente irregular se solicita histeroscopia de oficina o histerosonografía, sosteniendo que ambas metodologías presentan las mismas posibilidades de detección de lesiones intrauterinas. Si se diagnosticaran lesiones deben ser reseadas de inicio, dado que son predictivas de patología endometrial asociada a TAM.<sup>63 64</sup>

En lo que respecta a evaluación de patología endometrial en pacientes usuarias de tamoxifeno que no tienen antecedente de CM -aquellas que usan el tamoxifeno como quimioprolifaxis, por ejemplo: antecedente de lesiones de alto riesgo como hiperplasia ductal atípica-: se recomienda considerar la prevención del carcinoma endometrial, considerando la relación riesgo/beneficio de presentar malignidad endometrial derivada del uso de TAM versus el beneficio de usar TAM como profilaxis. Según Neven y Vernaev, esta población requeriría evaluación previa al uso de TAM y screening durante el tratamiento por el potencial riesgo de CE asociado al tratamiento y es la única manera de continuar un tratamiento a largo plazo con TAM para prevenir el CM.<sup>65</sup>

En un estudio retrospectivo coreano que enroló 821 pacientes con CM usuarias de tamoxifeno en las cuales se realizó biopsia endometrial se hallaron 7 casos (0,9%) de hiperplasia endometrial atípica y 7 casos de (0,9%) de carcinoma endometrial. El 77,2% de las pacientes presentaban endometrio normal y 21% presentaban pólipos endometriales. La media de edad al momento de la biopsia fue de  $48 \pm 7,6$  años y el índice de masa corporal (IMC)  $23,0 \pm 3,2$

kg/m<sup>2</sup>. Los autores hallaron que las mujeres con CM bajo tratamiento con tamoxifeno tienen mayor riesgo de desarrollar patología endometrial si presentan: engrosamiento endometrial detectado en ecografía transvaginal y sangrado vulvovaginal. No obstante, los autores no mencionan porqué realizaron biopsia endometrial ni el análisis estadístico incluyó análisis univariado y multivariado. Según estos autores no parecería estar justificada la vigilancia endometrial o la evaluación endometrial pretratamiento con TAM en postmenopáusicas de alto riesgo en este estudio.<sup>66</sup>

En nuestra serie no se registró si las pacientes contaban con evaluación endometrial ecográfica previa al inicio de tratamiento con TAM. Sin embargo, al considerar la bibliografía revisada podemos responder el planteo acerca de realizar estudios previos al uso de TAM: no hay consenso con respecto a una evaluación pretratamiento con tamoxifeno. La evaluación endometrial previa al inicio de tamoxifeno se justificaría en pacientes postmenopáusicas con útero y se realizaría con una ecografía transvaginal.

### **Vigilancia endometrial durante el uso de TAM**

La vigilancia endometrial en mujeres usuarias de tamoxifeno **asintomáticas** ha sido y continúa siendo tema de controversia. En la bibliografía actual no existe consenso respecto a este ítem, por tanto, exponemos diferentes fuentes que explican modos de seguimiento.

Neven y Vernaev explicitan las siguientes pautas de seguimiento:

- Notificación a la paciente y a su médico de cabecera acerca de los efectos proliferativos del tamoxifeno a nivel endometrial, que en algunos casos se manifestará como sangrado vaginal anormal.
- Evaluación ecográfica transvaginal (TV) previa al tratamiento con TAM.
- Histeroscopia de oficina en caso de engrosamiento endometrial: grosor endometrial  $\geq 5$ mm en la ecografía TV pretratamiento.
- Remoción / resección de lesiones endometriales pretratamiento.
- En una mujer usuaria de tamoxifeno asintomática e informada/educada en posibles síntomas endometriales la observación – del inglés “wait and see”- es una opción

válida, dado que el screening activo de patología endometrial (mediante estudios complementarios) no es costo-efectivo. Si hubiera sangrado vaginal la mejor modalidad de evaluación es la visualización directa de la cavidad uterina mediante la realización de histeroscopia con biopsia endometrial.

- La ecografía TV en pacientes con TAM asintomáticas es una herramienta de limitado valor: permite la visualización de las distintas capas uterinas y evaluar patología anexial -se han reportado quistes ováricos “TAM-inducidos”- y tiene un valor predictivo negativo alto -la patología endometrial es poco probable en el caso de un grosor endometrial <5mm en una mujer postmenopáusica asintomática.<sup>67</sup>

La ACOG (sigla en inglés de: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos) en sus últimas recomendaciones publicadas en 2014 -reafirmadas en 2024- acerca de tamoxifeno y cáncer uterino explicita:<sup>68</sup>

- Toda mujer usuaria de tamoxifeno debe ser informada acerca de los riesgos de proliferación endometrial, hiperplasia endometrial y riesgo de carcinoma endometrial/sarcoma uterino. Deben ser informados que ante un sangrado vaginal debe consultar con su médico tratante. Todo sangrado genital en estas mujeres debe ser estudiado.
- Pacientes postmenopáusicas usuarias de tamoxifeno deben ser monitorizadas buscando síntomas de hiperplasia o cáncer uterino -esto significa que la monitorización consiste en primer término en la anamnesis y la identificación de sintomatología-.
- Exceptuando la paciente que fuera identificada como de “alto riesgo” para desarrollar carcinoma endometrial, la vigilancia endometrial de rutina no ha probado efectividad incrementando la detección temprana del cáncer endometrial en mujeres usuarias de tamoxifeno. Dicha vigilancia conduce a procedimientos diagnósticos invasivos y costosos, por lo tanto, no se recomienda.

ACOG sostiene la necesidad de identificar la presencia de un grupo de alto riesgo en mujeres postmenopáusicas para desarrollar hiperplasia endometrial atípica ante el uso de tamoxifeno y serían aquellas mujeres con pólipos endometriales presentes antes del inicio del uso de

TAM. De aquí la importancia de la evaluación endometrial pretratamiento (con ecografía transvaginal y/o histerosonografía) y el tratamiento previo de la eventual patología cuando sea necesaria (preferentemente histeroscopia de oficina previo inicio de TAM).

Para sumar controversia al tema de la vigilancia durante el tratamiento con tamoxifeno mencionamos una revisión sistemática que incluyó 4 ensayos con un total de 926 pacientes y encontró que para detectar un carcinoma endometrial (CE) en mujeres con TAM adyuvante se tuvieron que realizar 332 ecografías TV y 56 biopsias endometriales. Todos los pacientes con malignidad endometrial presentaron sangrado vaginal y eran postmenopáusicas. El tamoxifeno aumentó el grosor endometrial debido a la hipertrofia de las glándulas subendometriales y esto puede ocurrir en ausencia de características atípicas.<sup>69 70</sup>

Los estudios sobre la vigilancia rutinaria de usuarias de tamoxifeno (5 años) no han mostrado beneficios, sino más bien, un aumento de los efectos secundarios perjudiciales, tales como: complicaciones quirúrgicas, ansiedad, sobretratamiento de cambios endometriales asintomáticos evidenciados en ecografía transvaginal y reducción de la adherencia al tamoxifeno. Esto se refleja en la mayoría de las guías sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer endometrial que no recomiendan la ecografía transvaginal de rutina en mujeres asintomáticas con tamoxifeno.<sup>71</sup>

Específicamente la vigilancia endometrial en mujeres usuarias de tamoxifeno adyuvante asintomáticas ha sido uno de los ítems que motivó nuestro estudio sobre evaluación endometrial. Esta serie es descriptiva -pacientes con antecedente de CM, usuarias de TAM y evaluadas mediante histeroscopia y biopsia endometrial conjunta-. La metodología de nuestra investigación no habilita un estudio del impacto endometrial del tamoxifeno, lo cual permitiría una evaluación más integral. A partir de este trabajo de investigación y de la revisión de la bibliografía disponible identificamos que nuestra Unidad de Mastología -y en igual situación se encuentran numerosos centros de referencia en patología mamaria- no posee un algoritmo que permita considerar o desestimar el estudio endometrial en esta población. De manera rutinaria, las pacientes en seguimiento por cáncer de mama son evaluadas con estudios complementarios (imágenes mamarias), y en la consulta de oncología clínica se indica analítica de sangre, radiografía de tórax y ecografía abdominal y transvaginal -en toda usuaria de tamoxifeno-, este último estudio se realiza con independencia de la presencia de factores de

riesgo para malignidad endometrial, status menopáusico y presencia de sintomatología. Los hallazgos de la ecografía transvaginal pueden ser confusos especialmente en aquellas pacientes con amenorrea o alteraciones del ciclo en la perimenopausia y se derivan a evaluación histeroscópica, no contemplando los efectos adversos de esta conducta invasiva: gastos económicos, morbilidad para la paciente, efectos psicológicos, gastos en recurso humanos, entre otros.

### **Factores de riesgo**

En nuestra investigación se registró la presencia de factores de riesgo clínico para malignidad endometrial al momento de la evaluación histeroscópica. El 54,8% de las pacientes exhibieron algún factor de riesgo clínico y el 45,2% no presentaban ningún factor de riesgo. Contemplando cada uno de los factores de riesgo clínico en la población evaluada mediante histeroscopia se evidencia que: 38,7% presentaban hipertensión arterial; 22,6% se clasificaron como obesas; 19,4% eran tabaquistas, 16,1% presentaban diabetes/insulinorresistencia; y 6,5% eran nulíparas.

En la población con biopsia endometrial benigna: la mayoría no presentaba factores de riesgo (41,4%); 27,6% presentó un solo factor de riesgo; y 31% presentó 2 o más factores de riesgo. Y destacamos que entre nuestras pacientes con biopsia endometrial maligna ninguna presentó factores de riesgo para patología endometrial al momento de la evaluación histeroscópica.

Según las guías de NCCN (del inglés, National Comprehensive Cancer Network) los factores de riesgo asociados a neoplasias uterinas incluyen a aquellas condiciones que generan niveles elevados de estrógenos (como obesidad, diabetes, dieta rica en grasas), edad temprana de menarca, nuliparidad, menopausia tardía, síndrome de Lynch, paciente de edad entre 55 y 65 años, uso de tamoxifeno. También se concluye que la incidencia de CE se ha incrementado por el aumento en la expectativa de vida y de la obesidad.<sup>72 73 74</sup>

En las guías ESMO (del inglés, European Society for Medical Oncology) se expresa que el CE es más prevalente en países de mediano y alto desarrollo y dentro de los factores de riesgo se

mencionan índice de masa corporal elevado, hipertensión arterial, hiperinsulinemia y exposición prolongada a estrógenos (generalmente relacionados con nuliparidad e infertilidad asociada a síndrome de ovario poliquístico o uso de tamoxifeno).<sup>75</sup>

La Sociedad Americana del Cáncer explicita como factores de riesgo para CE situaciones que generan una exposición a niveles estrogénicos elevados, algunos ejemplos a saber: terapias de reemplazo estrogénico sin oposición, síndrome metabólico, hiperplasia endometrial (y si en la histología se observa atipia el riesgo es mucho mayor), condiciones genéticas (como Síndrome de Lynch y Síndrome de Cowden), antecedente de CE en familiar de 1° grado, raza (mujeres negras e hispanas tiene mayor riesgo de tumores más agresivos), radioterapia previa en área pelviana.<sup>76</sup>

Para mencionar más factores de riesgo que podrían asociarse a CE en mujeres con antecedente de CM y uso de TAM mencionamos una revisión coreana publicada en 2020, que tuvo como propósito evaluar factores asociados a patología endometrial en pacientes premenopáusicas con antecedentes de CM y usuarias de TAM. Dicha revisión enroló 284 pacientes a las cuales se les realizó una biopsia endometrial y se compararon características clínicas entre aquellas que presentaban CE/hiperplasia endometrial versus histología normal/pólipos endometriales. La indicación de histeroscopia consistió en: presentación de clínica (ginecorragia), engrosamiento endometrial >10mm o hallazgos focales (pólipos) en ausencia de síntomas. Al comparar pacientes con CE versus histología normal: el sangrado uterino anormal fue más frecuente en el CE ( $p=0,007$ ) y el grosor endometrial fue mayor en mujeres con CE ( $p=0,007$ ). El antecedente de quimioterapia como parte del tratamiento del CM fue más frecuente en pacientes con CE ( $p=0,037$ ). Al comparar pacientes con CE versus pólipos endometriales: la presencia de ginecorragia/ sangrado uterino anormal (SUA) fue significativamente más frecuente en el caso de hiperplasia endometrial/ carcinoma endometrial ( $p<0,001$ ); no obstante, la duración del tratamiento con tamoxifeno y el grosor endometrial no difería entre estos dos grupos (CE versus pólipos endometriales). En conclusión: el SUA, el engrosamiento endometrial y la quimioterapia para el CM se asociarían a una mayor ocurrencia de CE en mujeres con CM y TAM premenopáusicas.<sup>77</sup>

Se revisaron otros 6 estudios que evaluaban el endometrio en premenopáusicas recibiendo TAM. Las características y resultados de estos estudios, que incluyeron 1450 mujeres en total,

se presentan en la tabla 7. Dos de estos estudios consideraron el SUA como factor de riesgo para CE y otro la duración del tratamiento con tamoxifeno como factor de riesgo para CE (Tabla 7).

**Tabla 7. Estudios previos referidos a evaluación endometrial en mujeres premenopáusicas usuarias de TAM por CM**

Autores (año)	País	Diseño del estudio	N pacientes con TAM	Resultados evaluados	N lesiones endometriales en pacientes con TAM	Factores de Riesgo
<b>Swerdlow y Jones. (2005)</b> <sup>78</sup>	Reino Unido	Casos-Controles	673	CE	69	Uso de tamoxifeno, duración del tamoxifeno, radioterapia pelviana/abdominal
<b>D'Arailh, et al. (2007)</b> <sup>79</sup>	Francia	Revisión, retrospectivo	152	HE (3/19); PE (11)	14	Ginecorragia (asociada a hiperplasia endometrial)
<b>Kim, et al. (2008)</b> <sup>80</sup>	Corea	Revisión, retrospectivo	155	HE (1); PE (6)	7	ND
<b>Gu, et al. (2012)</b> <sup>81</sup>	China	Casos-Controles	240	HE (15); PE (2)	17	ND
<b>Yang, et al. (2013)</b> <sup>82</sup>	China	Prospectivo	110	Grosor endometrial	NA	Uso adicional de goserelin (asociado a adelgazamiento endometrial)
<b>Jeon, et al. (2017)</b> <sup>83</sup>	Corea	Revisión, retrospectivo	120	CE (1); HE (2); PE (50)	53	Ginecorragia (asociado a pólipos endometriales)

Abreviaturas: CE: carcinoma endometrial; HE: hiperplasia endometrial; PE: pólipo endometrial; ND: no determinado; NA: no aplicable; TAM: tamoxifeno; CM: cáncer de mama

## Status menopáusico

Nuestra serie considera edad de las pacientes y también status menopáusico -éste último es factor decisivo en la indicación del estudio histeroscópico en la mujer usuaria de tamoxifeno-. El 58,1% de nuestra población estuvo representado por pacientes premenopáusicas y el 41,9% fueron pacientes postmenopáusicas. La mayoría de las biopsias endometriales fueron benignas, tanto en pre como en postmenopáusicas. De las pacientes que presentaron biopsias endometriales benignas: el 58,6% eran premenopáusicas y el 41,4% eran postmenopáusicas. En el grupo de pacientes con malignidad/atipia endometrial no se puede establecer una diferencia significativa en lo que respecta a status menopáusico dado que encontramos una paciente premenopáusica y otra postmenopáusica.

Destacamos que el status menopáusico de la paciente usuaria de TAM es un factor importante -más no único- en la decisión de evaluación endometrial histeroscópica. Surge entonces la

labor de cotejar con la evidencia científica disponible las estrategias de “vigilancia/manejo endometrial” de las mujeres con antecedente de CM y usuarias de tamoxifeno en función del status menopáusico y otros factores condicionantes de riesgo para desarrollar malignidad endometrial.

En primer término, consideramos el riesgo de CE en mujeres **postmenopáusicas**, realizando previamente una mención: la medición del grosor endometrial es una variable que originalmente ha sido subrogante de riesgo de CE en esta población, no obstante, la interpretación y el manejo clínico del grosor endometrial en pacientes postmenopáusicas no ha sido estandarizado.<sup>84</sup>

Evaluando la bibliografía respecto a evaluación endometrial en postmenopáusicas hallamos una revisión sistemática y metaanálisis de 2012, que incluyó 32 estudios y 11.100 mujeres postmenopáusicas sin terapia hormonal de reemplazo ni tamoxifeno, el grosor endometrial medio fue de 2,9mm (95% CI, 2.6 – 3,3mm), con una prevalencia de CE 0,62% e hiperplasia endometrial atípica de 0,59%, con una sensibilidad de 0,83 y especificidad de 0,72 para un valor de corte de 5mm en ecografía transvaginal. Aunque este estudio no consideró pacientes usuarias de TAM, sus resultados no justificarían el uso del espesor endometrial como prueba de detección del carcinoma endometrial y la hiperplasia endometrial atípica en mujeres posmenopáusicas asintomáticas que no utilizan TRH.<sup>85</sup>

Otro estudio de cohorte con mujeres  $\geq 50$  años de edad y postmenopáusicas sin TAM y asintomáticas (sin sangrado vaginal) estipuló que el grosor endometrial mayor a 11 mm es indicación de biopsia dado que el riesgo de CE es de 6,7% en postmenopáusicas, contrariamente la biopsia endometrial en estas mismas pacientes con un grosor endometrial  $\leq 11$ mm comporta un riesgo para CE de 0,002%, no justificando la biopsia endometrial. Esta bibliografía concluye que la biopsia endometrial se justificaría en mujeres postmenopáusicas asintomáticas -aclaramos sin TAM- con endometrio  $> 11$ mm.<sup>86</sup>

El CE es mayoritariamente asociado a sangrado vaginal y el riesgo de desarrollarlo sería muy bajo en mujeres postmenopáusicas asintomáticas. Por tanto, el índice de sospecha de CE subyacente en postmenopáusicas asintomáticas debe ser extremadamente alto para justificar una biopsia endometrial invasiva (mediate histeroscopia) basándose únicamente en hallazgos imagenológicos.

En nuestra serie, la población de mujeres postmenopáusicas asintomáticas representó el 6,5% del total, con un grosor endometrial medio de 27,5mm. La indicación histeroscópica en estas pacientes fue grosor endometrial alterado, conducta que acuerda con la bibliografía dado que un grosor endometrial >11mm en mujeres postmenopáusicas asintomáticas conlleva a un riesgo de CE de aproximadamente un 6,7% y representa un riesgo similar a aquellas mujeres postmenopáusicas sintomáticas (con sangrado vaginal) y grosor endometrial > 5mm. Contrariamente el riesgo de CE es muy bajo en mujeres postmenopáusicas cuyo grosor endometrial es  $\leq 11$ mm.

Si se utiliza como punto de corte 11mm de grosor endometrial como umbral para indicar una biopsia endometrial, las biopsias sólo se realizarían en un pequeño porcentaje de mujeres (0,25%) y, sin embargo, se detectarían la mayoría de los casos de CE oculto (87%). Si este umbral se redujera a 10mm (de modo tal que 10mm se considere normal y 11 mm sea anormal), el porcentaje de mujeres a las que se les realizaría biopsia aumentaría del 0,25% al 0,39%, y se detectarían el 89% de los CE y el riesgo de cáncer en una mujer con un grosor interpretado como “grueso” sería del 5,8%. Esto es similar al riesgo de cáncer de endometrio entre las mujeres con sangrado cuando el umbral de 4 mm o menos es considerado normal. Investigadores han sugerido que incluso grosores endometriales menores deberían considerarse indicación de biopsia endometrial en mujeres asintomáticas, incluso con un endometrio de 8mm.<sup>87</sup> La recomendación de realizar una biopsia endometrial a una mujer con grosor endometrial de 8mm (hallazgo incidental) no tiene en cuenta el bajo riesgo de CE entre mujeres sin sangrado vaginal. Si se utiliza este valor como punto de corte (8mm), entonces se solicitaría una biopsia en mujeres asintomáticas con riesgo menor de CE (2,1%) que la que se utiliza actualmente para indicar una biopsia en mujeres con sangrado vaginal. Además, si un espesor de 8mm se considera anormal en mujeres postmenopáusicas asintomáticas, daría lugar a la indicación de biopsia en casi el 1% de las mujeres postmenopáusicas normales. Lo cual no sería apropiado para la evaluación de una enfermedad que con mayor frecuencia se presenta con síntomas, hacemos referencia al carcinoma endometrial, y lo hace mientras aún se encuentra en estadios en tratamiento curativo.<sup>88 89 90 91</sup>

El uso de punto de corte de 10 u 11 mm para el grosor endometrial parece proporcionar un equilibrio aceptable entre la detección del CE y biopsias endometriales innecesarias provocadas por hallazgos incidentales en ecografía TV. Debido a esta agrupación de grosores

endometriales por debajo y por encima de ese umbral, el riesgo de cáncer en mujeres con endometrio considerado como engrosado es muy alto y el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con endometrio normal o delgado es muy bajo. En la práctica real existe un continuo de riesgo y no se produce ningún cambio abrupto en el riesgo de CE a 10-11mm.<sup>92</sup>

Pero todo este análisis no tiene en cuenta el riesgo individual de cada paciente para desarrollar CE. Una mujer con factores de riesgo conocidos para desarrollar CE presenta un riesgo mayor que aquella mujer que no presenta factores de riesgo, incluso con el mismo grosor endometrial. Por tanto, es fundamental considerar factores individuales de riesgo para CE cuando se decide manejar a una paciente según hallazgos imagenológicos. Esta disquisición del riesgo de CE en mujeres postmenopáusicas sintomáticas y asintomáticas según grosor endometrial no considera riesgo agregado por uso de tamoxifeno, ni otros factores clínicos ni factores imagenológicos para el desarrollo de CE -tales como: homogeneidad, modularidad, flujo Doppler, etc.-.

Las pacientes postmenopáusicas sintomáticas en nuestra investigación representaron en 35,5% del total de la población, el grosor endometrial medio de esta población fue de 15,3 mm, sin embargo, la indicación de evaluación endometrial histeroscópica residió en la presencia de sangrado de la postmenopausia, independientemente del grosor endometrial u otros hallazgos ecográficos focales -manejo que acuerda con los protocolos actuales según la bibliografía revisada-.

Presentamos a continuación un posible algoritmo para estratificar riesgo de CE según grosor endometrial y clínica en postmenopáusicas, aunque es insuficiente, es el más acertado hasta el momento.

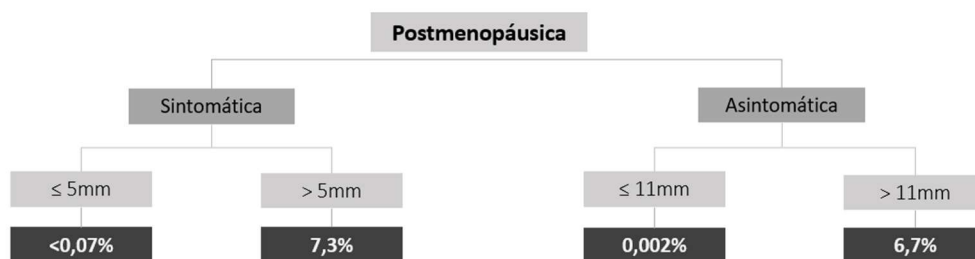


Gráfico 2. Riesgo de Cáncer de Endometrio en mujeres postmenopáusicas según presencia/ausencia de sintomatología (sangrado de la postmenopausia) y grosor endometrial.<sup>93</sup>

De acuerdo a la bibliografía revisada se confeccionó la siguiente guía de manejo endometrial en pacientes postmenopáusicas (ver Gráfico 3).

Manejo de mujeres postmenopáusicas con antecedente de CM y usuarias de tamoxifeno sintomáticas (sangrado de la postmenopausia):

- Considerar factores de riesgo para CE y examen físico.
- Estrictamente se debe solicitar ecografía transvaginal y evaluación histeroscópica con toma de biopsia endometrial.
- En caso de paciente de bajo riesgo y grosor endometrial menor a 4mm -con imposibilidad de estudio histeroscópico- podría evitarse la realización de histeroscopia y biopsia endometrial.

Manejo de mujeres postmenopáusicas con antecedente de CM y usuarias de tamoxifeno asintomáticas SIN factores de riesgo para CE:

- No debería realizarse screening de patología endometrial de manera rutinaria.
- Educar a la paciente para consultar ante la presencia de sangrado de la postmenopausia.
- Realizar evaluación endometrial (ecografía transvaginal) pretratamiento con TAM para evaluar patología endometrial previa y ante eventual diagnóstico: hacer tratamiento (resección de lesión) antes de iniciar el TAM.
- Si hubiese un diagnóstico incidental de grosor endometrial >10mm o anomalía endometrial focal se debería realizar histeroscopia con toma de biopsia endometrial y evaluar conducta (discontinuar tamoxifeno o histerectomía, dependiendo del resultado de la biopsia).

Manejo de mujeres postmenopáusicas con antecedente de CM y usuarias de tamoxifeno asintomáticas CON factores de riesgo para CE:

- En esta población estaría indicada la realización de ecografía transvaginal como estudio complementario para screening de CE.
- Si el grosor endometrial es <10mm: se recomienda control anual (riesgo de CE es <0,002%).
- Si el grosor endometrial es ≥10mm o anormalidad focal endometrial: se recomienda histeroscopia con toma de biopsia endometrial (riesgo de CE es de 5,8%). Evaluar conducta en función del resultado de la biopsia.

En nuestra serie, del total de pacientes: el 64,5% presentaban ginecorragia y el 35,5% se encontraban asintomáticas.

De las pacientes con ginecorragia el 55% eran postmenopáusicas y 45% eran premenopáusicas.

De las pacientes asintomáticas: la mayoría eran mujeres premenopáusicas (81,2%), un 18,2% eran postmenopáusicas.

Si bien la mayoría de las pacientes con ginecorragia presentaron biopsia endometrial benigna, todas las pacientes con patología endometrial atípica/maligna presentaron sintomatología - ginecorragia-. Ninguna paciente con patología endometrial maligna/atipia fue asintomática.

La principal indicación de histeroscopia en pacientes asintomáticas fue la interpretación de un grosor endometrial alterado – por ecografía transvaginal-. La mayoría de las pacientes asintomáticas premenopáusicas (aproximadamente 1 de cada 5 pacientes asintomáticas premenopáusicas) recibieron evaluación ecográfica por la interpretación de un grosor endometrial alterado (grosor endometrial 17,5mm, considerando pre y postmenopáusicas). La totalidad de las pacientes asintomáticas postmenopáusicas recibieron histeroscopia por la interpretación de un grosor endometrial alterado -sin otro hallazgo ecográfico focal-(grosor endometrial 27,5mm). Todas las pacientes asintomáticas de nuestra serie evidenciaron benignidad en la biopsia endometrial. No hubo pacientes con malignidad/atipia endometrial asintomáticas.

Observamos que en nuestra serie la principal indicación de histeroscopia en pacientes sintomáticas (sangrado uterino anormal en premenopáusicas y sangrado de la postmenopausia en postmenopáusicas) fue el mismo síntoma (ginecorragia como indicación de evaluación endometrial), independientemente del status menopáusico, la presencia de factores de riesgo para patología endometrial o los hallazgos ecográficos.

No obstante, la mayoría de las pacientes (65%) no presentaba hallazgos ecográficos focales. La mayoría de las pacientes sintomáticas presentaron biopsia endometrial benigna (90% de los casos), siendo el principal diagnóstico anatomopatológico: pólipo estromoglandular (60%), seguido de hiperplasia endometrial simple sin atipia (15%). Las pacientes con malignidad/atipia endometrial presentaron sintomatología (ginecorragia) en todos los casos.

La única paciente con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma endometrial era postmenopáusica sintomática. Y la paciente que presentaba atipia endometrial (hiperplasia endometrial atípica) era premenopáusica sintomática.

El grosor endometrial medio en las pacientes sintomáticas fue de 16,4mm (DE  $\pm$  9,4), no habiendo diferencia significativa con el grosor endometrial medio de la población asintomática: 17,5mm (DE  $\pm$  10,4). Las pacientes asintomáticas presentan un grosor endometrial es levemente mayor con respecto a las sintomáticas. Aunque resaltamos que el número de pacientes en nuestro estudio impide realizar análisis estadísticos mayores.

### **Premenopáusicas**

Al evaluar el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas la bibliografía al respecto hace una distinción entre mujeres premenopáusicas sintomáticas -con sangrado uterino anormal- y premenopáusicas asintomáticas -sin sangrado uterino anormal-.

Haremos una breve reseña de definiciones de sangrado menstrual abundante y sangrado uterino anormal (SUA), para facilitar la lectura.

El Sangrado Menstrual Abundante (del inglés: heavy menstrual bleeding – siglas en inglés: HMB) ha sido arbitrariamente definido como una pérdida sanguínea menstrual mayor o igual a 80 ml, tanto en el entorno clínico como en investigación. El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (en inglés: National Institute for Health and Care

Excellence; siglas en inglés: NICE) definió al HMB como una pérdida de sangre menstrual excesiva que interfiere con la calidad de vida física, emocional, social y material de la mujer, y que puede presentarse sola o en combinación con otros síntomas y con una pérdida de sangre menstrual >80ml. Esta última definición es útil para la mujer que no cumple con los criterios estándares de pérdida de sangre menstrual para el HMB, pero cuya pérdida tiene impacto en su calidad de vida.<sup>94 95</sup>

El Sangrado Uterino Anormal (del inglés: Abnormal Uterine Bleeding – sigla en español: SUA) es un término utilizado para describir cualquier variación sintomática en la menstruación en términos de regularidad, frecuencia, volumen o duración. SUA también incluye al sangrado menstrual abundante (HMB) o sangrado intermenstrual (del inglés: intermenstrual bleeding – siglas en inglés: IMB). La sintomatología del SUA puede ser aguda (un solo episodio de sangrado abundante, de volumen suficiente como para requerir intervención inmediata para prevenir una pérdida sanguínea mayor) o crónica (presente durante 6 meses o más); un SUA agudo puede ocurrir en el contexto de un SUA crónico. Se entiende que el concepto de SUA incluye al HMB.<sup>96 97 98</sup>

Las guías NICE sobre sangrado menstrual abundante (HMB) -última actualización en 2021- sugieren el estudio con histeroscopia de oficina y toma de biopsia endometrial en toda paciente con HMB si su historia personal implica riesgo de patología endometrial porque:

- presenta sangrado intermenstrual persistente (IMB) o,
- presenta factores de riesgo para patología endometrial, a saber: uso de tamoxifeno; sangrado intermenstrual persistente; sangrado menstrual irregular persistente; HMB infrecuente en mujeres obesas o con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico -SOP- ; mujeres refractarias al tratamiento médico del HMB.

En aquellas pacientes que no se pueda realizar histeroscopia de oficina se deberá plantear histeroscopia bajo anestesia en quirófano y de no ser posible hacer seguimiento con ecografía explicando el menor rédito diagnóstico con esta metodología.<sup>99</sup>

Las dificultades en la indicación del estudio endometrial en premenopáusicas devienen porque aproximadamente la mitad de las mujeres premenopáusicas con tamoxifeno

experimentan ciclos menstruales irregulares, oligomenorrea o amenorrea.<sup>100</sup> Por tanto, las alteraciones del ciclo y el SUA dejan de ser una señal de alarma para la paciente. Y además no existe consenso en los puntos de corte del grosor endometrial en pacientes premenopáusicas usuarias de tamoxifeno, más aún, entre población sintomática y asintomática.<sup>101</sup>

Clásicamente, en mujeres premenopáusicas, el grosor endometrial normal es de 4 a 8 mm en fase proliferativa y de 8 a 14 mm en la fase secretora. La medición del endometrio debería realizarse en la primera fase del ciclo. Alrededor del día 10 del ciclo el grosor endometrial comienza a ser > 10mm.

Si bien la asociación de TAM con patología endometrial (especialmente carcinoma endometrial) en mujeres premenopáusicas con CM se mantiene controversial, estudios reportan en esta población la existencia de riesgo aumentado para CE.

Un estudio publicado en JAMA (2022) de cohorte que incluyó 78.320 participantes, mayoritariamente asiáticas, reveló que el uso de tamoxifeno en premenopáusicas con CM se asocia independientemente al riesgo de pólipos endometriales, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial y otras neoplasias uterinas. El TAM se asocia con un riesgo 4 veces mayor para CE, incluso controlando factores confundentes como edad, índice de masa corporal, diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico y tratamiento con agonistas de la GnRH (sigla en inglés de: Factor Liberador de Gonadotrofinas).<sup>102</sup>

Contrariamente, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (siglas en inglés: ACOG) advierte en sus recomendaciones sobre TAM y Cáncer Uterino (2019) que el uso de TAM en mujeres premenopáusicas no presentaría un mayor riesgo conocido para el desarrollo de CE y no recomienda ningún control adicional más allá de la atención ginecológica de rutina. Estas recomendaciones se basan en estudios previos que reportaban ausencia de asociación entre CE y uso de TAM entre mujeres premenopáusicas.<sup>103</sup>

Contrastando con los resultados de estas publicaciones, un estudio de cohorte poblacional originario de Taiwán que incluyó 39.216 mujeres con CM no metastásico y tuvo un seguimiento de 14 años, encontró que tanto mujeres mayores ( $\geq$  50 años) como menores de 50 años usuarias de TAM poseían mayor riesgo de CE (HR, 3.74; 95%CI, 1.65-8.48) en

comparación con aquellas que no usaban TAM.<sup>104</sup> Un estudio de cohorte retrospectivo de Corea del Sur que enroló 60.545 que presentaron diagnóstico de CM en estadios iniciales entre 2010 y 2015, mostró un mayor riesgo de CE en mujeres entre 40 y 49 años (HR, 2.12; 95%CI, 1.07-4.21).<sup>105</sup> No obstante, estos estudios no evaluaron el status menopáusico de las pacientes (sólo edad), fueron realizadas en poblaciones de origen asiático y no controlaron factores confundentes en su análisis, por ejemplo: índice de masa corporal, aunque se observaron diferencias en características basales entre grupos con tamoxifeno y grupo control.<sup>106</sup>

Una revisión sistemática de 2017 publicada en la Revista Británica de Obstetricia y Ginecología (en inglés: British Journal of Obstetrics and Gynaecology, siglas en inglés: BJOG) tuvo como objetivo establecer el riesgo de CE e hiperplasia endometrial en mujeres premenopáusicas con sangrado uterino anormal (SUA). Arribó a los siguientes resultados: el riesgo de CE fue bajo, del 0,33% y el riesgo de hiperplasia atípica fue del 1,31%. El riesgo de CE fue menor en pacientes con sangrado menstrual abundante (HMB) en comparación con las mujeres con sangrado intermenstrual (IMB). Se concluye que el riesgo de CE o hiperplasia atípica en mujeres premenopáusicas con SUA es bajo. Cuando el tratamiento inicial falla: la consideración del IMB y mayor edad de la paciente (>45 años) pueden ser indicaciones de mayor investigación endometrial (biopsia endometrial histeroscópica). Esta revisión no contempla el uso de tamoxifeno en pacientes premenopáusicas, el mismo es considerado como factor de riesgo para el desarrollo de CE por relacionarse con exposición prolongada a estrógenos sin oposición (ESMO- NCCN).<sup>107</sup>

Evidenciamos que existe riesgo bajo de CE en mujeres premenopáusicas con SUA, no obstante, el uso mismo de tamoxifeno -factor de riesgo para malignidad/atipia endometrial- en mujeres premenopáusicas con SUA -especialmente IBM- permite considerar a éstas como población de riesgo para desarrollar patología endometrial.

Las pacientes premenopáusicas de nuestra serie representaban el 58,1% de la población enrolada, un subgrupo dentro de estas consistía en pacientes premenopáusicas asintomáticas -cuyo grosor endometrial fue de 15,2mm- y la indicación de histeroscopia en estas fue principalmente (en el 78% de estas pacientes) la interpretación de grosor endometrial alterado, el resto basó su indicación de histeroscopia en hallazgos ecográficos focales: pólipo

endometrial y áreas quísticas. Ante estos datos, aseveramos que en nuestra serie aproximadamente 4 de cada 5 mujeres premenopáusicas asintomáticas fueron evaluadas con histeroscopia y biopsia endometrial conjunta por la sola interpretación de grosor endometrial como patológico (engrosado). La población de mujeres premenopáusicas asintomáticas es la que resalta mayor controversia al momento de indicar evaluación endometrial histeroscópica y toma de biopsia concomitante. Nos plantea la necesidad de generar un algoritmo de manejo de pacientes premenopáusicas para evitar la solicitud de estudios de seguimiento (ecografía transvaginal) cuyos resultados originen una incorrecta interpretación y deriven en un estudio invasivo, que implica riesgos para la paciente y gastos económicos en el sistema de salud – en nuestro caso todas las evaluaciones histeroscópicas se realizan en quirófano-.

Con respecto a la población de pacientes premenopáusicas sintomáticas – no referimos a aquellas pacientes que presentaban sangrado uterino anormal-, estas representaron aproximadamente un 30% del total de mujeres incluidas en nuestro trabajo -el grosor endometrial medio fue de 17,5mm- y la indicación de histeroscopia residió en la presencia del sangrado. En nuestro estudio, sólo una paciente premenopáusica sintomática exhibió una biopsia con hiperplasia endometrial atípica.

Ante este subgrupo de pacientes premenopáusicas sintomáticas se debería considerar una correcta evaluación del SUA -si se tratara de sangrado menstrual abundante o sangrado intermenstrual-; análisis de la presencia de factores de riesgo para malignidad endometrial además del uso de tamoxifeno -obesidad, nuliparidad, etc.- y un factor fundamental a considerar es el status menopáusico real – dado que en el contexto del uso de tamoxifeno las pacientes premenopáusicas pueden experimentar alteraciones del ciclo y la determinación de menopausia en mujeres usuarias de tamoxifeno y antecedente de quimioterapia puede ser dificultosa-, para definir menopausia en estas pacientes se deberá ajustar el criterio según guías NCCN o ESMO, no obstante no hay consenso en este aspecto.<sup>108 109</sup>

Luego del análisis de la bibliografía disponible hasta el momento y los resultados de nuestra serie se puede expresar que la evaluación endometrial con el objetivo de descartar CE en pacientes premenopáusicas con CM y usuarias de tamoxifeno depende de la presencia o ausencia de sintomatología (sangrado uterino anormal) y de la consideración de factores de

riesgo para desarrollar carcinoma endometrial – considerando que ser usuaria de tamoxifeno ya representa por sí mismo un riesgo aumentado para desarrollar malignidad endometrial-.

El hallazgo ecográfico (por ecografía transvaginal) por sí solo no es criterio de biopsia endometrial. En la mujer en edad reproductiva resulta causa de controversia el valor de grosor endometrial dado los cambios cíclicos endometriales que dificultan el establecimiento de un punto de corte específico. No hay bibliografía que defina punto de corte de grosor endometrial por ecografía TV en mujer premenopáusica con CM y TAM, por carácter transitivo, no hay punto de corte para grosor endometrial que sea indicación de histeroscopia y biopsia endometrial en premenopáusicas. Sin embargo, numerosos estudios (revisiones, estudios de casos y controles, estudio de cohorte, etc.) tienen por objetivo definir hallazgos ecográficos que se relacionen con carcinoma endometrial en premenopáusicas.

Considerando esta información será necesario abandonar la consideración del grosor endometrial en premenopáusicas como factor de riesgo para carcinoma endometrial en premenopáusicas con CM y TAM. Las interpretaciones de más o menos milímetros en la medición anteroposterior de la línea endometrial ofrece confusión, como así también los hallazgos ecográficos focales como pólipos endometriales o presencia de áreas quísticas, las cuales deben considerarse caso por caso y en el contexto de la presencia/ausencia de SUA y otros factores de riesgos, añadidos al uso de tamoxifeno.

Considerando nuestros resultados y la bibliografía disponible hasta el momento, proponemos el siguiente manejo en la población premenopáusica con TAM y asintomática (ver Gráfico 4):

- El screening activo de patología endometrial no es costo-efectivo, por lo tanto, no debe considerarse de rutina.
- Se debe educar a la paciente para consultar ante la presencia de sangrado uterino anormal.
- Realizar evaluación endometrial (con ecografía transvaginal) previo al inicio de uso de tamoxifeno para detectar anomalías endometriales previas.

- Si se llegara a realizar ecografía TV: considerar que el grosor endometrial por sí solo no es indicación de biopsia endometrial. Considerar hallazgos en examen físico; presencia de factores de riesgo para CE; alteraciones ecográficas focales; investigar si hay sintomatología (SUA-IMB-HMB).

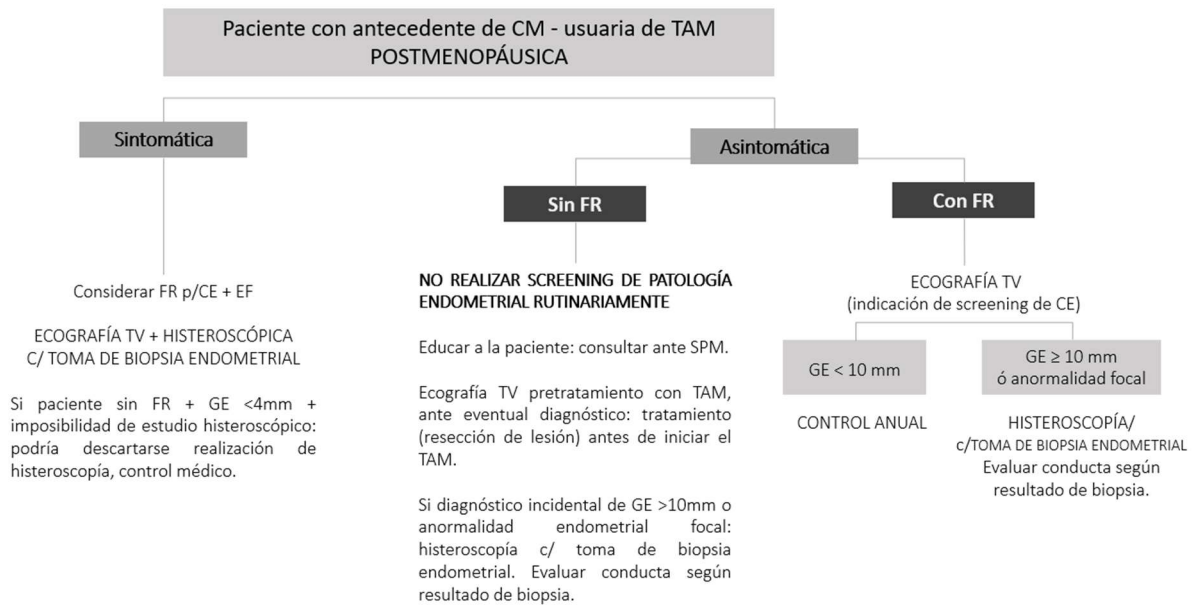
Manejo de pacientes premenopáusicas usuarias de TAM con síntomas / SUA (ver Gráfico 4):

- Historia clínica y examen físico (descartar origen de sangrado vaginal distinto a alteración endometrial)
- Solicitar ecografía transvaginal: si fuera normal pero la paciente es  $>40$  años ó  $\leq 40$  años con factores de riesgo para CE: realizar histeroscopia con toma de biopsia endometrial; si la ecografía demuestra anomalías endometriales (engrosamiento o alteraciones focales): realizar histeroscopia con toma de biopsia endometrial.

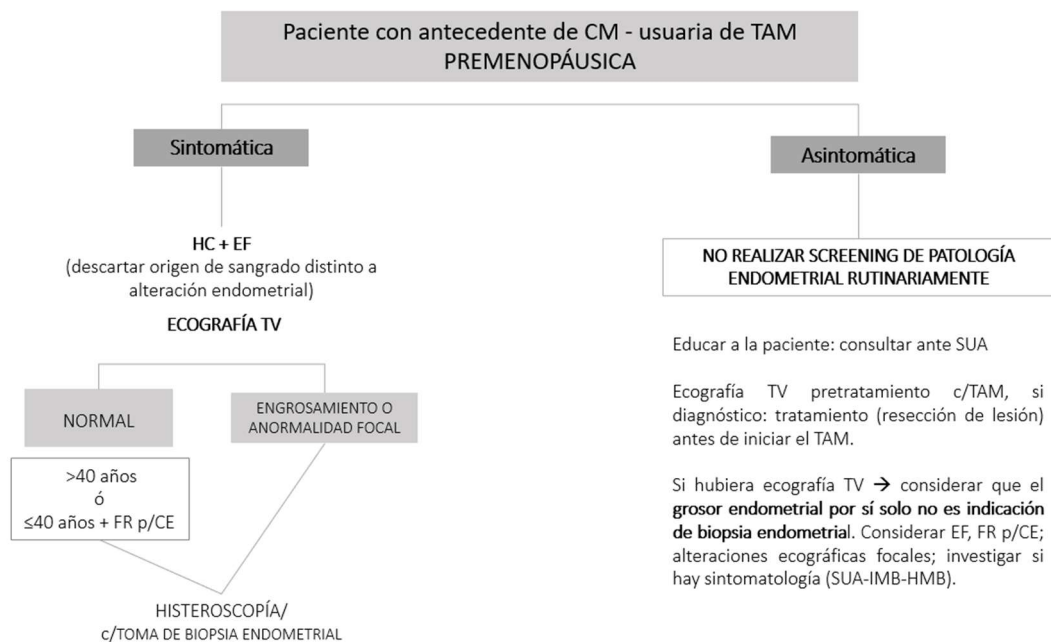
Nuestro trabajo de investigación representa solo una proporción de pacientes con antecedente de cáncer de mama y usuarias de tamoxifeno, es un trabajo descriptivo retrospectivo que incluyó pacientes evaluadas mediante histeroscopia y biopsia endometrial concomitante. Sería un gran aporte realizar una investigación prospectiva con pacientes con antecedente de cáncer de mama usuarias (casos) y no usuarias (controles) de tamoxifeno en el cual se realice evaluación endometrial ecográfica y eventual biopsia endometrial para identificar el real impacto endometrial del tamoxifeno.

Es mandatorio el desarrollo y aplicación de un algoritmo de manejo en pacientes usuarias de tamoxifeno en función del status menopaúsico, presencia de sintomatología y factores de riesgo para malignidad endometrial, actualmente no hay consenso en la bibliografía, especialmente en la población de mujeres premenopáusicas, por esto en esta discusión se intentó una estrategia de conductas considerando la amplia revisión realizada.

Reconocemos que otro punto importante a considerar en futuros estudios será la definición de menopausia en pacientes usuarias de tamoxifeno, ítem que tampoco ofrece consenso en la evidencia científica.



**Gráfico 3.** Algoritmo para manejo endometrial de mujeres postmenopáusicas con antecedente de CM y usuarias de tamoxifeno. Abreviaturas: CE: cáncer de endometrio; CM: cáncer de mama; EF: examen físico; FR: factores de riesgo; GE: grosor endometrial; SPM: sangrado de la postmenopausia; TAM: tamoxifeno; TV: transvaginal).



**Gráfico 4.** Algoritmo para manejo endometrial de mujeres premenopáusicas con antecedente de CM y usuarias de tamoxifeno. Abreviaturas: CE: cáncer de endometrio; CM: cáncer de mama; EF: examen físico; FR: factores de riesgo; GE: grosor endometrial; HC: historia clínica; SUA: sangrado uterino anormal; TAM: tamoxifeno; TV: transvaginal).

## Conclusión

El estándar de cuidado para pacientes sobrevivientes de cáncer de mama (CM) implica el control de efectos adversos derivados del tratamiento adyuvante. El tamoxifeno, terapia endócrina estándar en adyuvancia para CM hormonosensible, genera efectos adversos a nivel endometrial, entre ellos: riesgo de desarrollar carcinoma endometrial, no obstante, este riesgo es bajo y está compensado por el importante beneficio en sobrevida que proporciona esta terapia.

La evaluación endometrial en esta población debe residir en la correcta interpretación del cuadro clínico y condiciones clínicas de la paciente (status menopáusico y factores de riesgo asociados a malignidad endometrial), la decisión de realizar estudios complementarios como ecografía transvaginal e histeroscopia debe ser personalizada. Más no hay consenso en la indicación de evaluación endometrial en la población de pacientes con antecedente de CM y tamoxifeno.

En nuestra serie incluimos mujeres con antecedente de CM y uso adyuvante de tamoxifeno que recibieron evaluación endometrial histeroscópica y biopsia endometrial concomitante.

La mayoría de las pacientes evaluadas eran mujeres premenopáusicas. Si evaluamos indicación de histeroscopia en función de la presencia/ausencia de sintomatología: expresamos que la mayoría de las evaluaciones ocurrió en pacientes con ginecorragia: aproximadamente 2 de cada 3 pacientes evaluadas eran sintomáticas. Aproximadamente 1 de cada 3 pacientes evaluadas por histeroscopia se encontraban asintomáticas y la indicación de la evaluación histeroscópica consistió en la interpretación de "grosor endometrial alterado".

Sólo una pequeña proporción de pacientes asintomáticas recibieron histeroscopia con indicación en un hallazgo ecográfico focal -áreas quísticas, pólipo endometrial-. Expresado de otro modo: de cada 5 histeroscopías realizadas en mujeres asintomáticas: 4 encontraron indicación en la interpretación de grosor endometrial alterado y 1 tiene indicación por un hallazgo ecográfico focal (áreas quísticas o pólipo endometrial).

Si se realiza una subcategorización contemplando status menopáusico y presencia de sintomatología: la mayoría de las mujeres incluidas -35,5%- se categorizaron como

postmenopáusicas sintomáticas, pacientes con real indicación de evaluación histeroscópica según la bibliografía actual. Le secunda el grupo de premenopáusicas sintomáticas (aproximadamente 30%) que recibieron evaluación histeroscópica por sangrado uterino anormal, en esta población la indicación de evaluación endometrial debe observarse detalladamente, haciendo correcta interpretación del status menopáusico, el cuadro clínico y los factores de riesgo para malignidad endometrial. En igual proporción se presenta la categoría de premenopáusicas asintomáticas, en las cuales la indicación de histeroscopia residió fundamentalmente en la “interpretación médica” de grosor endometrial alterado, ítem sin consenso en la evidencia científica al momento, nos referimos al punto de corte para grosor endometrial en premenopáusicas asintomáticas que debe considerarse integralmente junto con factores de riesgo para malignidad endometrial.

En pacientes premenopáusicas usuarias de tamoxifeno la evaluación endometrial es controversial, no debería solo basarse en el grosor endometrial -variable obtenida de estudio ecográfico solicitado rutinariamente-, sino en una evaluación integral del riesgo para desarrollar malignidad endometrial: que implica además la interpretación correcta del cuadro clínico y factores de riesgo endometriales para CE.

La mayoría de las biopsias endometriales fueron benignas, una pequeña proporción fue evaluada como malignidad/atipía endometrial. Las pacientes que presentaron malignidad/atipía endometrial eran sintomáticas, una premenopáusica y otra postmenopáusica. Como característica destacable este grupo de mujeres tenían como antecedente cáncer de mama con grado histopronóstico 3 (GHP 3), sin otra característica de significancia.

La evaluación histeroscópica está determinada en la mayoría de los casos por hallazgos que surgen de estudios ecográficos de rutina, solicitados sin criterio basado en la bibliografía, dicha conducta incurre en error, y concluye en evaluación endometrial invasiva que implica riesgos innecesarios para la paciente y gastos económicos en el sistema de salud. No todas las usuarias de tamoxifeno deberían recibir rutinariamente control ecográfico transvaginal. Se justificaría realizar una evaluación ecográfica previa al inicio del tratamiento con TAM, para identificar anomalías endometriales previas, especialmente en mujeres postmenopáusicas y

seguimiento durante el tratamiento con TAM en mujeres postmenopáusicas asintomáticas con factores de riesgo para malignidad.

Es indicación la realización de evaluación endometrial en mujeres postmenopáusicas con sangrado de la postmenopausia.

Insistimos en la evaluación de cada caso particular sin alejar la conducta médica de la bibliografía al respecto. Instamos a no incurrir en la indicación de estudios sin criterio, los mismos implican riesgos para el paciente y perjuicios para el sistema sanitario.

Esta investigación representa el registro de datos sobre nuestra población, la oportunidad de replantear nuestras conductas en relación al seguimiento de las pacientes y establecer criterios de evaluación basados en la evidencia científica.

En próximos estudios se deben definir criterios de evaluación endometrial ecográfica e histeroscópica en la población de mujeres con antecedente de CM y usuarias de tamoxifeno y promover la realización de estudios prospectivos más amplios que evalúen el impacto endometrial del tamoxifeno.

---

## Referencias Bibliográficas

- <sup>1</sup> OMS – IARC. (2025). Breast Cancer Awareness Month 2025. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2025/10/01/default-calendar/breast-cancer-awareness-month-2025>
- <sup>2</sup> Giaquinto AN, Sung H, et al. (2024) Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024 Nov-Dec;74(6):477-495.
- <sup>3</sup> Instituto Nacional del Cáncer. [www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia](http://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia)
- <sup>4</sup> Cancer Today – IARC. (2024). Estimated number of deaths in 2020, Argentina, females, all ages.
- <sup>5</sup> Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Programa Nacional de Control de Cáncer de Mama. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/institucional/pncm>
- <sup>6</sup> Arnold, M., Morgan E., et al. (2022). Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast*, Vol66: 15-23.
- <sup>7</sup> Unger-Saldana K, Miranda A, et al. (2015) Health System Delay and its Effect on Clinical Stage of Breast Cancer: Multicenter Study. *Cancer* ;121 (13):2198-206.
- <sup>8</sup> Chin MH, Clarke AR, et al. (2012). A Roadmap and Best Practices for Organizations to Reduce Racial and Ethnic Disparities in Health Care. *J Gen Intern Med.*;27(8):992-1000.
- <sup>9</sup> Eggemann H, Altmann U, et al. (2018). Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* ;144(2):337-341.
- <sup>10</sup> Gradishar W, Salerno KE. (2025). NCCN Guidelines Update: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* May;14(5 Suppl):641-4.
- <sup>11</sup> Staley H, McCallum I, et al. (2014). Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast.*;23(5):546-51.
- <sup>12</sup> Sauter ER. (2018). Breast Cancer Prevention: Current Approaches and Future Directions. *Eur J Breast Health.*;14(2):64-71.
- <sup>13</sup> Patel P, Jacobs TF. Tamoxifeno. [Actualizado el 28 de marzo de 2025]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2025.
- <sup>14</sup> Burstein HJ, Temin et al. (2014) Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol.* 20;32(21):2255-69.
- <sup>15</sup> Buttiron Webber T, et al. (2021) Patient- versus physician-reported outcomes in a low-dose tamoxifen trial in noninvasive breast cancer. *Breast J.*;27(11):817-823.
- <sup>16</sup> Osborne, CK. (1998). Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1609-1618.
- <sup>17</sup> Sismondi P, Biglia N, et al. (1994) Tamoxifen and endometrial cancer. *Ann N Y Acad Sci*; 734:310–21.
- <sup>18</sup> Bissett D, Davis JA, et al. (1994). Gynaecological monitoring during tamoxifen therapy. *Lancet*; 344:1244.
- <sup>19</sup> Fisher B, Costantino JP, et al. (1994) Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* ;86:527–37.
- <sup>20</sup> Bergman L, Beelen MLR, et al. (2000). Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet.* 2000, 356:881-7.
- <sup>21</sup> Schweikart KM, Eldridge SR, et al. (2014). Comparative uterotrophic effects of endoxifen and tamoxifen in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Toxicol Pathol*: 42:1188-96.
- <sup>22</sup> Barakat RR, Wong G, et al. (1994). Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994; 55:164–8.
- <sup>23</sup> Magriples U, Naftolin F, et al (1993). Highgrade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol*; 11:485–90.
- <sup>24</sup> DeCensi A, Puntoni M, et al (2019). Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol.*;37(19):1629-1637.
- <sup>25</sup> Noonan S, Pasa A, et al: A survey among breast cancer specialists on the low uptake of therapeutic prevention with tamoxifen or raloxifene. *Cancer Prev Res (Phila)* 11:38-43, 2018
- <sup>26</sup> Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al (2011). Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol* 29:2327-2333-
- <sup>27</sup> Decensi A, Maisonneuve P, et al (2005). Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation* 111: 650-656.
- <sup>28</sup> Fisher B, Costantino JP, et al (1994). Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 86:527-537.
- <sup>29</sup> Cuzick J, Sestak I, et al (2013). Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: An updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 381:1827-1834.
- <sup>30</sup> Chalas E, Costantino JP, et al. (2005) Benign gynecologic conditions among participants in the Breast Cancer Prevention Trial. *Am J Obstet Gynecol* 192:1230-1237.

- 
- <sup>31</sup> Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
- <sup>32</sup> Figg WD 2nd, Cook K, et al. (2014). Aromatase inhibitor plus ovarian suppression as adjuvant therapy in premenopausal women with breast cancer. *Cancer Biol Ther*; 15:1586-7.
- <sup>33</sup> LE Donne M, Alibrandi A, et al (2013). Endometrial pathology in breast cancer patients: effect of different treatments on ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings. *Oncol Lett*; 5:1305-10.
- <sup>34</sup> Albain KS, Barlow WE, et al (2009). Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrineresponsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*; 374:2055-2063.
- <sup>35</sup> Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, et al. (2011) Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*; 378:771-784.
- <sup>36</sup> Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*; 365:1687-1717.
- <sup>37</sup> Davies C, Pan H, et al. (2013) Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*; 381:805-816.
- <sup>38</sup> Gray R, Rea D, et al. (2013). ATTOM: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31.
- <sup>39</sup> Suh-Burgmann EJ, Goodman A (1999): Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen . *Ann Intern Med*. 131:127-35.
- <sup>40</sup> Dominick S, Hickey M, et al. (2015). Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Databa Syst Rev*.
- <sup>41</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2006 Jun;107(6):1475-8. (Replaces Committee Opinion Number 336, June 2006. Reaffirmed 2024)
- <sup>42</sup> Ascher SM, Imaoka I, Lage JM (2000). Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. *Radiology*; 214 (1): 29-38.
- <sup>43</sup> Juneja M, Jose R, et al (2002). Tamoxifen-induced endometrial changes in postmenopausal women with breast carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet*. Mar;76(3):279-84.
- <sup>44</sup> Neven P, De Muylder X, et al (1990). Hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 35:235-238.
- <sup>45</sup> Neven P, Vergote I. (1998) Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet* 1998; 351:155-157
- <sup>46</sup> Berlière M, Carles A, (1998). *Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening*. *Obstet Gynecol* 1998; 91:40-44.
- <sup>47</sup> Assikis VJ, Jordan VC (1995). Gynecological effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Obstet*; 49:241-257
- <sup>48</sup> Juneja M, Jose R, et al (2002). Tamoxifen-induced endometrial changes in postmenopausal women with breast carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet*. Mar;76(3):279-84.
- <sup>49</sup> Fisher B, Costantino JP, et al (1994). Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst*; 86:527-37.
- <sup>50</sup> Wickerham DL, Fisher B, et al (2002). Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol*; 20:2758-60.
- <sup>51</sup> Cohen I, Rosen DJ, et al (1994). Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol*.; 52(2):185-90.
- <sup>52</sup> Hann LE, Giess CS, et al (1997). Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *AJR* 1997; 168:657-661
- <sup>53</sup> Perrot N, Guyot B, et al (1994). The effects of tamoxifen on the endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 83-4
- <sup>54</sup> Ascher SM, Imaoka I, et al (2000). Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. *Radiology*. 2000;214 (1): 29-38.
- <sup>55</sup> SUSAN ASCHERNSTATEOF ART
- <sup>56</sup> Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC (1997). Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol*. 1997 Aug;66(2):233-7.

- 
- <sup>57</sup> Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. (1994): Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 86:527–537.
- <sup>58</sup> Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, et al. (2002) Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol*; 20:2758–60.
- <sup>59</sup> Assikis VJ, Jordan VC (1995). Gynecological effect of tamoxifen and the association with endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 49:241–257.
- <sup>60</sup> Berliere M, Charles A, et al (1998). Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol*; 91:40–4. [PubMed] [Obstetrics & Gynecology]
- <sup>61</sup> Vosse M, Renard F, et al (2002). Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 101:58–63.
- <sup>62</sup> Berliere M, Radikov G, et al (2000). Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. *Eur J Cancer* ;36(suppl 4):S35–6.
- <sup>63</sup> Berliere M, Radikov G, et al (2000). Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. *Eur J Cancer* ;36(suppl 4):S35–6.
- <sup>64</sup> Berlière M, Charles A, et al. (1998) Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol*; 91: 45-50
- <sup>65</sup> Neven P, Vernaev H. (2000). Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf.* 2000 Jan;22(1):1-11.
- <sup>66</sup> Jeon, J., Kim, S.E., et al. (2020). Factors associated with endometrial pathology during tamoxifen therapy in women with breast cancer: A retrospective analysis of 821 biopsies. *Breast Cancer Res. Treat.*, 179, 125–130.
- <sup>67</sup> Neven P, Vernaev H. (2000) Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf.* Jan;22(1):1-11.
- <sup>68</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No.601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2014. (Replaces Committee Opinion Number 336, June 2006. Reaffirmed 2024)
- <sup>69</sup> Fleming, C.A.; Heneghan, H.M.; et al (2018). Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br. J. Surg.* 105, 1098–1106
- <sup>70</sup> Neven, P.; Froyman, W.; et al (2020). Uterine ultrasound and endometrial biopsy in tamoxifen users. *Breast Cancer Res. Treat.*, 180, 833–834
- <sup>71</sup> Emons G, Steiner E, et al. (2018). Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Nummer 032/034-OL, April 2018) - Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.*; 78(10):949-971. 1
- <sup>72</sup> Uterine Neoplasms, Version 3.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.*
- <sup>73</sup> Van den Bosch T, Coosemans A, et al (2012). Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; 26:257-266.
- <sup>74</sup> D'Angelo E, Prat J. (2010). Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol*; 116:131-139..
- <sup>75</sup> Oaknin, A. et al. (2022). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 33, Issue 9, 860 - 877
- <sup>76</sup> American Cancer Society. (2025). <https://www.cancer.org/cancer/types/endometrial-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
- <sup>77</sup> Lee M, Piao J, Jeon MJ. (2020). Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J.*; 61(4):317-322..
- <sup>78</sup> Swerdlow AJ, Jones ME; British Tamoxifen Second Cancer Study Group. (2005). Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 375-84.
- <sup>79</sup> d'Arailh AS, Michy T, et al (2007). Uterine abnormalities in non menopausal women who received tamoxifen for breast cancer adjuvant therapy. *Gynecol Obstet Fertil*; 35:1215-9.
- <sup>80</sup> Kim HS, Jeon YT, (2008) The effect of adjuvant hormonal therapy on the endometrium and ovary of breast cancer patients. *J Gynecol Oncol*; 19:256-60.

- 
- <sup>81</sup> Gu R, Jia W, Zeng Y, et al. (2012). A comparison of survival outcomes and side effects of toremifene or tamoxifen therapy in premenopausal estrogen and progesterone receptor positive breast cancer patients: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*; 12:161.
- <sup>82</sup> Yang H, Zong X, et al. (2013) Combined effects of goserelin and tamoxifen on estradiol level, breast density, and endometrial thickness in premenopausal and perimenopausal women with early-stage hormone receptor-positive breast cancer: a randomised controlled clinical trial. *Br J Cancer*; 109:582-8.
- <sup>83</sup> Jeon SJ, Lee JI, et al. (2017). Endometrial polyp surveillance in premenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Obstet Gynecol Sci*; 60:26-31.
- <sup>84</sup> Warming L, Ravn P, et al (2002). Measurement precision and normal range of endometrial thickness in a postmenopausal population by transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 20: 492–495.
- <sup>85</sup> Breijer MC, Peeters JA, et al (2012). Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.*;4 0(6):621-9.
- <sup>86</sup> Smith-Bindman R, Weiss E, (2004). How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.*;24(5):558-65.
- <sup>87</sup> Osmers R, Volksen M, et al (1989).Vaginosonographic measurement of the postmenopausal endometrium in the early detection of endometrial cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49: 262–265
- <sup>88</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). *Gynecologic Ultrasonography, 2000 Compendium of Selected Publications*. ACOG: Washington, DC, 2000.
- <sup>89</sup> Goldstein RB, Bree RL, et al (2001).Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med*; 20: 1025–1036.
- <sup>90</sup> Tabor A, Watt H, et al (2002). Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol*; 99: 663–670.
- <sup>91</sup> Smith-Bindman R, Kerlikowske K, et al (1998). Endovaginal ultra-sound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*; 280: 1510–1517.
- <sup>92</sup> Smith-Bindman R, Weiss E, (2004). How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.*; 24(5):558-65.
- <sup>93</sup> Smith-Bindman R, Weiss E, (2004). How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.*; 24(5):558-65.
- <sup>94</sup> NICE guidance. Heavy menstrual bleeding: assessment and management NICE guideline. Last updated: 2024 [www.nice.org.uk/guidance/ng88](http://www.nice.org.uk/guidance/ng88)
- <sup>95</sup> Davies J, Kadir RA (2017). Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thromb Res.* 2017 Mar;151 Suppl 1:S70-S77.
- <sup>96</sup> Mikes BA, Vadakekut ES, et al (2025) Abnormal Uterine Bleeding. In: *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532913/>
- <sup>97</sup> Munro MG, Critchley HOD, et al (2018) FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Dec;143(3):393-408.
- <sup>98</sup> ACOG committee (2013) opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2013 Apr;121(4):891-896.
- <sup>99</sup> NICE guidance. Heavy menstrual bleeding: assessment and management NICE guideline. Last updated: 2024 [www.nice.org.uk/guidance/ng88](http://www.nice.org.uk/guidance/ng88)
- <sup>100</sup> Hulka CA, Hall DA. (1993) Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer: sonographic and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*; 160(4):809–12.
- <sup>101</sup> d'Arailh AS, Michy T, et al (2007). Anomalies utérines chez la femme non ménopausée sous tamoxifène en traitement adjuvant du cancer du sein [Uterine abnormalities in non menopausal women who received tamoxifen for breast cancer adjuvant therapy]. *Gynecol Obstet Fertil.*;35(12):1215-9.
- <sup>102</sup> Ryu KJ, Kim MS, et al (2022). Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. *JAMA Netw Open.* ;5(11): e2243951.
- <sup>103</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2006 Jun;107(6):1475-8. (Replaces Committee Opinion Number 336, June 2006. Reaffirmed 2024)
- <sup>104</sup> Chu SC, Hsieh CJ, et al (2019). Younger tamoxifen-treated breast cancer patients also had higher risk of endometrial cancer and the risk could be reduced by sequenced aromatase inhibitor use: a population-based study in Taiwan. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.*;32(2):175-180.

---

<sup>105</sup> Choi S, Lee YJ, et al. (2021). Risk of endometrial cancer and frequencies of invasive endometrial procedures in young breast cancer survivors treated with tamoxifen: a nationwide study. *Front Oncol.*; 11:636378.

<sup>106</sup> Iqbal J, Ginsburg OM, et al. (2012) Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.*;38(4):318-328.

<sup>107</sup> Pennant ME, Mehta R, et al. (2017) Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*; 124(3):404-411.

<sup>108</sup> NCCN Guidelines. NCCN breast guidelines 2025 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Invasive Breast Cancer, Version 3.2025.

<sup>109</sup> Paluch-Shimon S, Cardoso F, et al. (2022). ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol.*;33(11):1097-1118.