

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

“LESIONES ENDOMETRIALES ASOCIADAS CON EL USO DE TAMOXIFENO”

Estudio de casos y controles realizado en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el instituto de Cancerología “Dr. Bernardo del Valle S.” -INCAN-
2001-2010

mayo-junio 2013

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

**Julia Rebeca Quezada Pérez
Gady Ruby Montejo Carrillo**

Médico y Cirujano

Guatemala, julio de 2013



El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Las estudiantes:

Julia Rebeca Quezada Pérez 200610134
Gady Ruby Montejo Carrillo 200610135

ha cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura y, habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

“LESIONES ENDOMETRIALES ASOCIADAS CON EL USO DE TAMOXIFENO”

Estudio de casos y controles realizado en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología “Dr. Bernardo del Valle S.” -INCAN- 2001-2010

mayo-junio 2013

Trabajo asesorado por el Dr. Roberto Camposeco Cruz y revisado por el Dr. Roilan Gómez Aceytuno, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, veintinueve de julio del dos mil trece


DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO





El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que las estudiantes:

Julia Rebeca Quezada Pérez 200610134
Gady Ruby Montejo Carrillo 200610135

han presentado el trabajo de graduación titulado:

“LESIONES ENDOMETRIALES ASOCIADAS CON EL USO DE TAMOXIFENO”

Estudio de casos y controles realizado en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología “Dr. Bernardo del Valle S.” -INCAN- 2001-2010

mayo-junio 2013

El cual ha sido revisado, corregido y aprobado por la Dra. Aida Guadalupe Barrera Pérez y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se les autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el día veintinueve de julio del dos mil trece.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. César Oswaldo García García
Coordinador *ai*



Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

Guatemala, 29 de julio del 2013

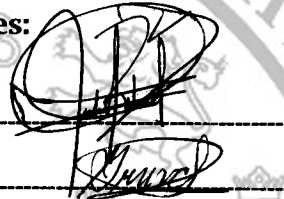
Doctor
César Oswaldo García García
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informo que las estudiantes abajo firmantes:

Julia Rebeca Quezada Pérez

Gady Ruby Montejo Carrillo



Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

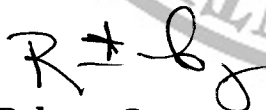
“LESIONES ENDOMETRIALES ASOCIADAS CON EL USO DE TAMOXIFENO”

Estudio de casos y controles realizado en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología “Dr. Bernardo del Valle S.” -INCAN- 2001-2010

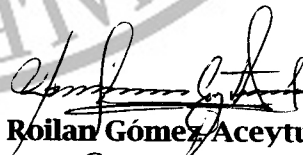
mayo-junio 2013

Del cual como asesor, co-asesor y revisor nos responsabilizamos por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

Atentamente,



Dr. Roberto Camposeco Cruz
Asesor
Firma y sello profesional



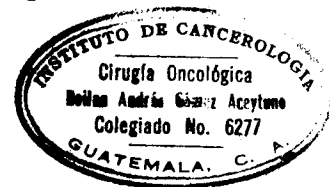
Dr. Roilan Gómez Aceytuno
Co-asesor
Firma y sello profesional

DR. ROBERTO CAMPOSECO CRUZ
GINECOLOGO Y OBSTETRA
COLEGIADO 8149



Dr. Luis Humberto Araujo Rodas
Firma y sello profesional

Dr. Luis Humberto Araujo Rodas
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
COLEGIADO NO. 10583



RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre lesiones endometriales con el uso de tamoxifeno. **Población y métodos:** Estudio de casos y controles, retrospectivo, cuantitativo. Se incluyeron 2,470 expedientes clínicos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama entre los años 2001 al 2010. Se registraron: características generales, oncológicas, patología endometrial, tratamiento con tamoxifeno y su duración. **Resultados:** 753 pacientes tomaron tamoxifeno y 1,717 no tomaron. El rango de edad más frecuente fue de 50 a <60 años con 734/2,470 (30%) pacientes; 415 (53%) pacientes tuvieron receptores hormonales positivos; 435/753 (58%) pacientes tomaron tamoxifeno durante 5 años o más. De las 753 pacientes que tomaron tamoxifeno, se encontraron 6 pacientes que tenían cáncer (0.8%), 11 con hiperplasia (1.46%), 8 con pólipos (1.06%) y el resto no desarrollaron patología endometrial. Utilizando la probabilidad por independencia de eventos se encontró relación estadística entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de cáncer. El riesgo por exposición a tamoxifeno para desarrollar hiperplasia endometrial fue de 8 veces más con intervalo de confianza 95%(IC) de 2.35–30.44 y para pólipo fue de 6 veces más en pacientes expuestas (IC = 1.62 – 23.19). El riesgo de desarrollar lesión endometrial asociado al tiempo de exposición a tamoxifeno de 6 meses a menos de 1 año fue 7.66 veces más (IC: 2.64 - 22.2) y el rango 2 años a menos de 3 años con 3 veces más (IC: 1.28 - 7.28) **Conclusión:** Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna considerando el tamoxifeno asociado con el desarrollo de lesiones endometriales.

Palabras clave: Cáncer de mama, tamoxifeno, hiperplasia endometrial, cáncer endometrial y pólipo endometrial.

ÍNDICE

	Pág.
1. Introducción	3
2. Objetivos.....	7
3. Marco teórico	
3.1. Cáncer.....	9
3.2. Cáncer de mama	10
3.2.1. Epidemiología.....	11
3.2.2. Etiología.....	15
3.2.3. Factores de riesgo.....	15
3.2.4. Receptores hormonales.....	18
3.2.5. Clínica y Diagnóstico.....	21
3.2.6. Diagnóstico diferencial.....	21
3.2.7. Clasificación histopatológica OMS.....	21
3.2.8. Estadificación.....	23
3.2.9. Tratamiento.....	24
3.2.10. Prevención.....	33
3.2.11. Seguimiento.....	36
3.2.12. Perspectivas futuras.....	36
3.3. Tamoxifeno.....	37
3.3.1. Ventajas.....	39
3.3.2. Efectos adversos.....	39
3.3.2.1. Acciones sobre el aparato genital femenino (Pólipo, hiperplasia y cáncer endometrial).....	41
3.3.3. Duración de tratamiento.....	47
3.3.4. Prevención y control.....	47
3.4. Hiperplasia endometrial.....	48
3.4.1. Factores de riesgo.....	48
3.4.2. Clasificación.....	50
3.4.3. Diagnóstico.....	51
3.4.4. Tratamiento.....	52
3.5. Cáncer endometrial.....	53
3.5.1. Epidemiología.....	53
3.5.2. Factores de riesgo	53
3.5.3. Clasificación	54
3.5.4. Patología.....	55
3.5.5. Clínica.....	56
3.5.6. Diagnóstico.....	58
3.5.7. Diagnóstico diferencial.....	60
3.5.8. Estadificación.....	60
3.5.9. Tratamiento.....	60
3.5.10. Pronóstico.....	64
3.5.11. Seguimiento.....	65
3.5.12. Prevención.....	66

4.	Población y métodos	
4.1.	Tipo y diseño de la investigación.....	69
4.2.	Unidad de análisis.....	69
4.3.	Población y muestra.....	69
4.3.1.	Población o universo.....	69
4.3.2.	Marco muestral.....	69
4.3.3.	Muestra.....	69
4.3.4.	Pasos en la selección de la muestra	70
4.3.5.	Tamaño de muestra.....	70
4.4.	Selección de los sujetos a estudio.....	70
4.4.1.	Definición de caso	70
4.4.2.	Definición de control	70
4.4.3.	Factor de riesgo	70
4.5.	Definición y medición de variables.....	71
4.5.1.	Variables a estudiar	71
4.5.2.	Definición conceptual	71
4.5.3.	Definición operacional	71
4.5.4.	Tipo de variable	71
4.5.5.	Escala de medición	71
4.6.1.	Instrumento de medición.....	73
4.6.	Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos.....	73
4.6.2.	Técnica de recolección de datos.....	73
4.6.3.	Procesos.....	73
4.7.	Procesamiento y análisis de datos.....	74
4.7.1.	Procesamiento.	74
4.7.2.	Análisis de datos.....	75
4.7.3.	Hipótesis.....	81
4.8.	Alcances y límites de la investigación.....	82
4.9.1.	Obstáculos.....	82
4.9.2.	Alcances.....	82
4.9.	Aspectos éticos de la investigación.....	82
4.10.1.	Principios éticos generales.....	82
4.10.2.	Categorías de riesgo.....	82
4.10.3.	Consentimiento informado.....	82
5.	Resultados.....	83
6.	Discusión.....	89
7.	Conclusiones.....	95
8.	Recomendaciones.....	97
9.	Aportes.....	99
10.	Referencias bibliográficas.....	101
11.	Anexos.....	119

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Se prevé que las muertes por cáncer seguirán en aumento y alcanzarán la cifra de 13.1 millones en el 2030. (1) Según la Sociedad Americana de Cáncer, a nivel mundial, en el 2010 cerca de 1.3 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama, lo cual representa un incremento del 30% en los últimos años. (2) La incidencia es mayor en los países desarrollados, donde es 6 veces más alta que en los países en vías de desarrollo; Latinoamérica tiene una incidencia intermedia. (3) Según estadísticas del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. (INCAN) el 72% de los casos de cáncer que atienden se dan en mujeres (4). En Guatemala, el cáncer de mama representa el segundo en frecuencia, superado únicamente por el cáncer de cérvix. (2)

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario que incluye: Cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia y tratamiento monoclonal. Como parte del tratamiento de hormonoterapia se encuentra el tamoxifeno, el cual es un medicamento aprobado en más de 80 países; dicho fármaco es un antiestrogénico, utilizado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama invasivo, positivo para receptores hormonales; así mismo en pacientes con antecedente de cáncer de mama previo, funciona como protector en mama contralateral, reduciendo el riesgo de muerte anual por carcinoma de mama en el 31% (5) Sin embargo a través de estudios se ha demostrado que el tamoxifeno produce diferentes efectos adversos, como el aumento en el grosor endometrial, cáncer, hiperplasia y pólipos endometriales, entre otros; y las mismas son directamente proporcional a la duración de su uso. (6)

Actualmente en Guatemala no hay estudios acerca de patologías endometriales, secundarias al uso de tamoxifeno.

El presente estudio fue diseñado para conocer la asociación entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de hiperplasia o cáncer endometrial. Dicho estudio fue realizado en el Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. -INCAN-, tomando como base expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama durante el periodo 1 de enero 2001 a 31 de diciembre 2010.

Se incluyeron las pacientes que tomaron tamoxifeno más de seis meses y que no se les había realizado histerectomía antes del inicio del tratamiento.

En el INCAN, de los años 2001 al 2010 se atendieron en promedio anual 298 casos nuevos de cáncer de mama, de estos se revisaron 2,470/2,983 (83%) expedientes con las características de los criterios de inclusión, de los cuales 753 pacientes tomaron tamoxifeno y 1,717 pacientes que no lo tomaron.

El rango de edad más frecuente diagnosticado con cáncer de mama fue comprendido entre los 50 a <60 años, encontrando 734/2,470 pacientes (30%); el lugar de procedencia más frecuente fue el departamento de Guatemala con 959/2,470 pacientes (39%).

De las 2,470 pacientes incluidas, 244 (10%) fueron nulíparas y el 90% restante tenían antecedente obstétrico de gestante previo al diagnóstico de cáncer de mama.

El 56% (1,397/2,470 pacientes) de la población tuvo la menarquia entre el rango de edad 12 a <15 años. La edad más común de menopausia estuvo entre el rango de 45 a <50 años, con un 18% (447/2470 pacientes).

El tipo histológico del cáncer de mama ductal infiltrante fue diagnosticado en 2,046 pacientes (83%).

El lado más afectado con cáncer de mama fue el izquierdo con 53% (1,308/2,470 pacientes).

Se les realizaron receptores hormonales y Her 2 neu 783/2470 pacientes (32%).

De las 783 pacientes que se realizaron receptores, 490 (63%) pacientes tuvieron receptores hormonales positivos.

De las 753 (30%) pacientes que tomaron tamoxifeno, se encontraron 6 pacientes que tenían cáncer endometrial (0.8%), 11 con hiperplasia endometrial (1.46%), 8 con pólipo endometrial (1.06%) y el resto no desarrollaron patología endometrial. De las 1,717(70%) pacientes que no tomaron tamoxifeno encontraron 3 hiperplasias (0.17%) y 3 pólipos (0.17%) y el resto no desarrollaron patología endometrial.

Se encontró relación estadística entre tamoxifeno y el desarrollo de cáncer endometrial por medio del análisis de la probabilidad de independencia de eventos, aunque se desconoce la magnitud y la dirección de este evento.

El riesgo por exposición a tamoxifeno para desarrollar hiperplasia endometrial fue de 8 veces más con un intervalo de confianza al 95% (IC) de 2.35–30.44 y para pólipo fue de 6 veces más en pacientes expuestas (IC= 1.62 – 23.19).

Todas las pacientes que tomaron tamoxifeno y desarrollaron hiperplasia endometrial tuvieron el tipo histológico simple sin atipias y todos los casos de cáncer endometrial su resultado fue de tipo endometrioide. El estadio de cáncer endometrial “IA” se encontró en 5/6 pacientes.

435/753 (58%) pacientes tomaron tamoxifeno durante 5 años y el resto lo tomo por menos tiempo.

El riesgo de desarrollar lesión endometrial asociado al tiempo de exposición a tamoxifeno de 6 meses a menos de 1 año fue 7.66 veces más (IC: 2.64 - 22.2) y el rango 2 años a menos de 3 años con 3 veces más (IC: 1.28 - 7.28)

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Determinar la asociación entre lesiones endometriales (pólipo, hiperplasia y cáncer) con el uso de tamoxifeno en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-, durante enero de 2001 a diciembre de 2010.

2.1.1 Objetivos específicos

- 2.1.1.1. Caracterizar demográficamente a la población estudiada según edad y el lugar de procedencia.
- 2.1.1.2. Identificar los antecedentes gineco-obstétricos en la población estudiada (nulípara, gestas previas, menarquia y menopausia).
- 2.1.1.3. Identificar características oncológicas en la población estudiada (tipo histológico de cáncer de mama, lado de mama afectado por cáncer, receptores hormonales y Her 2 neu).
- 2.1.1.4. Determinar el tiempo de uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama.
- 2.1.1.5. Identificar el tipo histológico de hiperplasia y cáncer endometrial en la población estudiada.
- 2.1.1.6. Identificar el estadio en el que se encontraba el cáncer endometrial al momento de realizar el diagnóstico.
- 2.1.1.7. Medir la asociación existente entre la administración de tamoxifeno y el desarrollo de lesiones endometriales en pacientes con cáncer de mama
- 2.1.1.8. Medir la asociación existente entre el tiempo de administración de tamoxifeno y el desarrollo de lesiones endometriales en pacientes con cáncer de mama.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 CÁNCER

La descripción más antigua del cáncer proviene de Egipto, aproximadamente del año 1600 a. C. (7) En el año 500 a.C. Hipócrates llamó por primera vez cáncer a la presencia de una nueva masa celular originada a partir del propio tejido, con prolongaciones que se introducían en el tejido circundante, aparentemente normal. En 1,975, Harold Varmus y Michel Bishop de la Universidad de California, dieron a conocer que detrás del origen de la célula maligna subyace un largo período de tiempo, durante el cual se han ido acumulando alteraciones genéticas que la célula ha fracasado en su reparación. (8, 9,10)

Existen muchos tipos de cáncer, pero todos ellos comienzan debido al crecimiento sin control de células anormales, una característica del cáncer es que tiene multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales, como resultado de la interacción de factores genéticos y externos (físicos, químicos y biológicos) que producen la degeneración de las células, con lo que se originan lesiones precancerosas y finalmente tumores malignos. (3,11)

Aunque los genes influyen sobre el riesgo de cáncer, en su mayor parte la diferencia en el riesgo de cáncer entre las personas se debe a los factores no hereditarios. Evitar el consumo de los productos del tabaco, conservar un peso saludable, mantener un nivel de actividad física adecuado durante la vida y comer una dieta balanceada puede que reduzca significativamente el riesgo de desarrollar cáncer durante la vida de una persona, o de que ésta muera por dicha enfermedad. (12)

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo; en 2008 causó 7,6 millones de defunciones (aproximadamente un 13% del total) de las cuales más del 72% se registran en países de ingresos bajos y medios. La OMS calcula que, de no mediar intervención alguna, 84 millones de personas morirán de cáncer entre 2005 y 2015. (11,13,14)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que entre 2007 y 2030, aumentará 45% la mortalidad por cáncer a nivel mundial, pues estima que pasara de 7.9 a 11.5 millones de defunciones por año, resultado del crecimiento demográfico y el

envejecimiento de la población; además, estima que durante el mismo periodo, el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11.3 a 15.5 millones. (1)

En cuanto a la prevalencia de los cánceres más comunes en Guatemala, el cáncer cérvico uterino ocupa el primer lugar, seguido por cáncer de mama. (2,4)

En el Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. en el año 2011, se diagnosticaron 2,305 casos de cáncer femenino, lo cual equivale a un 71.8% de todos los cánceres. Los cánceres más diagnosticados en la población femenina fueron: órganos femeninos 942 (29.3%), órganos digestivos 300 (9.3%) , mama 412 (12.8%). (4)

Según estadísticas proporcionadas por el (INCAN), en el departamento de Guatemala se registró un aumento de la incidencia de un 5% en el año 2005 con respecto al año anterior y se demostró que hay una tendencia mayoritaria de cáncer de cérvix y mama en mujeres. (15)

En el año 2010 los departamentos más afectados por cáncer en mujeres fueron; Guatemala 849 (26.4%), Escuintla 132 (4.1%), San Marcos 122 (3.8%). (4)

3.2 Cáncer de mama

El cáncer de mama corresponde en la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIE: 10 C50. El cáncer de mama es el crecimiento desenfrenado de células malignas en el tejido mamario. Este tipo de cáncer es una de las patologías asociadas al envejecimiento, al retraso en el inicio de la vida reproductiva y a los estilos de vida; además, representa un problema de salud pública, debido al incremento gradual y sostenido de dicha enfermedad, así como al costo de su tratamiento. (16)

Existen dos tipos principales de cáncer de mama, el carcinoma ductal (el más frecuente) y el carcinoma lobulillar. (17) El Instituto Nacional de Cancerología de México aproximadamente el 80% de los carcinomas son ductales, y el resto, lobulillares. Los carcinomas ductales infiltrantes pueden ser de tipo tubular/cribiforme, coloides, medulares o papilares. (18)

Es una neoplasia maligna que tiene su origen en la proliferación acelerada e incontrolada de células que tapizan, en 90 % de los casos, el interior de los conductos que durante la lactancia llevan la leche desde los acinos glandulares, donde se produce, hasta los conductos galactóforos, situados detrás de la areola y el pezón, donde se acumula en espera de salir al exterior. Este cáncer se conoce como carcinoma ductal, que es el más frecuente, conocido como ductal invasivo. En el 10 % de los casos restantes el cáncer tiene su origen en los propios acinos glandulares y se le llama carcinoma lobulillar. El carcinoma ductal puede extenderse por el interior de la luz ductal e invadir el interior de los acinos, en lo que se conoce como fenómeno de cancerización lobular. (10)

3.2.1 Epidemiología

El cáncer de mama, mamario o de seno, es uno de los cánceres que se conoce desde antiguas épocas. (7) La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha informado que en los próximos años una de cada diez mujeres se enfrentará a un cáncer de mama en algún momento de su vida y es la enfermedad maligna más frecuente en otros países.

Su pronóstico varía geográficamente, así en los países desarrollados la supervivencia global a cinco años asciende al 73 por ciento, mientras que en los países menos favorecidos se reduce hasta el 57 por ciento. (1, 17)

Según la OMS, a nivel mundial, el cáncer de mama afecta al 16% de la población femenina que padeció algún tipo de cáncer. (1)

De los casi 6 millones de tumores malignos que ocurrieron en las mujeres en el año 2007, el cáncer de mama se ubicó en el primer lugar con 1.3 millones, 27% de ellos en países desarrollados y 19% en países en desarrollo. El incremento del número de casos nuevos entre 2002 y 2007 en los países en desarrollo fue dos veces mayor que el observado en los países desarrollados. En Latinoamérica y el Caribe se registran cerca de 100 000 casos anuales con un incremento durante el periodo mencionado de 18%, con una variación desde 10% en El Caribe hasta 21% en Centroamérica. (19,20)

Según la Sociedad Americana de Cáncer, a nivel mundial, en el 2010 cerca de 1.3 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama, lo cual representa un incremento del 30% en los últimos años. (2)

El incremento del número de casos nuevos entre 2002 y 2007 en los países en desarrollo fue dos veces mayor que el observado en los países desarrollados. En Latinoamérica y el Caribe se registran cerca de 100 000 casos anuales con un incremento durante el periodo mencionado de 18%, con una variación desde 10% en El Caribe hasta 21% en Centroamérica y 411.000 defunciones por esta causa y en el 2008 se tuvieron 458 000 defunciones por cáncer de mama. (18, 19)

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer occidental, la incidencia, la mortalidad y las tasas de supervivencia varían hasta el cuádruple según las diversas regiones del mundo, debido a las diferencias subyacentes entre los factores de riesgo conocidos, el acceso a un tratamiento eficaz y la influencia de los programas de tamizaje organizados. (18, 20)

El cáncer de mama adquiere cada vez mayor relevancia por ser la enfermedad maligna que afecta a mujeres más común del mundo. (21,22) Se calcula que en el mundo occidental 1 de cada 8 mujeres será diagnosticada con cáncer de mama durante su vida. (23)

El riesgo del curso de la vida de desarrollar el cáncer de mama en el Reino Unido se estima ser 1 en 8 para las mujeres. (24)

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en la mujer en Europa, Estados Unidos de Norteamérica, Australia y algunos países de América Latina. (25)

En Australia el cáncer de mama es el tercer cáncer más común entre mujeres australianas después de melanoma o de cánceres de piel. El número de nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados en mujeres australianas ha aumentado a partir del 5,317 en 1982 a 13,668 en el 2009 y en el 2020 se estima que en Australia habrá 17,210 nuevos casos. (26,27)

La tasa de mortalidad ajustada por edad, en el período de 1993 a 1997, en Uruguay es de 25,1 cada 100.000 mujeres por año, una cifra alta a nivel mundial. (28)

En Cuba, el cáncer de mama ha representado una importante tasa de mortalidad desde hace varios años, la que en 1994 fue de 18,1 por 100 000 habitantes. (29)

En Estados Unidos, es la neoplasia más frecuente y constituye el 24% de todas las neoplasias, aproximadamente 1 de cada 8 mujeres en los Estados Unidos (12 %) desarrolla cáncer de mama invasivo en el transcurso de su vida. Su incidencia aumenta con la edad, sin embargo cada año se reportan más casos en edades más jóvenes. Las mujeres de otros grupos étnicos (asiáticas, latinas y nativas americanas) presentan un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama y morir por esta causa que las mujeres blancas y afroamericanas. En 2010, se preveía el diagnóstico de aproximadamente 207 090 nuevos casos de cáncer de mama en mujeres de los Estados Unidos, junto con 54 010 nuevos casos de cáncer de mama no invasivo (in situ). La probabilidad de desarrollar cáncer de mama en la población de Estados Unidos en el 2004 al 2006 según los grupos de edad, del nacimiento a los 39 años fue 0.38 (1 en 261), de los 40 – 59 años fue de 2.85 (1 en 35), de los 60 -69 años fue de 2.42 (1 en 41), de los 70 años hasta la muerte fue de 4.83 (1 en 21) y desde el nacimiento hasta la muerte fue de 9.29 (1 en 11). (3,30)

En México en el 2008, la incidencia de cáncer de mama fue de 14.63 por cada 100 mil mujeres de 15 años y más, esta se relaciona directamente con la edad, ya que las personas están más tiempo expuestas a factores causales relacionados con esta enfermedad. (1,31)

En Guatemala, las estadísticas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en el primer cuatrimestre del 2010 se diagnosticaron 56 casos nuevos. La edad más usual de detección es entre los 40 a 60 años y desafortunadamente más del 50% de los casos llegan en etapas avanzadas, con lo cual las posibilidades de curación son bajas. En el año 2010 el laboratorio de patología del IGSS procesó 330 piezas de mama, de las cuales 146 (44%) presentaron lesiones malignas. (2,32)

Según los datos del INCAN en el 2005 la tasa ajustada de incidencia de cáncer de mama en El Salvador fue de 13.08, y en Guatemala fue de 25.73 x 100,000 mujeres la cual es la segunda más alta de la región centroamericana. (Véase cuadro No. 1) (16)

En el informe de los casos nuevos detectados en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” durante el año 2010, se registraron 411 casos nuevos de cáncer de mama, siendo un 18% del total de casos de cáncer en mujeres. En el año 2011 fueron diagnosticados 412 casos nuevos de cáncer de mama, siendo un 12.8% del total de casos de cáncer en mujeres. (Véase cuadro No. 2) (4)

Cuadro No. 1
Tendencia de cáncer de mama
Registro nacional de cáncer INCAN 2001 a 2011

Localización	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Mama	207	245	257	252	282	299	319	345	366	411	412

Fuente: Registro nacional de cáncer INCAN 2006 y 2011

El cáncer de mama representa el segundo en frecuencia en Guatemala, superado únicamente por el cáncer de cérvix, ha ocupado el cuarto lugar como causa de mortalidad entre los tumores. (2,33)

Un análisis en pacientes con cáncer de mama no reveló ninguna diferencia de significación estadística en la morbilidad o la mortalidad de acuerdo a la lateralidad tumoral (izquierda contra derecha) y el estado menopáusico. En el estudio de Lorenzo y et al, realizado con 60 pacientes portadoras de carcinoma de mama estadio clínico III, no existió diferencia significativa en lo relacionado a la localización del tumor. (34,35)

Las tasas de supervivencia del cáncer mamario varían mucho en todo el mundo, desde el 80% o más en América del Norte, Suecia y Japón, pasando por un 60% aproximadamente en los países de ingresos medios, hasta cifras inferiores al 40% en los países de ingresos bajos. Las bajas tasas de supervivencia observadas en los países poco desarrollados pueden explicarse principalmente por la falta de programas de detección precoz, que hace que un

alto porcentaje de mujeres acuden al médico con la enfermedad ya muy avanzada, pero también por la falta de servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento. (36)

3.2.2 Etiología

En la génesis del cáncer mamario diversos factores juegan un rol importante: factores hormonales (estrógenos, andrógenos, progestágenos), factores de crecimiento y diversas citoquinas. La exposición a estrógenos es uno de los principales estimuladores de la división celular y está bien establecido que el estrógeno está implicado en la formación de tres tipos de cáncer: uterino, de mama y de células germinales. (23)

En Estado Unidos, el 5 al 10% de los casos de cáncer de seno se originan directamente de defectos genéticos (mutaciones) heredados de uno de los padres, la causa más común de mutación hereditaria es en los genes BRCA1 y BRCA2. Entre el 20 % y el 30 % de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama tienen antecedentes familiares de cáncer de mama. Sin embargo alrededor del 70 al 80% de los casos de cáncer de mama se producen en mujeres sin antecedentes familiares de este tipo de cáncer. Estos casos ocurren debido a anomalías genéticas producto del proceso de envejecimiento y de la vida en general, más que a mutaciones hereditarias. (37)

3.2.3 Factores de Riesgo

Los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama son: sexo (ser mujer), edad (envejecer) y hereditario. (30,38) La historia familiar y las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son factores de riesgo de por vida. (19)

Entre otros factores de riesgo para cáncer de mama se encuentran: Los antecedentes familiares. que aumentan un diez por ciento las posibilidades de sufrir esta patología, sobre todo cuando se tiene un pariente de primer grado afectado (madre, hermana o hija), unos hábitos de vida poco saludables; también pueden potenciar la predisposición a sufrir un cáncer de mama a lo largo de la vida, el consumo de alcohol, la obesidad, entre otros factores. El

exceso de peso está relacionado con "un riesgo más alto de padecer esta patología". Sin embargo, no existe evidencia científica que relacione una dieta rica en grasas con los tumores mamarios. (19)

En un estudio venezolano, la edad promedio de menopausia en pacientes con cáncer de mama fue de 47.76 años y el promedio de edad de la menarquía en pacientes con cáncer de mama fue de 12.76 años. (39)

La edad promedio de ocurrencia del cáncer mamario es en general de 57 años. Tienen también importancia el área geográfica de residencia y el antecedente de hiperplasia intraductal o lobular con atipias. (40) En México el grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad. (41) La edad mediana de las mujeres mexicanas con cáncer de mama es de 51 años y 45.5% de todos los carcinomas de mama desarrollan antes que los pacientes lleguen a la edad de 50 años. Esto contrasta con las mujeres de los Estados Unidos, así como con las mujeres de los países europeos, donde la edad media de aparición es 63 años, y sólo una cuarta parte de los pacientes son menores de 50 años de edad, y tres cuartas partes son posmenopáusicas. Al igual que en México, en Venezuela y en Japón, casi la mitad de las mujeres con cáncer de mama son menores de 50 años de edad, y esto se asemeja a las tasas de muchos países latinoamericanos. (42)

La incidencia del cáncer de mama es muy rara antes de los 20 años, pero después de los 25 la probabilidad de desarrollar esta enfermedad crece consistentemente hasta alcanzar su máximo. Los factores endocrinos que se han ligado al desarrollo del cáncer son: la duración de la vida menstrual de la mujer, en especial la menarca, que es el inicio de la menstruación antes de los 12 años, el inicio temprano de la menopausia, la nuliparidad y el tener un hijo después de los 30 años de edad. (40, 43, 44)

La evidencia epidemiológica indica que los principales factores de riesgo asociados al cáncer de mama se vinculan a la mayor exposición a ciclos ovulatorios: esterilidad, nuliparidad y la lactancia escasa o nula. (7,10,45)

Las mujeres con menarquia tardía y menopausia artificial están asociadas con una menor incidencia de cáncer, mientras que las que menstruaron a edades inferiores a los 12 años y tuvieron menopausia natural tardía (después de los 50 años) están asociadas a un ligero incremento de riesgo al cáncer de mama. (7,10,45)

En los EUA, del 10 al 20% de las mujeres con cáncer de mama y con cáncer de ovario tienen una pariente en primer o segundo grado con esas enfermedades. Las mujeres cuyas madres o hermanas tuvieron cáncer de mama tienen de tres a cuatro veces más posibilidades de desarrollar dicha enfermedad. Este factor de riesgo es mayor si el cáncer de mama de la madre o hermana ocurrió antes de la menopausia o fue bilateral y en aquellas en donde la historia familiar se remonta a dos o más familiares de primer o segundo grado. Sin embargo, en el 75% de los casos de mujeres con cáncer de mama no tienen historia familiar de dicha enfermedad. Las mujeres que no han tenido hijos o que su primer embarazo completo fue después de los 35 años de edad tienen 1.5 veces de probabilidad de mayor incidencia de cáncer de mama que las que tuvieron varios partos antes de esa edad. Varios autores han descrito la evidencia de que la paridad y la lactancia tienen un efecto protector con respecto al cáncer de mama. Según López-Ríos y colaboradores, un estudio de casos y controles realizado en la Ciudad de México, también identificó dicho efecto. (7,10,45)

En México, según algunos autores, la evolución de la fecundidad tiende hacia un patrón en el que las mujeres tienen una descendencia final baja y la tasa global de fecundidad o descendencia final ha disminuido de manera diferencial de acuerdo con las categorías socioeconómicas y las regiones en el nivel nacional alrededor de la menopausia. (10)

Son muy raros los casos de cáncer de mama en las mujeres menores de 40 años, y son pocos en las menores de 30, aunque ha habido un incremento a estas edades en los últimos años. (10)

Los estrógenos exógenos, en especial los utilizados en la terapia de sustitución hormonal junto a la predisposición genética, constituyen los elementos de mayor peso en la aparición del cáncer de mama. (28,46)

El aborto durante el primer trimestre interrumpe artificialmente el proceso natural del desarrollo mamario, dejando la mama con un exceso de peligrosas células indiferenciadas que podrían convertirse en cancerosas. Esta es la razón por la cual se sospecha que el aborto sea un factor de alto riesgo del cáncer de mama. (47)

3.2.4 Receptores hormonales

Los receptores de hormonas son proteínas (ubicadas dentro y sobre las células mamarias) que reciben las señales hormonales que ordenan a las células multiplicarse. (48)

Aproximadamente dos de cada tres casos de cáncer de mama poseen receptores de hormonas positivos. (48)

Los tumores malignos de mama son positivos para receptores hormonales en un 60%, lo cual se relaciona con tumores mejor diferenciados y de menor agresividad relativa. (43)

El INCAN de México refiere que entre 50 y 70% de los pacientes con cáncer de mama, el tumor es hormonosensible. (41)

Son tres receptores importantes que pueden afectar a las células del cáncer de mama: receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y el oncogén HER2 /neu. (Factor Receptor Humano de Crecimiento Epidermal 2). Jensen detectó por primera vez receptores estrogénicos (RE) en tumores mamarios humanos. (49)

El receptor de estrógenos (RE) es una proteína de 65 kDa (kiloDaltons) que se puede encontrar expresada en un 75 % de los tumores de mama y actualmente se considera el mejor predictor de respuesta al tratamiento hormonal. Se ha descrito respuesta en un 60 % de los tumores con expresión de receptores de estrógenos y en un 10 % de los que carecen de ella. Pertenece a una superfamilia de receptores hormonales nucleares de otras hormonas esteroideas, hormonas tiroideas, vitamina D y ácido retinóico. (48)

El receptor de progesterona (RP) también es un receptor de la membrana nuclear y está en el citosol de ciertas células. Parece ejercer una influencia positiva en la producción del RE. (6)

Si el cáncer posee receptores de estrógeno, se denomina **receptor de estrógeno positivo** (o RE+), es decir que las células cancerosas, al igual que las células mamarias normales, pueden recibir señales del estrógeno que estimulan su multiplicación. Si el cáncer posee receptores de progesterona, se denomina **receptor de progesterona positivo (RP+)**, es decir, que las células cancerosas pueden recibir señales de la progesterona que estimulan su multiplicación. (6)

Los tumores RE + / RP + son los que mejor responden a terapia hormonal con una tasa de respuestas objetivas del 40 % en enfermedad metastásica, alcanzando estabilizaciones prolongadas. (6)

Los tumores RE + /RP - son menos sensibles a los SERM (reguladores selectivos del receptor de estrógenos). Los tumores RE - / RP+ suponen un 5 % del total de los carcinomas de mama y tienen una tasa de respuesta a manejo hormonal similar a los RE + / RP +. Los tumores RE - / RP - no se benefician de la terapia hormonal. (6)

El tratamiento hormonal puede actuar sobre tumores con expresión de RE de dos formas: a través de una acción directa sobre el receptor, o compitiendo por la unión al mismo con los estrógenos circulantes. (6)

Las normas prácticas para el cáncer de mama publicadas por la Red Nacional Compresiva del Cáncer, incluye a los RE y RP en las pautas generales para el tratamiento estándar y adyuvante del cáncer de mama. (49)

Desde 1980, se ha descrito que el oncogén HER-2/neu y su producto proteínico intervienen en el desarrollo del cáncer de mama y de sus metástasis. El gen HER-2/neu codifica un receptor para factores de crecimiento que se expresa en células epiteliales normales. Es una proteína, denominada p185, de 185 kDa de peso molecular, presente en la superficie celular con funciones en el crecimiento y proliferación celular. Se supone que cada célula tiene dos copias

del gen HER-2, pero por razones aún desconocidas, algunas células cancerosas poseen múltiples copias de dicho gen (amplificación genética) lo que se traduce en una sobre-expresión de la proteína HER-2 /neu. Existe una estrecha correlación entre los niveles circulantes de Her-2/neu, sobre-expresión de Her-2/neu, masa tumoral y activación del receptor de membrana. (50,51)

Niveles elevados de esta proteína en el dominio extracelular se encuentran en aproximadamente 18% de mujeres con cáncer de mama primario y en aproximadamente 43% de pacientes con tumor de mama metastásico. (52)

Los tumores que presentan la sobre-expresión de Her 2 neu son más agresivos, tienen un crecimiento más rápido, una mayor probabilidad de recurrencia post-tratamiento y pueden responder de manera diferente a las terapias habituales, por lo que generalmente los pacientes tienen un pobre pronóstico. El significado de la positividad para HER-2/neu tiene valor pronóstico, dado que se asocia con enfermedad más agresiva y valor predictivo porque permite la identificación de pacientes que pueden beneficiarse de Herceptina. (51)

Para el diagnóstico primario de HER-2/neu en tejido los métodos más comúnmente utilizados son: FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) para DNA, IHC (Inmunohistoquímica) para medir la expresión de la proteína p185 e Inmunoensayos (ELISA y Quimioluminiscencia Directa) para medir el dominio extracelular circulante en suero (Trastuzumab), droga específica anti-HER-2/neu, indicada para cánceres de mama metastásico. (49,51)

La inmunohistoquímica permite identificar la sobre-expresión de la proteína HER-2/neu en el tejido tumoral, utilizando anticuerpos específicos contra los receptores HER-2/neu. Se cuantifica mediante un score de 0 a 3, considerando 0 y 1 como negativo y 3 como positivo. Cuando se obtiene un score de 2, resulta apropiada una confirmación por el método FISH. (51) El método FISH es una medida de la amplificación del gen HER-2/neu y permite identificar cuántas copias del gen están presentes dentro de las células cancerosas. Si se detectan más de dos copias del gen, se considera que existe amplificación y el resultado es HER-2/neu positivo para dicha muestra. (51,53)

La utilidad de la determinación de los receptores hormonales en muestras de cáncer de mama reside en pronosticar la probabilidad de recurrencia,

supervivencia global de los pacientes y la selección de una terapia adyuvante antiestrogénica. (49,54)

La determinación de RE y el tratamiento adyuvante con tamoxifeno en mujeres con tumores RE+ es altamente beneficioso para las pacientes, con una sustancial reducción en el riesgo de recurrencia y de muerte. Sumado a este beneficio, la determinación de RE permite disminuir gastos a las instituciones médicas, fundamentalmente mediante la prevención de recurrencias. (54)

3.2.5 Clínica y diagnóstico

La realización del autoexamen mamario mensualmente, luego del período menstrual. Esto posibilitará la detección de cualquier irregularidad en los senos, como: hundimiento de la piel, eczema o enrojecimiento, pezón retraído, desviado o con distintos niveles, edema, protuberancias con o sin dolor o secreción por el pezón. (9)

Para el diagnóstico se utilizan: mamografía, ecografía mamaria, resonancia magnética. El diagnóstico de certeza del cáncer de mama requiere el examen histológico de una muestra del tejido mamario sospechoso. (55)

3.2.6 Diagnóstico diferencial

Fibroadenoma, enfermedad fibroquística de la mama, adenomas, mastitis. (44)

3.2.7 Clasificación histopatológica de cáncer de mama propuesta por la OMS (55, 56,57,58)

- I. Tumores Epiteliales
 - Benignos
 - Papiloma intraductal
 - Adenoma del pezón
 - Adenoma
 - Tubular
 - De la lactancia
 - Malignos
 - In situ

- Carcinoma intraductal
- Carcinoma lobulillar in situ
- Invasor
- Carcinoma ductal invasor
- Carcinoma ductal invasor con componentes intraductales predominantes.
- Carcinoma lobulillar invasor
- Carcinoma mucinoso (coloide)
- Carcinoma medular
- Carcinoma papilar
- Carcinoma tubular
- Carcinoma quístico adenoide
- Carcinoma secretorio (juvenil)
- Carcinoma apocrino
- Carcinoma con metaplasia
- Tipo escamoso
- Tipo de células fusiforme
- Tipo óseo o cartilaginoso
- Tipo mixto
- Otros
- Enfermedad de Paget del pezón
- II. Tumores epiteliales y tejido conectivo mixto
- Fibroadenoma
- Tumor filodes
- Carcinosarcoma
- III. Tumores diversos
- Tumores de tejido blando
- Tumores cutáneos
- Tumores de tejidos linfoides y hematopoyéticos
- IV. Tumores no clasificados
- V. Displasia mamaria / enfermedad fibroquistica
- VI. Lesiones similares a tumor
- Ectasia ductal
- Seudo tumor inflamatorio
- Hamartoma
- Ginecomastia

3.2.8 Estadificación del cáncer de mama (Véase cuadro No. 2)

Cuadro No. 2
Estadificación del cáncer de mama TNM (59,60)

Tumor primario	
TX	Tumor primario no puede evaluarse.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ o enfermedad de Paget del pezón sin tumor que le acompañe.
T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión.
T1 mi:	Tumor < 1 mm
T1a	Tumor >1 mm pero < 5mm
T1b	Tumor mayor de 5mm pero no más de 10 mm.
T1c	Tumor mayor de 10mm pero no más de 20mm.
T2	Tumor mayor de 20mm pero no mayor de 50mm.
T3	Tumor mayor de 50mm.
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica o cutánea.
T4a	Extensión a pared torácica.
T4b	Edema (incluyendo piel de naranja), ulceración de la piel del pecho o ganglios satélites de la piel limitados a la misma mama.
T4c	Ambos casos mencionados arriba (T4a y T4b).
T4d	Carcinoma Inflamatorio.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	No puede evaluarse los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis regionales de los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales Nivel I y II, móviles.
N2a	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales Nivel I y II, fijos o en conglomerado.
N2b	Metástasis a ganglios en mamaria interna ipsilaterales clínicamente evidente, sin evidencia de afección axilar.
N3a	Metástasis a ganglio linfático infraclavicular ipsilaterales.
N3b	Metástasis a ganglio de mamaria interna y axila ipsilateral.
N3c	Metástasis a ganglio supraclavicular ipsilateral
Metástasis distantes (M)	
MX	No se puede evaluar la presencia de metástasis distantes.
M0	No hay evidencia clínica ni radiológica de metástasis distante.
cM0	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis a distancia pero células tumorales detectados en sangre, medula ósea u otro tejido linfático a distancia no mayor de 2mm
M1	Presencia de metástasis distantes

Fuente: Clasificación TNM y (en español) estadificación del tumor y metástasis

3.2.9 Tratamiento para el cáncer de mama

3.2.9.1 Terapia hormonal

La historia de la hormonoterapia en cáncer de mama se remonta hasta hace algo más de un siglo, cuando el cirujano Sir George Beatson obtuvo una importante respuesta tras practicar una ooforectomía a una paciente diagnosticada de cáncer de mama avanzado. En 1973 Engelsman describió la presencia de receptores de estrógenos en tumores de mama. (6)

Inicialmente el tratamiento hormonal se encaminaba a la ablación de fuentes de estrógenos mediante cirugía o radioterapia. Se realizaron suprarrenalectomías e hipofisectomías, técnicas hoy en día obsoletas. Es poco frecuente, pero se continúan realizando ooforectomías y radioterapia ovárica con éste fin, ya que se trata de técnicas relativamente sencillas aunque irreversibles. La introducción de agentes farmacológicos permite un bloqueo reversible y eficaz de la función ovárica. (6)

El tratamiento hormonal, como parte de los tratamientos sistémicos en el manejo del cáncer de mama, tiene un papel establecido al demostrar incremento en la supervivencia y descenso en las recaídas. (61)

La terapia hormonal hace más lento o detiene el crecimiento de tumores sensibles a las hormonas ya que bloquea la capacidad del cuerpo para producir hormonas o que interfiere en la actividad hormonal. Los tumores que no son sensibles a las hormonas no reaccionan a la terapia hormonal. Entre un 50 y un 60% de los tumores de mama RH (+) responderá a la hormonoterapia. La hormonoterapia ha demostrado ser eficaz y tener un muy buen perfil de toxicidad en este escenario. Una vez iniciado, el tratamiento hormonal no se debe suspender a no ser que se objetive progresión de la enfermedad o aparezca toxicidad intolerable. (61)

La terapia hormonal para el cáncer de seno no es lo mismo que la terapia de reemplazo hormonal, en la cual se administran hormonas para reducir los síntomas de la menopausia. (62)

Los inhibidores de la aromatasa así como el nuevo antagonista de los receptores de estrógenos Fulvestrant han supuesto un importante avance en el tratamiento de esta enfermedad a la vez que han complicado la elección del tratamiento óptimo para cada paciente.(6)

El tratamiento hormonal puede actuar sobre tumores con expresión de RE de dos formas: a través de una acción directa sobre el receptor, o compitiendo por la unión al mismo con los estrógenos circulantes. (6)

Se han formulado varias estrategias para tratar el cáncer de mama sensible a las hormonas, entre las cuales se incluyen las siguientes: (6)

❖ **Bloqueo de la función de los ovarios:**

Los ovarios son la fuente principal de estrógeno en mujeres premenopáusicas, las concentraciones de estrógeno en estas mujeres puede reducirse al eliminar o suprimir la función de los ovarios, lo que se puede realizar de manera permanente por medio de ooforectomía o radiación o durante solo un tiempo por medio de tratamiento con fármacos llamados agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), los cuales se conocen también como agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH). Estos fármacos interfieren con las señales de la glándula pituitaria la cual estimula los ovarios para producir estrógeno. (6)

La supresión ovárica farmacológica, con análogos LHRH, con o sin tamoxifeno ha mostrado una eficacia equivalente a ciertos regímenes de quimioterapia en adyuvancia para estadios

precoces de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas con RE positivos, incluso con afectación ganglionar. (6)

El EBCTCG (Grupo de Ensayo Colaborativo de Cáncer Temprano) analizó 8.000 pacientes menores de 50 años con cáncer de mama con RE (+) o desconocido sometidas a ablación o supresión ovárica por cirugía, radioterapia o por medio del uso de agonistas LHRH. Tras un seguimiento de 8 años se evidenció un 17 % de reducción en recurrencias (HR 0,83) y un 13 % de reducción en la mortalidad por cáncer de mama (HR 0,87). No se evidenciaron diferencias entre ablación por cirugía o radioterapia y la supresión ovárica con análogos LHRH. El beneficio fue menor para pacientes que habían recibido quimioterapia previa. (6)

❖ **Bloqueo de la producción de estrógeno**

Los fármacos llamados inhibidores de aromatasa pueden usarse para bloquear la actividad de una enzima llamada aromatasa, la cual el cuerpo usa para producir estrógeno en los ovarios y en otros tejidos como la grasa, el hígado, el músculo o el folículo piloso, donde se encuentra la principal fuente de estrógenos tras la menopausia. Los inhibidores de aromatasa se usan principalmente en mujeres posmenopáusicas ya que los ovarios de mujeres posmenopáusicas producen demasiada aromatasa. Sin embargo, estos fármacos pueden usarse en mujeres premenopáusicas si se administran junto con un fármaco que suprime la función de los ovarios. (6,62)

Los datos de distintos estudios aleatorizados han aportado evidencia acerca de la superioridad de los inhibidores de la aromatasa frente a tamoxifeno como tratamiento adyuvante en estadios precoces de cáncer de mama hormonosensible en mujeres postmenopáusicas. (6)

Sin embargo las mujeres que ya no tienen sus periodos menstruales o las mujeres de cualquier edad que se sabe están menopáusicas y que presentan tumores positivos para receptores hormonales por lo general se benefician de terapia hormonal adyuvante con un inhibidor de la aromatasa (normalmente por 5 años) o con tamoxifeno por 2 a 5 años seguido de un inhibidor de aromatasa por 3 a 5 años más. Para las mujeres que no pueden recibir los inhibidores de aromatasa, una alternativa es tamoxifeno por 5 años. (35)

Ejemplos de inhibidores de aromatasa aprobados por la FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos o Agencia de Drogas y Alimentos) son el anastrozol (Arimidex) y el letrozol (Femara) los cuales desactivan temporalmente la aromatasa, y el exemestano (Aromasin), el cual desactiva la enzima en forma permanente. (62)

- **Bloqueo de los efectos del estrógeno:** Varios tipos de fármacos interfieren con la capacidad del estrógeno para estimular el crecimiento de las células de cáncer de mama: (62)

- **Moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM)**

Estos fármacos se unen a receptores de estrógeno, lo que impide que el estrógeno se una a ellos. Ejemplos de SERM aprobados por la FDA son el tamoxifeno (Nolvadex), el raloxifeno (Evista) y el toremifeno (Fareston). El tamoxifeno se ha usado por más de 30 años para tratar el cáncer de seno con receptor de hormonas positivo. (5)

Ya que los SERM se unen a los receptores de estrógeno, la mayoría de los SERM se comportan como antagonistas del estrógeno en algunos tejidos y como agonistas en otros tejidos. Por ejemplo, el tamoxifeno bloquea los efectos del

estrógeno en tejido de seno pero actúa como estrógeno en el útero y en los huesos. (5)

- **Otros fármacos antiestrógenos**, como el fulvestrant (Faslodex), trabajan en una forma algo diferente al bloquear los efectos del estrógeno. Como los SERM, el fulvestrant se adhiere al receptor de estrógeno y funciona como un antagonista del estrógeno, al contrario de los SERM, el fulvestrant no tiene efectos agonistas del estrógeno. (62)

Es un antiestrógeno puro. Además, cuando el fulvestrant se une al receptor de estrógeno, el receptor es puesto en el blanco para ser destruido. Otra área de interés son los nuevos blancos que interfieren con la carcinogénesis del cáncer de mama receptor hormonal negativo y que no pueden ser prevenibles con la intervención hormonal. (63)

Finalmente, un campo controversial y de activa investigación es el uso de los fitoestrógenos en la quimioprevención del cáncer. (63)

❖ **Formas en las que se utiliza terapia hormonal**

Existen tres formas principales en las que se usa la terapia hormonal para tratar el cáncer de seno sensible a las hormonas. Adyuvante, neoadyuvante y metastásico: (62)

• **Terapia adyuvante para cáncer de mama en estadio inicial:**

La terapia adyuvante es el tratamiento que se administra después del tratamiento principal (cirugía, en el caso de cáncer de seno en estadio inicial) para aumentar la posibilidad de curación. La investigación indica que las mujeres tratadas para cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo en estadio inicial se benefician al recibir al menos cinco años de terapia hormonal adyuvante. La terapia adyuvante puede

incluir radioterapia y alguna combinación de quimioterapia, de terapia hormonal y de terapia dirigida. (62)

El tamoxifeno ha sido aprobado por la FDA como tratamiento hormonal adyuvante de mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas (y hombres) con cáncer de seno con receptores de estrógeno en estadio inicial, y el anastrozol y el letrozol han sido aprobados para este uso en mujeres posmenopáusicas. (62)

El tratamiento hormonal adyuvante en tumores con expresión de RE en mujeres premenopáusicas es tamoxifeno con o sin ablación ovárica. Las mujeres postmenopáusicas deben recibir inhibidores de aromatasa, siendo opciones válidas anastrozol o letrozol. (6)

Es posible que algunas mujeres tomen un inhibidor de aromatasa cada día durante cinco años en lugar de tamoxifeno. Otras mujeres pueden recibir un tratamiento adicional con un inhibidor de aromatasa después de tomar tamoxifeno por cinco años. Finalmente, es posible que algunas mujeres cambien a un inhibidor de aromatasa después de tomar tamoxifeno por dos o tres años, por un total de cinco años o más de terapia hormonal. (62)

En adyuvancia o cuando el tratamiento es preventivo, cobran más relevancia las secuelas tardías del tratamiento, ya que la expectativa de vida en estas pacientes es prolongada. (6)

La decisión acerca del tipo y la duración de terapia adyuvante hormonal necesita hacerse de acuerdo a cada individuo. (6)

Según el protocolo de manejo de cáncer de mama del INCAN, se utiliza hormonoterapia adyuvante en las pacientes con receptores hormonales positivos, de la siguiente manera:

Pacientes con diagnóstico de carcinoma lobulillar in situ

Premenopausicas

- Ablación ovárica luego tamoxifeno vrs. Análogos GNRH junto con tamoxifeno
Posmenopáusicas
- Tamoxifeno vrs. Inhibidores de aromatasa por 5 años. (57)

▪ **Terapia neoadyuvante del cáncer de mama**

El uso de terapia hormonal para tratar el cáncer de mama antes de la cirugía (terapia neoadyuvante) se ha evaluado en estudios clínicos. El objetivo de la terapia neoadyuvante es reducir el tamaño de un tumor de seno para permitir que se haga cirugía conservadora de seno. Datos de estudios controlados aleatorizados han indicado que las terapias neoadyuvantes de hormonas, en particular, de inhibidores de aromatasa, pueden ser eficaces para reducir el tamaño de tumores de seno en mujeres posmenopáusicas. Los resultados en mujeres premenopáusicas son menos claros porque solo se han llevado a cabo hasta ahora unos pocos estudios pequeños que incluyeron a relativamente pocas mujeres premenopáusicas. (62)

El tiempo necesario para alcanzar la máxima respuesta y la calidad de la misma adquiere especial relevancia en tratamientos neoadyuvantes o preoperatorios(6)

▪ **Tratamiento de cáncer metastásico de seno:**

Varios tipos de terapia hormonal se han aprobado para tratar cáncer de seno sensible a las hormonas y que es metastásico.

Los estudios han indicado que el tamoxifeno es eficaz en el tratamiento de mujeres y hombres con cáncer metastásico de seno. (37)

❖ **Efectos secundarios de la terapia hormonal**

Los efectos secundarios de la terapia hormonal dependen en gran parte del fármaco específico o del tipo de tratamiento. Los beneficios y riesgos de tomar terapia hormonal se deberán considerar con cuidado para cada mujer. Los sudores nocturnos, rubicundez y la resequedad vaginal son los efectos secundarios comunes de la terapia hormonal. La terapia hormonal distorsiona el ciclo menstrual de mujeres premenopáusicas. (62)

3.2.9.2 Otras opciones terapéuticas

Dependiendo del estadio del cáncer, este se trata con cirugía, quimioterapia o radioterapia.

Para los cánceres de seno invasivos en etapa más temprana, si el tumor es lo suficientemente pequeño, la cirugía de conservación del seno a menudo es apropiada, aunque la mastectomía también es una opción. Si por el contrario, el tumor es muy grande, se necesitará una mastectomía, a menos que la quimioterapia (neoadyuvante) administrada antes de la cirugía pueda reducir bastante el tamaño del tumor para permitir una cirugía de conservación del seno. En cualquiera de los dos casos, será necesario examinar uno o más ganglios linfáticos axilares para saber si contienen cáncer. La radiación será necesaria para todas las pacientes que se han sometido a una cirugía de conservación del seno y para algunas que hayan tenido una mastectomía. La quimioterapia se recomienda para todas las mujeres con cáncer de seno invasivo cuyos tumores son receptores de hormona negativos, y para aquellas mujeres cuyos tumores son positivos para receptores de hormonales y podrían obtener un beneficio adicional al recibir quimioterapia junto con terapia hormonal, según la etapa y las características de sus tumores (permeación linfovascular, grado de diferenciación, estado ganglionar y tamaño del tumor). (64)

Las pacientes que tienen un riesgo mayor de recurrencia del cáncer más necesitan terapia adyuvante, se toman en cuenta los factores de predicción y de pronóstico para determinar qué pacientes se pueden beneficiar de tratamientos adyuvantes. Los factores de pronóstico ayudan a los médicos a evaluar la posibilidad de recurrencia de un tumor. Los factores de predicción ayudan a los médicos a calcular la probabilidad de que las células cancerosas reaccionen a un tratamiento en particular. (64)

Entre estos factores se encuentran: la edad, el estado menopáusico de una mujer, estadio del cáncer, grado, capacidad de proliferación del tumor, estado del receptor hormonal y estado del Her 2 neu, se usan para determinar el riesgo de recurrencia. (53,65)

3.2.9.3 Hormonoterapia versus quimioterapia

Aunque el tratamiento hormonal es de acción más lenta que la quimioterapia, sus efectos secundarios son menores y se considera que, conseguida la respuesta, ésta es más sostenida, con un mayor beneficio en supervivencia. Sin embargo, cuando se hace referencia a estadios avanzados, puede existir un sesgo de selección, ya que en esta situación se suelen alternar los dos tipos de tratamiento. En adyuvancia la hormonoterapia añade a la quimioterapia un beneficio en supervivencia cuando se trata de tumores con expresión de receptores de estrógenos. (6)

3.2.10 Prevención

Actualmente el "diagnóstico precoz supone la única manera que se tiene de poder luchar y disminuir la tasa de fallecimientos puesto que no existe una vacuna contra el cáncer". (19)

Las principales modalidades de prevención de cualquier tipo de cáncer requieren cambios en el estilo de vida, especialmente evitar el tabaco, tener una dieta balanceada baja en grasas y alta en fibras, moderar el consumo de alcohol, aumentar la actividad física y evitar el sobrepeso. (63)

Entre el manejo de portadores BCRA 1-2 se recomienda: Vigilancia, quimioprevención y cirugía profiláctica. (65)

Cirugía profiláctica: La mastectomía bilateral profiláctica sin linfadenectomía axilar (conservadora con reconstrucción inmediata es la técnica mas empleada) en mujeres con riesgo genético es capaz de reducir entre un 90-95% el riesgo de cáncer de mama. Hay que considerar que la salpingo-ooforectomía profiláctica también parece disminuir el riesgo de cáncer de mama hasta en un 50 % en mujeres portadoras, aunque permanece un 4% de riesgo de carcinoma peritoneal primario (se recomienda esta técnica en pacientes de 35-40 años con paridad satisfecha). (65)

Los programas de tamizaje en cáncer de mama comprenden la realización de una mastografía de base anual, exploración por la propia paciente una vez al mes en el séptimo día después del periodo menstrual y por el médico al menos una vez al año. (66)

Las mujeres en los países económicamente desfavorecidos tienen una menor incidencia de cáncer de mama, pero las tasas de supervivencia más pobres de la enfermedad en relación con las mujeres de los países ricos. La evidencia sugiere que la mortalidad por cáncer de mama se puede reducir si los recursos se aplican al problema de una manera sistemática. (22)

3.2.10.1 Quimioprevención

El uso de medicamentos para reducir el riesgo de cáncer en las personas saludables se llama quimioprevención. (67)

En 1936, Lacassagne sugirió que el cáncer mamario podría prevenirse desarrollando drogas que bloquearan la acción de los estrógenos a nivel mamario. Jensen descubrió luego el blanco biológico: el receptor de estrógenos y Lerner el primer antiestrógeno: MER25. (63)

Una droga debe reunir ciertos criterios para ser estudiada como quimiopreventiva.

- Debe ser una droga cuyo mecanismo de acción, farmacocinética y metabolismo sean conocidos y que estén ligados a los mecanismos de carcinogénesis que se tratan de inhibir.
- Debe ser una droga con evidencias preclínicas de interferencia en la iniciación y promoción de tumores o células malignas.
- Por último, debe presentar pocos efectos adversos para que se pueda mantener la toma a lo largo de varios años y así lograr el efecto deseado. Dentro de este marco, el tamoxifeno se presentó como una droga muy prometedora. (23)

La FDA ha aprobado el uso de tamoxifeno para la quimioprevención de cáncer de mama en mujeres previamente sanas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. (23,67)

A partir del meta-análisis publicado en 1992 sobre la hormonoterapia adyuvante en cáncer mamario en estadio temprano en base a tamoxifeno 20 mg/día por 5 años, en el cuál se observó una disminución del 39% en la incidencia de cáncer mamario contralateral, se planteó el eventual beneficio de su utilización con criterio quimiopreventivo. La actualización realizada en 1998 reporta una reducción del 47% en el diagnóstico de tumores primarios contralaterales confirmando la factibilidad de esta estrategia. (63)

Muchos estudios clínicos reportan que puede que el uso de tamoxifeno y raloxifeno reduzca el riesgo de cáncer de mama en las mujeres que ya se conoce que están en un mayor riesgo de padecer esta enfermedad. Otros estudios analizan medicamentos como los inhibidores de la aromatasa para determinar si pueden ayudar a reducir el riesgo. Además, se han estado estudiando hierbas y suplementos alimenticios para determinar si pudieran ayudar a reducir el riesgo. (35,37)

Un estudio clínico grande aleatorizado patrocinado por el NCI (Instituto Nacional de Cáncer) de EE.UU. llamado Estudio de Prevención de Cáncer de Seno indicó que el tamoxifeno, tomado durante 5 años,

redujo el riesgo de que se presentara cáncer invasor de seno en cerca de 50% en mujeres posmenopáusicas que tenían un riesgo mayor de padecer la enfermedad. (62) Como resultado de estos estudios, tanto el tamoxifeno como el raloxifeno han sido aprobados por la FDA para reducir el riesgo de padecer cáncer de seno en mujeres con alto riesgo de la enfermedad. El tamoxifeno está aprobado para usarse sin importar el estado menopáusico. El raloxifeno está aprobado para usarse solo en mujeres posmenopáusicas. (62)

3.2.10.2 Recomendaciones en quimioprevención

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de EE.UU. recomienda la indicación de quimioprevención basada en tamoxifeno a mujeres con alto riesgo de cáncer mamario a 5 años. Se recomienda quimioprevención a pacientes con antecedente personal reciente de cáncer invasor menor de 1 cm (incluso con receptores hormonales negativos) en las cuales consideran que es menor la probabilidad de recaída que la de desarrollar un segundo tumor; y aquellas con diagnóstico de cáncer invasor alrededor de los 40 años. (63)

La división canadiense en salud preventiva, la comisión canadiense de iniciativas en cáncer de mama, la Sociedad Americana de Oncología Clínica y la división servicios preventivos EE.UU. recomiendan que en la quimioprevención se incluyan mujeres de alto riesgo; destacando entre ellas las que tienen al menos dos antecedentes familiares de primer grado, o antecedente personal de Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS) y /o hiperplasia atípica. (63)

Sin embargo no se apoya la indicación de este tratamiento a mujeres con riesgo normal o bajo. De los trabajos publicados sobre quimioprevención en cáncer de mama hasta la actualidad el fármaco más estudiado es el tamoxifeno a partir de resultados obtenidos en su valoración como tratamiento adyuvante en estadios tempranos de carcinoma invasor. El tratamiento en base a tamoxifeno 20 mg/d por 5

años con criterio preventivo debe indicarse luego de una valoración individual e informada del índice beneficio/riesgo de la paciente. (63)

Todas las recomendaciones coinciden en la indicación de este tratamiento a pacientes con antecedente de CLIS, hiperplasia atípica o que tengan 2 o más familiares de primer grado con cáncer mamario. (63)

3.2.11 Seguimiento

Se sugiere durante el tratamiento un seguimiento clínico semestral con especial interés a signos y síntomas sugestivos de complicaciones tromboembólicas o carcinoma endometrial. (63)

Toda paciente que recibe tamoxifeno debe someterse a pruebas de receptores hormonales y exámenes pélvicos como ultrasonidos endovaginales de seguimiento y después de cualquier sangrado uterino anormal y reconocimiento médico. (68)

3.2.12 Perspectivas futuras

El desarrollo de la hormonoterapia debe centrarse en la optimización de su uso en las indicaciones establecidas y en definir su papel en aquellas en las que parecen potencialmente eficaces. (6)

Hasta la fecha las drogas más estudiadas han sido los Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (SERMs). (5,23) Hay mucha controversia e incertidumbre sobre el verdadero impacto en la mortalidad que pudiera tener este tipo de terapia preventiva. (23)

Sin duda alguna el estudio y el seguimiento de los ensayos clínicos nos permitirán dilucidar qué pacientes requieren una terapia preventiva del desarrollo de un tipo específico de cáncer, que se encuentra lejos de estar exenta de riesgos. Ante la creciente gama de agentes de hormonoterapia, se debería profundizar en el estudio del uso de tratamientos secuenciales, ya que la

modificación del mecanismo de acción al variar de fármaco permitiría prolongar la sensibilidad al tratamiento hormonal. (23)

Actualmente se están desarrollando nuevos agentes, como los antiprogéstágenos puros, como Onapristone, que ha demostrado una eficacia equiparable al tamoxifeno en primera línea en un pequeño estudio piloto, aunque se ha detenido su desarrollo por toxicidad hepática. (6)

3.3 Tamoxifeno

El aumento de la esperanza de vida ha convertido al cáncer de mama en una enfermedad cada vez más común, especialmente en los países desarrollados. Como consecuencia, se han llevado a cabo numerosos estudios en búsqueda de tratamientos más eficaces. La hormonoterapia, específicamente, el tamoxifeno, constituye uno de los pilares del tratamiento del cáncer de mama. (68)

En 1971 se introdujo en la práctica clínica el tamoxifeno.(6) Este fármaco ha demostrado ser eficaz, reduciendo las recurrencias y aumentando la supervivencia global. En estudios prospectivos extensos se ha demostrado que la ingestión de tamoxifeno aumenta la supervivencia sin cáncer. (35,68)

El tamoxifeno, es un derivado sintético, no esteroideo del trifeniletileno, tiene una vida media de 7 a 14 horas (estradiol 60 a 90 minutos), se administra por vía oral y es metabolizado por el hígado. Su acción principal es competir con el estradiol, que es el más potente de los estrógenos naturales, bloqueando la unión con su receptor. (69) La FDA aprobó el tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tienen un mayor riesgo de este cáncer y tienen 35 años o más. (67)

El complejo tamoxifeno-receptor se une al DNA nuclear ejerciendo su efecto genómico. Los efectos del tamoxifeno sobre la célula diana dependen de: 1) la concentración de los receptores; 2) la cantidad de receptores alfa y beta; 3) la presencia de coactivadores y/o correpresores; y 4) la modulación de los factores de crecimiento y otros factores que influyen sobre la fosforilización de las proteínas. En el cáncer de mama, la unión tamoxifeno-receptor no es productiva, ya que el tamoxifeno no es capaz de estimular la transcripción del gen, quedando el receptor ligado a un complejo inactivo. Por lo tanto, suprime el crecimiento de las células cancerosas (citostático) en lugar de causar la muerte a la célula (citotóxico), siendo éste el

fundamento principal para su uso prolongado como terapia en el cáncer de mama. (69)
El estrógeno es una hormona femenina que puede adelantar el crecimiento de las células cancerosas de la mama. El tamoxifeno bloquea el estrógeno al evitar que se adhiera a los receptores (moléculas que controlan la actividad celular) en las células del seno. Por esta razón, al tamoxifeno algunas veces se le llama antiestrógeno. Se le considera modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) y actúa como antagonista estrogénico en mama y como agonista en hueso, útero e hígado. (35,67)

Algunos cánceres de seno están clasificados como receptores de estrógeno (o sensibles a la hormona), lo cual significa que tienen una proteína a la cual se unirá el estrógeno. Estas células de cáncer de seno necesitan el estrógeno para crecer. El tamoxifeno trabaja en contra de los efectos del estrógeno sobre estas células. (70)

El tamoxifeno es ampliamente utilizado en el tratamiento endócrino en cáncer de mama temprano, está aprobado en más de 80 países. Se utiliza para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con un cáncer de mama invasivo, positivo por receptores hormonales; su eficacia ha quedado reafirmada tras los resultados publicados por el "Early Breast Trialists' Collaborative group" (EBTCG) en el que tras un meta-análisis con 194 estudios comparativos como tratamiento adyuvante, se ha objetivado una reducción del riesgo de muerte anual por carcinoma de mama en el 31% de las pacientes con receptores estrogénicos positivos que reciben tamoxifeno, independientemente de la edad de la paciente, del valor de los receptores hormonales o exposición previa a la quimioterapia. (46)

En mujeres premenopáusicas puede producir una elevación de los niveles de estradiol que competirían con él por ocupar el receptor de estrógenos; de ahí la justificación de asociar supresión o ablación ovárica a tamoxifeno. (6)

Hay estudios que indican que el tamoxifeno es efectivo sólo en el tratamiento de cánceres de seno que son receptores de estrógeno. Por lo tanto, se deberá determinar el estado de receptor hormonal del tumor antes de decidir sobre las opciones de tratamiento. (67)

Se realiza la cirugía para remoción total de cáncer en pacientes con receptor hormonal positivo y luego al administrar tamoxifeno se reduce la probabilidad de

recurrencia posteriormente y también reduce la probabilidad de que un nuevo cáncer se origine en la mama contralateral. (70)

3.3.1 Ventajas del tamoxifeno

Algunas de las ventajas observadas son una mejoría del perfil lipídico y un efecto protector sobre los huesos. (68)

En adyuvancia varios estudios han apoyado su uso. El estudio NATO (Organización del Estudio No Invasivo Adyuvante) randomizó a 1.285 mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama estadios I y II a recibir tamoxifeno o placebo. A 6 años había un incremento significativo en intervalo libre de enfermedad y supervivencia global. (68)

La última actualización del EBCTCG demuestra que tamoxifeno durante 5 años duplica el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global que si se administra durante 1 ó 2 años. A 15 años se aprecia una reducción de un tercio en las recurrencias y un 9 % en la mortalidad. (6)

El tratamiento adyuvante con tamoxifeno del cáncer mamario reduce sustancialmente el riesgo de recurrencias y de muerte en aquellas mujeres con tumores con alta concentración de receptores estrogénicos (RE). (54)

En la mayoría de mujeres premenopáusicas que toman tamoxifeno, los ovarios continúan funcionando normalmente y producen la misma cantidad o un poco más de estrógeno. Los beneficios del tamoxifeno como tratamiento para el cáncer de seno están firmemente establecidos y superan ampliamente los riesgos posibles. Pero debido a que también actúa como un estrógeno en algunos tejidos, el tamoxifeno puede aumentar la probabilidad de una mujer de padecer algunos problemas de salud poco frecuentes. (62,70)

3.3.2 Efectos adversos

El tamoxifeno ha demostrado ser un excelente quimiopreventivo, pero como efectos secundarios se destacan el cáncer de endometrio y el aumento del riesgo de trombosis. Entre otros efectos adversos encontramos: (69,71)

- Cataratas
- Apoplejía
- Hiperplasia endometrial
- Disminución de la masa ósea en mujeres premenopáusicas
- Cambios de humor
- Depresión
- Desinterés sexual
- Rubicundez
- Secreción vaginal
- Periodos menstruales irregulares
- Efectos similares a la menopausia (Dolores de cabeza, fatiga, náuseas, vómitos, sequedad vaginal o comezón, irritación de la piel alrededor de la vagina y ronchas en la piel) (71)

No todas las mujeres que toman tamoxifeno tienen estos síntomas. En hombres: dolor de cabeza, náuseas, vómitos, erupción de la piel, impotencia y disminución del interés sexual. (62)

El estudio NSABP P-1 (Proyecto nacional de cirugía adyuvante de mama y colon) randomizó a 13.388 mujeres con riesgo incrementado de cáncer de mama según los criterios de Gail a recibir tamoxifeno o placebo durante 5 años. A 7 años de seguimiento se apreciaba una reducción relativa del riesgo acumulado de cáncer de mama de un 43% y una reducción del número de tumores no invasivos del 37 %. Este beneficio no se apreciaba en tumores RH negativos. Sin embargo el riesgo de carcinoma de endometrio en mujeres mayores de 50 años aumentó unas 5 veces (principalmente en fases iniciales) y el de tromboembolismo pulmonar se duplicó. La incidencia de cataratas y cirugía de cataratas también se elevó significativamente en el grupo de tamoxifeno. (6,72)

Su efecto sobre el hígado es agonista, mediando una reducción de los valores séricos de colesterol total y LDL, con elevación de las concentraciones de triglicéridos, con aumento de algunos factores de la coagulación. y una marcada disminución de incidencia de cáncer en la mama contra lateral. (5)

A medida que la mujer envejece tiene más probabilidad de presentar cataratas (opacidad del cristalino del ojo). Se ha informado de algunos casos de otros problemas con los ojos, como cicatrices en la córnea o cambios en la retina. No se sabe que el tamoxifeno cause otros tipos de cáncer en los seres humanos, solamente el cáncer de endometrio. (62,70)

Se aconseja a las mujeres que toman tamoxifeno que eviten el embarazo porque los estudios realizados en animales indican que el uso del tamoxifeno durante el embarazo puede causar daños al feto. (70)

El tamoxifeno no causa menopausia precoz, aunque sí puede causar algunos síntomas que son semejantes a los que pueden presentarse durante la menopausia. (70)

En un estudio histeroscópico, histológico y citológico en España, se encontró un carcinoma endometrial en una paciente tratada con tamoxifeno desde hacía 5 años, lo que está en consonancia con la frecuencia esperada. (68)

El aumento del riesgo absoluto de muerte por cáncer de endometrio entre las mujeres que toman tamoxifeno durante 10 años en comparación con las que lo toman por 5 años es de 0,2 por ciento. (73)

En el estudio “Potencial oncogénico del tamoxifeno en endometrio de las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama” se diseñó para evaluar el potencial oncogénico de tamoxifeno a dosis bajas sobre el endometrio. Las pacientes con cáncer de mama que habían recibido terapia de tamoxifeno durante al menos 12 meses, 70 pacientes fueron entrevistados y 38 biopsias endometriales se obtuvieron. Siete (18%) tenían cambios hiperplásicos (hiperplasia simple e hiperplasia compleja con atipia). El siguiente estudio prospectivo se llevó a cabo: 11 pacientes después de la cirugía de mama y antes de la iniciación de la terapia tamoxifeno, una toma de muestras endometriales se obtuvo como un control y luego de 3 a 15 meses se encontró nuevos cambios hiperplásicos, se encontraron en 3/11 (27%) pacientes. (52)

3.3.2.1 Acciones del tamoxifeno sobre el aparato genital femenino

En el aparato genital femenino:

- **Miometrio:** Hay un aumento de la irrigación sanguínea miometrial lo que se traduce en un aumento del tamaño uterino, aumento de tamaño de los miomas, y estimulación de la adenomiosis. Estos cambios son independientes del crecimiento endometrial. (69)

- **Endometrio:** El endometrio, que es un tejido altamente sensible a los estrógenos, responde a la débil acción estrogénica propia del tamoxifeno, y por eso su uso constituye un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones proliferativas: pólipos, hiperplasia y cáncer. (74) El cambio más común es la atrofia, sin embargo se observa el desarrollo de pólipos, hiperplasia, adenocarcinoma y decidualización endometrial. El tamoxifeno produce engrosamiento endometrial, éste es un hecho ya comprobado por numerosos estudios. Las alteraciones sonográficas que demuestran este engrosamiento quedaron claramente demostradas con el estudio realizado por Love, que utilizó ultrasonografía seguida de histeroscopia en aquellas con grosor endometrial aumentado. Estudió 357 pacientes con cáncer de mama y tamoxifeno y 130 con cáncer de mama sin tamoxifeno. (69)
 - **Atrofia Quística:** corresponde al 46% aproximadamente, siendo así el cambio que más comúnmente produce el tamoxifeno al actuar sobre el endometrio. Esta atrofia consiste en acúmulos líquidos de localización subendometrial, bajo un endometrio de aspecto atrófico. Habitualmente en control ecográfico se aprecia como un endometrio engrosado que no tiene esa traducción durante la realización de la histeroscopia. (75)

 - **Pólipos endometriales:** corresponden a zonas de crecimiento endometrial compuestas de estroma, glándulas endometriales y vasos sanguíneos. Existe un incremento en la incidencia de pólipos endometriales en pacientes en tratamiento con tamoxifeno. (75)

El pólipo es una patología más frecuentemente asociada al uso del tamoxifeno (8%-36%). (76)

- **Hiperplasia endometrial:** Es desarrollada en el 8% de las pacientes que toman tamoxifeno. Al comportarse el tamoxifeno como un agonista estrogénico sobre el endometrio, esta acción mantenida sin una oposición progestagénica induce una proliferación del endometrio que varía desde una hiperplasia simple a hiperplasia atípica. (75) En un estudio realizado por Lahti y col. encontraron que el 1.96% de pacientes que tomaron tamoxifeno desarrolló hiperplasia endometrial. (77)

La incidencia de progresión a carcinoma invasivo de las hiperplasias endometriales complejas con atipias no tratadas se estima en un 25 – 30 %. Entre el 29 y el 40 % de las pacientes diagnosticadas de hiperplasia atípica se encuentra la coexistencia con adenocarcinoma endometrial en el estudio anatomopatológico de la histerectomía. (75)

En el estudio de Gal et al, 12 de 19 mujeres se sometieron a biopsia antes de iniciar el tratamiento con tamoxifeno y 11 biopsias repetidas, tres mujeres desarrollaron anomalías endometriales: hiperplasia sin atipia, hiperplasia compleja sin atipia e hiperplasia compleja con cambios atípicos. (52)

- **Cáncer endometrial:** Se ha apreciado un ligero incremento en la incidencia de cáncer endometrial en pacientes en tratamiento con tamoxifeno en torno a dos casos por cada 1000 mujeres. En el estudio NSABP se observó un riesgo de desarrollar cáncer de endometrio de 2,2 frente al placebo. (75)

Según el INCAN de México es importante considerar que el uso de tamoxifeno está relacionado con eventos adversos mayores tales como cáncer endometrial en 1% (41)

En una reciente revisión de la colaboración Cochrane, se refiere que la incidencia de cáncer de endometrio se duplica tras dos años de tratamiento y se cuadruplica tras 5 años de tratamiento. (78)

Fornander publicó un estudio basado en 1.846 pacientes que fueron randomizadas a tamoxifeno como terapia adyuvante, encontrando un aumento en el riesgo relativo de desarrollar cáncer de endometrio de 6,4, siendo el riesgo mayor después de 5 años de uso. (69)

En 6 estudios de cohorte y caso/control, se observó un riesgo relativo de 3 a 4 de casos observados versus esperado en el grupo de Tamoxifeno. El riesgo de desarrollar cáncer endometrial es directamente proporcional a la duración de su uso, así con un uso de 2 a 5 años el riesgo relativo fue de dos, y con el uso mayor a 5 años, el riesgo relativo fue de siete. (69)

Toda esta información en la literatura es lo que llevó al Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos a emitir una declaración oficial en que estimaba que el riesgo anual para desarrollar cáncer endometrial en mujeres en tratamiento con tamoxifeno a una dosis de 20 mg diarios era aproximadamente de 2/1000. No hay que olvidar, sin embargo, que las pacientes con cáncer de mama tienen de por sí un mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio aún sin tamoxifeno, así, considerando que la incidencia estimada de cáncer de endometrio en la población general es de 0,7/1.000, en las portadoras de cáncer de mama es de 1,1/1.000. (69)

En 1985 Killackey reportó por primera vez, la asociación entre uso de tamoxifeno y cáncer de endometrio, la asociación descrita oscila entre 0,6% y 15,2%. Según Juneman y col en el 2009, se realizó un consenso en que el tamoxifeno aumentaría 2-3 veces el riesgo de desarrollar cáncer endometrial en las pacientes posmenopáusicas. (76)

Se han descrito diversos factores relacionados a la aparición de efectos adversos:

a. Duración del tamoxifeno:

A mayor tiempo de uso, mayor riesgo. Jordan y Assikis vieron el doble de casos en pacientes que fueron tratadas por 2 años con

tamoxifeno. En trabajos a 5 años se vio aumento del riesgo durante todo el tiempo de uso. (68)

b. Dosis acumulativa:

Existe asociación entre mayor dosis y mayor riesgo, se ha descrito que 35 mg sería la dosis crítica, por lo que se ha establecido una dosis terapéutica para el cáncer, pero más segura para el endometrio que ha sido establecida en 20 mg. (68)

c. Malignidad:

Los cánceres endometriales en pacientes usuarias de tamoxifeno serían más avanzados y de peor pronóstico presentando tasas de mortalidad 33,3% vs 2,6% en las que no lo toman y una tasa de sobrevivida a 5 años de 40% vs 64%.(68)

En un estudio se encontraron 5 casos de cáncer de endometrio tras cáncer de mama. En 2 pacientes, el diagnóstico de cáncer de endometrio se realizó durante el primer año de uso de tamoxifeno (2 y 10 meses, respectivamente). (68)

- **Cérvico-vaginal:** En la mujer postmenopáusica estimula los cambios estrogénicos del tracto genital. Sin embargo, en la mujer premenopáusica, en presencia de niveles plasmáticos de estradiol más elevados, el tamoxifeno ejerce un efecto antiestrogénico. Aproximadamente un 20% de las usuarias refieren leucorrea, irritación y/o sequedad vaginal. (69)
- **Ovario:** En la mujer premenopáusica actúa como antagonista sobre el hipotálamo, aumentando la producción de FSH, estimulando la producción de gonadotropinas, aumentando la esteroidogénesis, por lo tanto estimulando la formación de quistes ováricos. Es frecuente observar ciclos irregulares. Sin embargo, en la mujer postmenopáusica el tamoxifeno suprime la producción de gonadotropinas hasta en un 50%, tiene escaso o nulo efecto sobre los niveles circulantes de estradiol pero también puede estimular el desarrollo de quistes. (69)

3.3.2.2 Hallazgos ultrasonográficos con el uso de tamoxifeno

El aumento del grosor endometrial diagnosticado por ecografía puede reflejar un aumento de la patología endometrial, así los resultados de 4 estudios que acumulan 236 pacientes tratadas entre 22 a 30 meses, demuestran que el 17% desarrolló pólipos, el 10% desarrolló hiperplasia y el 3% desarrolló cáncer endometrial. (69)

El grosor endometrial aumenta significativamente en los años de tratamiento; pasa de 7.84 mm de media el primer año a 16.67 mm el quinto año. (79)

En el estudio de Love, et al en 1999, la longitud de tiempo en el tamoxifeno de entre 5 y 191 meses (media, 66 meses), tuvo un grosor endometrial entre de 1 a 38 mm (media, 7,3 mm). Las mujeres tratadas con tamoxifeno tuvieron endometrio significativamente más grueso que lo que hicieron los controles. (80)

En el estudio de Franchi y et al, la población de estudio consistió en 163 mujeres, 46 con sangrado vaginal. La proporción de mujeres con hallazgos histológicos anormales fue mayor entre los que tenían espesor endometrial de 10 mm en comparación con aquellos con espesor endometrial de 9 mm o menos (60% frente a 6,1%, $P < 0,001$) y entre las mujeres que recibieron tamoxifeno durante más de 27 meses que los que recibieron durante menos tiempo (46% versus 16%, $P < 0,005$). La regresión logística mostró que el grosor endometrial mayor de 9 mm y sangrado vaginal fueron predictores independientes de los hallazgos anormales en la histeroscopia.(81)

Según Gelmon, en el estudio "Un paso adelante o un paso atrás con el tamoxifeno", los pacientes que recibieron tamoxifeno tuvieron un endometrio significativamente más gruesa en comparación con los grupos de control. Patología endometrial se observó en el 61% (23/38) de los casos y el grosor del endometrio de ≥ 10 mm fue siempre asociada con una lesión de endometrio. (82)

San Miguel, realizó ultrasonido pélvico a 18 (51%) pacientes y endovaginal a 17 pacientes (49%), de las cuales a 6 (35%) se les hizo sonohisterografía. Se encontró presencia de hiperplasia quística endometrial en 2 casos (33%) con un tiempo de uso de tamoxifeno de 1 y 2 años respectivamente y un caso con Pólipo endometrial (17%), con 5 meses de tomar tamoxifeno y que en la histeroscopia correspondió a pólipo endometrial confirmado por estudio de anatomía patológica. Este estudio permite demostrar las ventajas del Ultrasonido frente a otras modalidades de Radiología convencional, que tienen un lugar importante en el estudio del útero y que facilitan la mejor caracterización de las lesiones endometriales.(83)

Los datos sugieren una relación causal entre la medicación y la aparición de patología endometrial benigna. (84)

3.3.3 Duración de tratamiento

El tamoxifeno se toma una vez al día, con más frecuencia en forma de pastilla. También se conoce por los nombres de marca, Nolvadex y Soltamox. (67)

Un estudio clínico grande aleatorizado patrocinado por el NCI llamado Estudio de Prevención de Cáncer de Seno indicó que el tamoxifeno, tomado durante 5 años, redujo el riesgo de que se presentara cáncer invasor de seno en cerca de 50% en mujeres posmenopáusicas que tenían un riesgo mayor de padecer la enfermedad (62)

3.3.4 Prevención y control de las pacientes

En un estudio, Kedar sugirió que un grosor del endometrio por ecografía mayor o igual a 8mm a dosis de tamoxifeno de 20 mg/día tienen un valor predictivo del 100% para hiperplasia o existencia de pólipos. (69,75)

Las recomendaciones del Colegio americano de Ginecólogos (ACOG) incluyen:

- Las pacientes deben someterse a una revisión anual.

- Advertir a las pacientes de posibles problemas endometriales con el tratamiento.
- Se ha de estudiar cualquier síntoma relevante.
- No existe método de cribado específico.
- Si aparece hiperplasia atípica suspender el tratamiento con tamoxifeno y si se ha de seguir con el tratamiento, plantear a la paciente la posibilidad de una histerectomía.
- Las pacientes con pólipos previos al tratamiento con tamoxifeno tienen alto riesgo de hiperplasia.
- En las pacientes en las que se ha resecado un pólipo previo al tratamiento, el riesgo de desarrollar hiperplasia es 18 veces mayor que las que no lo tenían. (75)

Como regla general, antes de iniciar tratamiento con tamoxifeno es aconsejable la realización de una ecografía +biopsia endometrial y ante la existencia de patología realizar una histeroscopia. (69,75)

Pese a las recomendaciones del ACOG, se sugiere que toda paciente con cáncer de mama debe ser considerada de alto riesgo para contraer cáncer de ovario, por lo tanto se podría beneficiar de una ecografía anual para este propósito lo cual nos brinda la posibilidad de evaluar el endometrio. (69)

3.4 Hiperplasia endometrial

La hiperplasia endometrial (HE) es un crecimiento excesivo del endometrio que se da por un estímulo mantenido de estrógenos endógenos y/o exógenos que no son contrarrestados por la acción de la progesterona y es una de las causas de sangrado uterino anormal en pacientes en edad reproductiva y en el período posmenopáusico (85,86)

Según el Instituto Valenciano de Oncología el 53% de los casos de hiperplasia atípica corresponden a carcinoma tras la histerectomía, especialmente en pacientes mayores de 60 años. (87)

3.4.1 Factores de riesgo

Existen factores descritos en el aumento de lesiones precursoras de endometrio, al igual que del adenocarcinoma endometrial entre ellas: La terapia

de reemplazo hormonal es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hiperplasia endometrial. (88)

Y que por tanto actúan como factores de riesgo para la hiperplasia endometrial:

• **Estrógenos endógenos:**

- Tumores ováricos productores de estrógenos.
- Obesidad y Diabetes mellitus (aumentan la aromatización). (89)

• **Estrógenos exógenos:**

- Tratamiento hormonal sustitutivo (THS): Se ha demostrado la relación entre Hiperplasia endometrial - adenocarcinoma de endometrio y el THS con estrógenos en pacientes postmenopáusicas, sin embargo en terapias combinadas con estrógenos y gestágenos no se ha demostrado ese incremento. Por tanto el THS para la mujer menopáusica con útero debe incluir un gestágeno como protección de los efectos de los estrógenos sobre el endometrio.(89)

- Administración de estrógenos durante largo tiempo sin gestágenos (Anticonceptivos orales combinados (AOC) con pauta larga de estrógenos y corta de progestágenos). (89)

• **Otros factores de riesgo:**

- Edad avanzada.
- Tamoxifeno: Las mujeres que lo toman en el tratamiento o prevención del cáncer de mama tienen mayor incidencia de hiperplasia polipoide e incluso de 3 a 6 veces mayor incidencia de cáncer de endometrio, especialmente cuando el tratamiento se prolonga más de 5 años. (89)
- Irregularidad menstrual crónica (debida a anovulación, obesidad, diabetes, ovarios poliquísticos, etc.), tumores productores de estrógenos, hiperplasia adrenocortical, mal diseño de la terapia de reemplazo estrogénica en pacientes menopáusicas, etc. (89)

Durante tres años de tratamiento estrogénico continuado, el 62% de las mujeres desarrollan una hiperplasia frente a sólo el 2% de las que se les administra placebo. (90)

Unfer y cols. reportan un leve aumento de la incidencia de hiperplasia endometrial en pacientes con terapia hormonal con fitoestrógenos. (91)

La hiperplasia atípica simple se transforma en cáncer en aproximadamente 8% de los casos si no es tratada. La hiperplasia atípica compleja tiene un riesgo de transformarse en cáncer si no es tratada en hasta un 29% de los casos. Por esta razón, la hiperplasia atípica compleja usualmente se trata. (92)

El tiempo medio de progresión de una hiperplasia sin atipia a carcinoma es alrededor de 10 años, mientras que la hiperplasia atípica sólo precisa de una media de 4 años para progresar a carcinoma clínicamente evidente. (89)

3.4.2 Clasificación

Según el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen 4 categorías diagnósticas de hiperplasia endometrial: hiperplasia simple, hiperplasia compleja, hiperplasia atípica simple e hiperplasia atípica compleja. (85)

La clasificación propuesta por Kurman (En la actualidad la más aceptada) divide la hiperplasia endometrial en:

- Hiperplasia simple.
- Hiperplasia compleja (adenomatosa).
- Hiperplasia atípica simple.
- Hiperplasia atípica compleja (adenomatosa con atipia). (93)

3.4.2.1 Hiperplasia simple es la más frecuente, (también conocida como hiperplasia quística o leve) es una lesión proliferativa que se caracteriza por cambios arquitectónicos en las glándulas de diversos tamaños, con mínimos cambios en la complejidad y densidad glandular y abundante estroma entre las mismas. El epitelio superficial es pseudoestratificado con ocasionales figuras mitóticas y ausencia de atipia nuclear. (94)

3.4.2.2 Hiperplasia compleja también una lesión proliferativa, en la cual se exhibe un incremento en el número y tamaño de las glándulas endometriales, que lucen apiñadas de forma irregular y con mínimo estroma interpuesto adoptando una morfología característica conocida como patrón de "espalda contra espalda". (94)

3.4.2.3 Hiperplasia atípica es poco frecuente, habitualmente se presenta como hiperplasia compleja con atipias citológicas, a veces también es mixta con áreas quísticas, presenta un epitelio pseudoestratificado con numerosas mitosis, desorden epitelial con núcleos irregulares, se pierde la polaridad epitelial, se ven numerosas glándulas con escaso estroma, a veces glándulas sin estroma (back to back). Este tipo de hiperplasia puede ser maligna hasta en un 30 % de los casos. (85) Lesiones precursoras de hiperplasia compleja con atipia se asocian con un carcinoma de endometrio en más de 40% de los casos. (24)

La hiperplasia endometrial atípica se caracteriza por un crecimiento anormal de las glándulas endometriales con atipia nuclear. Los diagnósticos de hiperplasia atípica y adenocarcinoma bien diferenciado implican significados bien distintos para el clínico y la paciente, aunque las diferencias morfológicas pueden ser sutiles. (85)

Se pueden encontrar diferentes tipos de hiperplasia en una misma paciente, siendo el diagnóstico diferencial a veces muy difícil. La diferencia entre el endometrio proliferativo persistente y la hiperplasia simple en ocasiones sólo depende de la subjetividad del patólogo; igualmente, la distinción entre la hiperplasia atípica compleja y el adenocarcinoma bien diferenciado puede resultar muy difícil tanto desde el punto de vista morfológico, ultraestructural, bioquímico, inmunohistoquímico y citodinámico. (89)

3.4.3 Diagnóstico

3.4.3.1 Métodos diagnóstico para sospecha de hiperplasia

- Clínica: sangrado uterino anómalo (hipermenorrea, metrorragia).
- Histeroscopia: visualización directa de la lesión y biopsia dirigida.

Se puede decir que la biopsia es innecesaria cuando el espesor endometrial es menor de 5 mm, y que ha de practicarse cuando el espesor endometrial es mayor de 12 mm aún cuando la sospecha clínica de enfermedad sea baja. (89)

- Ecografía vaginal: permite medir la línea endometrial (LE) estableciendo una conducta en función del grosor de dicha línea. Es conveniente realizarla en la primera mitad del ciclo, después de la menstruación. (89)

La ecografía vaginal (ETV) posee alta sensibilidad (92-96%) pero baja especificidad (61-88%). (78)

- Citología cervical: La presencia en la citología cervico-vaginal de células endometriales atípicas, se asocia a hiperplasia, adenocarcinoma u otras lesiones endometriales. (89)

3.4.3.2 Métodos diagnósticos directos

El diagnóstico de hiperplasia endometrioide es histopatológico.

- Microlegrado por aspiración. Con las distintas cánulas de Novak, Cornier, Ginaspir, etc.
- Legrado fraccionado. Es el mejor método diagnóstico.
- Histeroscopia con biopsia dirigida. (89)

3.4.4 Tratamiento

El tratamiento de la hiperplasia endometrial (HE) debe hacerse de forma individualizada, teniendo en cuenta tanto factores clínicos como histológicos.

Se ha de tener en cuenta:

- Edad de la paciente.
- Tipo histológico de la hiperplasia.
- Deseos reproductivos
- Existencia de patología asociada, ya sea genital o general, que pueda influir en la elección de uno u otro tratamiento.
- Posibilidad de hacer un seguimiento de la paciente. La HE sin atipias se tratará médicamente, y la HEA (Hiperplasia endometrial atípica) mediante la histerectomía, aunque habrá algunas excepciones, como es el caso de mujeres con deseos reproductivos o aquellas en las que el tratamiento quirúrgico está contraindicado. (89)

3.5 Cáncer endometrial

El cáncer endometrial o tumor maligno del cuerpo del útero corresponde a la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIE: 10 C54.

Es una neoplasia glandular maligna que se origina en el endometrio, parece estar relacionado con una estimulación estrogénica crónica del endometrio no contrabalanceado, por una fuente de estrógenos endógenos o exógenos. Por tratarse de tejido glandular la estirpe histológica es adenocarcinoma. (95)

3.5.1 Epidemiología

El CE (Cáncer Endometrial) es uno de los cánceres más frecuentes en la mujer, si bien hay diferencias geográficas y raciales, dándose las más altas incidencias en Estados Unidos y Canadá y las más bajas en China e India. (87)

Su incidencia en el mundo occidental es de 17 casos/100.000 habitantes/año, siendo su mortalidad aproximada de 7/100.000/año. La mayoría de los casos se diagnostican en mujeres post menopáusicas, entre 55-65 años; solo el 25% de los mismos se presentan en mujeres premenopáusicas y el 5% en mujeres menores de 40 años. (87)

Concretamente en E.E.U.U. es la neoplasia ginecológica con 40,100 casos y 7,470 defunciones, representando el 6% de todos los cánceres en la mujer. (96)

Su incidencia es casi seis veces mayor en países desarrollados que en los no desarrollados. (95)

Según el primer consenso mexicano de cáncer de endometrio en el 2010 el pronóstico en etapas tempranas es favorable con tasas de supervivencia de 80%, las pacientes con enfermedades de alto riesgo y etapas avanzadas tiene una supervivencia de 50% a los 5 años. (95)

3.5.2 Factores de riesgo

El cáncer de endometrio se ha asociado con numerosos factores de riesgo, fundamentalmente en el estrógeno-dependiente, entre los que están: (87)

- Historia de terapia hormonal estrogénica sustitutiva sin oposición progestacional.
- Tratamiento con tamoxifeno.
- Hiperplasia endometrial.
- Edad de menarquía temprana. (97)
- Menopausia tardía (>50 años). (98)
- Nuliparidad.
- Anovulación crónica.
- Infertilidad o indicación terapéutica a inductores de ovulación.
- Obesidad.
- Dieta rica en grasa animal.
- Trastornos metabólicos que asocian obesidad.
- La diabetes e hipertensión.
- Enfermedades ováricas (tumores de las células de la granulosa-teca).
- Cáncer de mama y ovario.
- Cáncer de colon hereditario.
- Radioterapia pélvica.

Lesiones precursoras de hiperplasia compleja con atipia se asocian con un carcinoma de endometrio en más de 40% de los casos. (92)

Hay pocos trabajos que hablen del factor hereditario de CE, pero si se sabe que, el hecho de haber padecido cáncer colorrectal hereditario no polipoideo, es un factor de riesgo para padecer CE. (87)

3.5.3 Clasificación

El cáncer endometrial se clasifica en: tipo I y el tipo II. (95)

3.5.3.1 Tipo I

Son neoplasias endometriales estrógeno-dependientes (tanto referente a estrógenos exógenos como endógenos), se desarrollan a través de una secuencia hiperplasia-carcinoma. Suponen el 75-85% de los casos. Se presenta entre 55 y 65 años, el 90% son de subtipo endometriode; el resto son de subtipo mucinoso y secretor. Este tipo de cáncer tiene receptores hormonales positivos (RH+).

Son bien o moderadamente diferenciados, invasión superficial y en general, están asociados a un mejor pronóstico. (87,95,99)

Desde el punto de vista histológico, merece destacar la hiperplasia endometrial como precursor incuestionable de CE; La tasa de progresión comunicada por la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) es de 8% para la hiperplasia sin atipias y del 29% para la hiperplasia atípica. (87)

Las mujeres con este tipo de cáncer frecuentemente son obesas, diabéticas, nulíparas, hipertensas o tienen una menopausia tardía. (87)

La obesidad es un factor independiente de riesgo y en Europa Occidental, está asociada aproximadamente con el 40% de los cánceres endometriales. (87)

3.5.3.2 Tipo II

Es estrógeno independiente y se desarrolla sin relación con la hiperplasia de endometrio es histológicamente indiferenciado y puede conllevar a enfermedad extrauterina. (95)

Se relaciona con escasa supervivencia; representa el 15-25% de todos los cánceres de endometrio. Invade el espacio vascular y linfático y presenta una Fase Síntesis (Fase S) del ciclo celular muy alta; hasta el 36% presenta ganglios positivos sin tener invasión al miometrio y el 50% presentan afección ganglionar con invasión mínima de esta zona, sin embargo este tipo también está asociado a invasión miometrial profunda. (87,95,99)

No están relacionados con hiperestrogenismo exógeno o endógeno. La duración de los síntomas es corta, tiene receptores hormonales (-) y por lo general es de mal pronóstico (87,95,99)

3.5.4 Patología

Al igual que en otros tumores, se considera que se puede evolucionar de una hiperplasia (antes hiperplasia simple e hiperplasia compleja) con un riesgo

para cáncer menor al 2%, a una neoplasia intraepitelial de endometrio de bajo y alto grado (antes hiperplasia con atipias) con un riesgo del 23% al 30% de presentar cáncer de endometrio en los próximos 5 años. (99)

Hay diferentes tipos celulares, el tipo histológico más frecuente del cáncer endometrial es el adenocarcinoma endometriode, que constituye el 80% de los carcinomas endometriales, el seroso se reporta en un 5-10%, y el de células claras del 1-5%. (95)

El tiempo medio de evolución de una hiperplasia atípica a carcinoma se ha establecido en unos 10 años, mientras que si existen atipias se estima que la progresión se produce en unos 4 años. La presencia de atipias es la clave para la progresión a carcinoma. (100)

3.5.4.1 Clasificación de la neoplasia epitelial endometrial (Véase cuadro No. 3)

Endometriode es el tipo histológico más frecuente. (87)

3.5.5 Clínica

El cáncer de endometrio es una neoplasia que produce síntomas aun en sus estadios más precoces; la mayoría de las mujeres tiene uno o más episodios de sangrado uterino anormal y regularmente son pacientes mayores de 50 años, por lo que sería un sangrado postmenopáusico, en un 80-90% de los casos. Cuando se trata de estadios más avanzados, puede dar cualquier síntoma relacionado con los sitios de metástasis. (87)

Del 1-5% de las pacientes pueden ser asintomáticas en el momento del diagnóstico. (87)

De todas las pacientes con sangrado posmenopáusico, el 15% tiene cáncer de endometrio, si es en la quinta década es el 9% y si es en la séptima, el número se eleva a 28%. (101)

Deberá sospecharse cáncer de endometrio en mujeres con las siguientes consideraciones clínicas:

- Sangrado uterino anormal en pacientes con factores de riesgo.

Cuadro No. 3
Clasificación Anatomopatológico de la neoplasia epitelial endometrial

Precursores
VIA 1: Neoplasia Endometrial Intraepitelial (EIN).
VÍA II: Carcinoma Intraepitelial seroso de Endometrio (serous EIC)/ displasia glandular endometrial.
Tipos comunes
Adenocarcinoma endometrioide
Carcinoma endometrioide puro
Con diferenciación escamosa
Con diferenciación mucinosa
Con diferenciación ciliada (tubárica)
Con diferenciación secretora
Con diferenciación escamo – transicional
Carcinoma vellosa-glandular.
Carcinoma seroso papilar uterino
Confinado a la superficie mucosa (carcinoma Intraepitelial seroso de endometrio)
Invasor
Carcinoma mixto seroso y endometrioide
Carcinoma de células claras
Carcinosarcoma
Variedades raras
Condiloma
Carcinoma epidermoide (incluyendo el carcinoma verrucoso)
Carcinoma de células pequeñas
Carcinoma de células gigantes
Coriocarcinoma no gestacional
Tumores metastásicos
Carcinoma de cérvix
Carcinoma de mama
Carcinoma gastrointestinal

Fuente: Guía clínica del adenocarcinoma del endometrio

- Sangrado uterino anormal con antecedente de terapia estrogénica sin oposición, hormonoterapia con tamoxifeno.
- Cualquier sangrado uterino en la postmenopausia.
- Dolor pélvico, piometra, leucorrea y hematómetra.
- Sin embargo la mayor parte de las mujeres que padecen un CE, presentan alteraciones menstruales en la etapa premenopáusica, y fundamentalmente metrorragia postmenopáusica. (95)

3.5.6 Diagnóstico

3.5.6.1 Ultrasonido endovaginal

La ecografía endovaginal es un método de exploración complementaria a realizar en el estudio de una hemorragia uterina anormal (pre o postmenopáusica), debido a su alta fiabilidad para detectar engrosamientos significativos del endometrio, así como a su capacidad para analizar las características del contenido de la cavidad endometrial. El todo a valorar es el espesor endometrial y el punto de corte se sitúa en 5mm según algunos autores y entre 4 y 6 mm según otros. (87) La ecografía vaginal (ETV) posee alta sensibilidad (92-96%) pero baja especificidad (61-88%). Estableciendo un valor de 4 mm como límite de grosor endometrial en la posmenopausia, la ETV presenta una sensibilidad de 96,3 y una especificidad de 78,6 para detectar una lesión endometrial, en endometrios entre 4 y 10 mm de espesor, puede encontrarse hasta un 6% de adenocarcinomas. Cuando el grosor en pre menopáusicas esta entre 11 y 15 mm, la probabilidad asciende a un 31%, entre 16 y 20 mm al 48%; y por encima de 20 mm al 70%. (78)

Los criterios ecográficos de malignidad en el CE

- Engrosamiento ecogénico.
- Bordes imprecisos, irregulares, sin plano nítido de separación con el miometrio profundo.
- Contenido heterogéneo, por hemorragia y necrosis intratumoral.

- En casos más avanzados existe invasión al miometrio: el endometrio ecogénico se introduce en el miometrio, más hipoecoico, a modo de digitaciones irregulares.
- Extensión al cérvix: aumento de espesor del canal endocervical ocupado por material ecogénico e irregular.
- Masa polipoidea irregular rodeada de líquido que puede mostrar en parte un componente “sólido” por sangre.
- Con Doppler se observa aumento de vasos en endometrio y miometrio, arteriales y venosos, generalmente. (87)

En casos seleccionados (virginidad, estenosis vaginal) o cuando la ecografía endovaginal no es concluyente se puede recurrir a la resonancia magnética (RM). (87)

3.5.6.2 Diagnóstico histológico

El diagnóstico definitivo se realiza a través del estudio histopatológico de la biopsia endometrial, la cual puede realizarse por diversos métodos:

- Biopsia endometrial ambulatoria: (Cánula de Pipelle, Pipette etc. o la tradicional cánula de Novak) considerada el primer procedimiento diagnóstico en el estudio de metrorragia. Se puede realizar biopsia dirigida por ultrasonido, lo cual permite una orientación de la zona a biopsiar. La sensibilidad para detectar CE varía entre el 67-96%. Ante una biopsia endometrial negativa obtenida con alguno de estos métodos, es obligatorio realizar histeroscopia y nueva biopsia dirigida. (87) Se ha estimado que la tasa de detección del cáncer de endometrio utilizando la Cánula de Cornier es de un 99 % en postmenopáusicas y de un 91 % en premenopáusicas. (78)
- Si el examen ginecológico no es satisfactorio (por obesidad, etc.) la ultrasonografía nos permite evaluar si hay patología anexial concomitante. El método tradicional sigue siendo el mejor: el legrado diagnóstico fraccionado. Es decir la toma de una muestra de curetaje del endocérvix inicial, antes de dilatar el canal endocervical. (102)

- **Legrado uterino fraccionado:** (Endometrial y endocervical)
Tradicionalmente y durante muchos años fue el estándar para el diagnóstico del CE, gozando además de cierto protagonismo, ya que en la antigua clasificación de la FIGO de 1971. Algunos estudios demostraron que se trataba de un procedimiento poco preciso. (102)
- **Histeroscopia:** Es el procedimiento que más ha contribuido al abandono del legrado uterino en el estudio de la patología endometrial. Su uso se ha generalizado en los últimos años gracias a sus ventajas
Procedimiento ambulatorio, ejecución relativamente sencilla, excelente visualización de la cavidad uterina con magnificación de la imagen al incorporar una videocámara y buena tolerancia. (87)

La prueba de Papanicolaou no resulta confiable para la detección selectiva del cáncer de endometrio, aunque cuando es positiva, se correlaciona con enfermedad de alto riesgo (tumor de alto grado e invasión profunda del miometrio) y con riesgo elevado de enfermedad ganglionar. (99)

Sin embargo, hay que dejar bien claro que no existe un medio de chequeo apropiado en población sana y asintomática. (87)

3.5.7 Diagnóstico diferencial

Se debe hacer con cualquier entidad que cause sangrado uterino anormal. Tratándose del sangrado posmenopáusico, debemos recordar que en México todavía su principal causa es el cáncer cérvicouterino, al igual que en Guatemala, por lo que habrá de descartarlo en primera instancia. (99)

3.5.8 Estadificación (Véase cuadro No. 4)

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) han designado la estadificación para definir el cáncer de endometrio, El sistema FIGO es el que se usa con mayor frecuencia.

Los carcinosarcomas se deben estadificar como carcinoma. A su vez, los estadios FIGO se subdividen según el grado histológico del tumor, por ejemplo, estadio IC G2.

Para la Estadificación se utiliza la información obtenida de la cirugía protocolizada que incluye una citología peritoneal, biopsias peritoneales y de epiplón, histerectomía, salpingo-ooforectomía bilateral, y disección de ganglios pélvicos y paraaórticos. La clasificación por grados, se basa el grado de diferenciación celular. (99) Aproximadamente 72% de los cánceres del endometrio son el estadio I, 12% en estadio II, 13% en estadio III y el 3% en estadio IV. (103)

**Cuadro No. 4
Estadificación del cáncer de endometrio 2013**

Estadio	
I ^b	El tumor se encuentra confinado al corpus uteri.
IA ^b	Ninguna o menos de la mitad de invasión al miometrio.
IB ^b	La invasión es igual o mayor que la mitad del miometrio.
II ^b	El tumor invade el estroma del cuello uterino pero no se extiende más allá del útero. ^c
III ^b	Diseminación local o regional del tumor.
IIIA ^b	El tumor invade la serosa del corpus uteri o adnexae. ^d
IIIB ^b	Compromiso vaginal o del parametrio. ^d
IIIC ^b	Metástasis a ganglios linfáticos de la pelvis o paraaórticos. ^d
IIIC1 ^b	Nódulos pélvicos positivos.
IIIC2 ^b	Ganglios linfáticos paraaórticos positivos con ganglios linfáticos pélvicos positivos o sin estos.
IV ^b	El tumor invade la vejiga o la mucosa intestinal o hay metástasis a distancia.
IVA ^b	El tumor invade la vejiga o la mucosa intestinal.
IVB ^b	Metástasis a distancia, incluyendo metástasis intraabdominal o ganglios linfáticos inguinales.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer

^aAdaptación del FIGO Committee on Gynecologic Oncology.

^bYa sea G1, G2, o G3 (G = grado).

^cEl compromiso glandular endouterino siempre se debe considerar como estadio I y no como estadio II.

^dEl informe sobre la citología positiva debe hacerse por separado sin cambiar el estadio.

3.5.8.1 Reglas relacionadas a la Estadificación

Algunas pacientes no se podrán clasificar quirúrgicamente y se trataran con radioterapia, en tal caso, se deberá aplicar la clasificación de la FIGO de 1971, pero se debe aclarar que se hizo por medio de ese sistema. Idealmente se deben medir lo ancho del miometrio, junto con lo ancho de la invasión del tumor (Véase cuadro No. 6). (99)

3.5.9 Tratamiento cáncer endometrial

Las pacientes con cáncer de endometrio se dividen en tres grupos según el riesgo de recurrencia de acuerdo a la etapa clínica, factores pronóstico y con fines de tratamiento y seguimiento adecuado en: Bajo, intermedio, alto riesgo. (95) Las modalidades terapéuticas son: Cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia (manejo conservador en mujeres con deseo de la fertilidad menores de 40 años y valorando los demás factores). (95)

El abordaje inicial de tratamiento es la histerectomía extrafascial. Debiéndose hacer la cirugía protocolizada para estadificar adecuadamente a las pacientes. El abordaje puede hacerse por vía abdominal y últimamente se ha incluido la vía laparoscópica, ésta última con las ventajas de una pronta recuperación, menor dolor, y menor estancia hospitalaria y recuperación, especialmente en las mujeres obesas. (99)

Se debe incluir las salpinges y los ovarios debido a que están involucrados hasta en el 5% al 10% de los casos. Solamente en mujeres jóvenes, con tumores bien diferenciados y en estadio aparentemente temprano se puede considerar conservar los ovarios. (99)

La cirugía en cáncer endometrial debe de realizarse para: La estadificación y tratamiento primario. (95)

Tratamientos para los cánceres de bajo grado: no requiere estudio de extensión amplio. Puede ser innecesaria la linfadenectomía completa. En el estadio I en eco vaginal o estudio de imagen. (87)

Tratamientos para los cánceres de alto grado: estos cánceres, como el carcinoma seroso papilar o el carcinoma de células claras, tienen más probabilidad de propagarse fuera del útero al momento del diagnóstico. Las pacientes con estos tipos de tumores tienen más problemas en comparación con las que tienen tumores de grados menores. Si la biopsia realizada antes de la cirugía presentó cáncer de alto grado, puede que se realice una cirugía mayor. Además de la histerectomía total / salpingo-ooforectomía bilateral (TH/BSO) y la disección de los ganglios linfáticos paraaórticos y de la región pélvica, a menudo se extrae el omento. (87,95,99)

En caso de estirpe de células claras, serosa-papilar o indiferenciados, se debe realizar además omentectomía y toma de biopsias peritoneales y de cúpula diafragmática. (95)

El 98% de las pacientes que tiene ganglios paraaórticos positivos, tienen ganglios pélvicos positivos, invasión intraabdominal o invasión al tercio externo del miometrio. (99)

Este tipo de tratamiento quirúrgico lo debe realizar un cirujano que tenga entrenamiento formal en este tipo de cirugía y que sepa las implicaciones de los hallazgos patológicos en el manejo subsecuente. (99)

En pacientes médicamente inoperables, la radioterapia exclusivamente ha demostrado ser un tratamiento bien tolerado y efectivo. No hay consenso respecto a las pacientes que deban recibir tratamiento postquirúrgico con radioterapia, pero de acuerdo a los factores pronósticos para recurrencia, se considera que se beneficiarían todas excepto aquellas de bajo riesgo, es decir, en estadios clínicos IAG1, IAG2, y IIBG1. (99)

Las recurrencias se tratan con radioterapia en aquellas mujeres que no la recibieron previamente. Para cáncer avanzado, se pueden usar progestinas 200 mg de acetato de medroxiprogesterona al día, acetato de megestrol, o paradójicamente, tamoxifeno. (99)

Es interesante determinar Ca 125 preoperatorio porque permite disponer de niveles basales para la interpretación de valores postoperatorios y valorar el

éxito de la cirugía, asimismo los valores preoperatorios pueden ayudar al pronóstico. (87)

El cáncer de endometrio afecta a mujeres menores de 40 años en un 2-14% de casos. Algunas de estas pacientes pueden tener un fuerte deseo reproductivo y ser candidatas a un tratamiento conservador que les permita, tras la remisión patológica de la lesión, optar al embarazo. La mayoría de estas pacientes además de nulíparas, son obesas, con alteraciones de la función ovulatoria, que dificulta la concepción espontánea. Sin embargo el manejo conservador ha presentado casos de muerte por CE metastásico. (87)

- **Requisitos para tratamiento médico en pacientes jóvenes**

- 1.- Adenocarcinoma de endometrio tipo endometriode bien diferenciado
- 2.- Sin invasión miometrial
- 3.- Sin extensión extrauterina
- 4.- Fuerte deseo reproductivo
- 5.- Vigilancia estrecha durante y tras finalizar el tratamiento
- 6.- Verificación de remisión patológica
- 7.- Anexo histerectomía posparto
- 8.- Consentimiento informado (87)

En mujeres pre menopáusicas las complicaciones son inherentes a la pérdida de la fertilidad y a los síntomas propios del climaterio. Si recibieron radioterapia, las complicaciones son derivadas de la misma en la pelvis y el abdomen. (99)

3.5.10 Pronóstico

Los factores pronósticos clásicos para recurrencia son el grado de diferenciación histológico y la profundidad de invasión al miometrio, y otros dos factores pronósticos con significancia estadística son la ausencia de receptores de progesterona y ocho mitosis o más en 10 campos. (99)

Las pacientes de bajo riesgo en estadio I sin invasión al espacio vascular, tienen una tasa de recurrencia del 7.7%. En las pacientes de alto riesgo, el factor que tiene mayor tasa de recurrencia es la metástasis a ganglios

paraaórticos (40%), para las demás, la tasa es del 25%. (99) Cuando se combinan dos factores de riesgo se eleva a 43% y a 63% si son tres los factores de riesgo. (99)

La supervivencia a 5 años para todos los estadios es del 73% siendo desde el 96% para estadios IAG1 hasta el 18% en estadios IVG3. (99)

3.5.11.1 Factores pronósticos histológicos e inmunohistoquímicos

1. Tipo histológico.
2. Grado.
3. Nivel de infiltración miometrial.
4. Extensión cervical.
5. Receptores estrogénicos y de progesterona.
6. Invasión vasculo-linfática.
7. Invasión vascular sanguínea.
8. Expresión de p53.
9. Expresión de HER2/neu.
10. Expresión de EGFR.
11. Fracción de crecimiento (determinada con Ki67) (87)

3.5.11 Seguimiento

El seguimiento de las pacientes que reciben tratamiento en virtud de algún protocolo se realizará en función de las exigencias de dicho protocolo. En el resto de pacientes se realizará de acuerdo con el grupo de riesgo. (87)

Bajo riesgo: Visitas cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y cada 12 meses a partir del tercer año. Exploración física en cada visita y analítica (hemograma, bioquímica). Ca 125: en cada visita si estuvo elevado antes del tratamiento; en caso contrario una vez al año. Colpocitología cada 12 meses por tres años. Test de imagen en: sintomáticas, alteraciones de analítica o citológica, examen físico anormal o insatisfactorio. La primera opción para el estudio del cupula vaginal (por una sospecha en la exploración o por

un hallazgo citológico anormal) es la ecografía transvaginal o la resonancia magnética pélvica. (87)

Alto riesgo: Visitas cada 3 meses durante dos años, cada 6 meses durante tercer año y cada 12 meses a partir del cuarto año. Exploración física en cada visita. Exámenes: hemograma, bioquímica y Ca 125 en cada visita. Colpocitología cada 6 meses durante tres años. Anual a partir del cuarto año. Tomografía abdominopélvica: anual y sistemático los tres primeros años. A partir del cuarto año, si la paciente refiere síntomas o presenta alteraciones en los exámenes de hemograma, bioquímica y Ca 125 o citológicas y/o exploración dudosa o insatisfactoria al tacto vaginal-rectal se recurrirá a la ecografía vaginal/ resonancia magnética según se ha expuesto anteriormente. Cada 6 meses, los tres primeros años, en caso de afectación ganglionar previa. (87)

3.5.12 Prevención

Al llegar a la menopausia, se les debe informar a todas las mujeres acerca de los riesgos y síntomas del cáncer de endometrio y de que le informen a su médico si presentaran cualquier sangrado o manchado inesperado. Sin embargo, no hay ninguna evidencia que apoye el tamizaje de mujeres asintomáticas, y en cambio sí hay en contra del tamizaje. (99) Solamente se identifica al cáncer colorrectal no polipoide hereditario (HNPCC por sus siglas en inglés) como el único con la asociación suficiente para justificar el tamizaje de rutina. A las mujeres con HNPCC o con riesgo de él se les debe ofrecer el tamizaje anual a partir de los 35 años de edad. (99)

Es importante hacer notar que el tamizaje está dirigido a mujeres asintomáticas. Cualquier mujer que experimente sangrado o manchado se debe someter a una biopsia de endometrio y/u otra prueba diagnóstica. (99)

Toda mujer con sangrado profuso e irregular debe ser sometida a ultrasonido transvaginal si tiene una de las siguientes condiciones:

- Peso mayor a 90kg, edad mayor a 45 años.
- Pacientes con antecedente de hiperplasia "atípica" o carcinoma endometrial. (99)

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de la investigación

Estudio de casos y controles retrospectivo.

4.2 Unidad de análisis

- Unidad de análisis: Datos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y patológicos que se registraron en la boleta de recolección de datos.
- Unidad de información: Expedientes clínicos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, que asistieron al Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. –INCAN-, durante enero de 2001 a diciembre de 2010.

4.3. Población y muestra

4.3.1. Población o universo:

Expedientes clínicos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama que asistieron al Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. -INCAN-, durante enero de 2001 a diciembre de 2010.

4.3.3. Muestra:

No se calculó muestra ya que en el estudio fue tomada toda la población de expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el período de estudio.

4.3.4. Pasos en la selección de los sujetos de estudio:

- Se solicitó al Departamento del Registro de Cáncer el listado de los números de registro de expedientes clínicos de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama durante enero de 2001 a diciembre de 2010.

- Se revisaron los libros de registro del Departamento de Patología, con los cuales se confirmaron los números de registro de los expedientes clínicos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.
- Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos y se tomaron los datos requeridos en la boleta de recolección de datos. (Véase anexo)
- De los expedientes clínicos revisados se identificaron pacientes sin antecedente de histerectomía, que tomaron tamoxifeno por más de 6 meses consecutivos y desarrollaron lesiones endometriales.

4.3.5. Tamaño de la muestra:

No hay muestra debido a que se tomó a toda la población en el estudio.

4.4. Selección de los sujetos de estudio

Quedó dividida de la siguiente manera:

4.4.1 Definición de casos: Pacientes diagnosticadas con lesiones endometriales independientemente del uso de tamoxifeno.

4.4.2 Definición de controles: Pacientes sin lesiones endometriales independientemente del uso de tamoxifeno.

4.4.3 Factor de riesgo: Uso de tamoxifeno y tiempo de exposición a tamoxifeno.

4.5. Definición y medición de las variables

4.5.1. Variable	4.5.2. Definición conceptual	4.5.3. Definición operacional	4.5.4. Tipo variable	4.5.5. Escala de medición	de Criterios de clasificación
Tamoxifeno	Medicamento que actúa como antagonista estrogénicos en mama y como agonista en otros tejidos. (5)	Dato de uso de tamoxifeno anotado en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
Pólipo endometrial	Crecimiento anormal focalizado del endometrio, constituido por estromas y glándulas irregularmente distribuidas. (86)	Diagnóstico histopatológico de pólipo endometrial referido en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
Hiperplasia endometrial	Crecimiento excesivo del endometrio que se da por un estímulo mantenido de estrógenos endógenos y/o exógenos. (86)	Diagnóstico histopatológico de hiperplasia endometrial referido en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
Cáncer endometrial	Neoplasia glandular maligna que se origina en el endometrio, relacionada con una estimulación estrogénica. (95)	Diagnóstico histopatológico de cáncer endometrial referido en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde que nace hasta un momento determinado. (104)	Dato de edad en años, al momento en el que se realizó el diagnóstico de cáncer de mama, anotado en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Razón	< 30 años 30 < 40 años 40 < 50 años 50 < 60 años 60 < 70 años ≥ 70 años
Lugar de procedencia	Área geográfica de	Dato con el nombre del	Cualitativa politómica	Nominal	Departamentos de Guatemala

	la que es originario un individuo. (104)	lugar de nacimiento anotado en el expediente clínico.			Otros países
Antecedentes obstétricos	Resumen de historia obstétrica. (96)	Dato de la presencia o ausencia de antecedentes obstétricos, según nulípara y gestante, anotado en el expediente clínico.	Cualitativa politómica	Nominal	Nulípara Gestante
Menarquia	Edad a la que comienza la menstruación. (96)	Dato en años cumplidos de inicio de menstruación anotado en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Razón	9 < 12 años 12 < 15 años ≥15 años (54) No referido
Menopausia	Cese definitivo de la menstruación en la mujer debido al cese de la actividad ovárica. (96)	Dato en años cumplidos de menopausia, anotado en el expediente clínico	Cuantitativa discreta	Razón	<40 años 40 < 45 años 45 < 50 años ≥ 50 años (54) No referido
Tipo histológico de cáncer de mama	Característica histológica anormal, encontrada en cáncer de mama. (55)	Dato del resultado histopatológico, encontrado en el expediente clínico.	Cualitativa politómica	Nominal	Lobulillar In Situ Ductal Lobulillar Mucinoso Medular Papilar Tubular Mixto Otras (56,57)
Lado de mama afectado por cáncer	Eje lateral afectado. (105)	Dato reportado en el expediente clínico.	Cualitativa politómica	Nominal	Derecha Izquierda Bilateral (105)
Receptores hormonales y Her 2 neu	Proteínas que reciben señales hormonales (48)	Dato reportado en el expediente	Cualitativa politómica	Nominal	Estrógeno + Progesterona+ Estrógeno+ y progesterona+ Estrógeno+, progesterona+ y Her 2 neu + Triple – (negativo) (48) No se realizo
Tiempo de uso de tamoxifeno	Período de tratamiento con tamoxifeno. (70)	Dato de tiempo en años de uso de tamoxifeno anotado en el expediente	Cuantitativa discreta	Razón	6 meses < 1 año 1 < 2 años 2 < 3 años 3 < 4 años 4 < 5 años

		clínico.			5 años
Tipo histológico de hiperplasia endometrial	Característica celular encontrada en hiperplasia endometrial. (85)	Dato del tipo histológico referido en el expediente clínico.	Cualitativa politómica	Nominal	Simple Compleja Atípica simple Atípica compleja (85)
Tipo histológico de cáncer de endometrio	Característica celular encontrada en cáncer endometrial. (87)	Dato del tipo histológico referido en el expediente clínico.	Cualitativa politómica	Nominal	Endometrioide Carcinoma de Células claras Carcinoma seroso papilar Carcinosarcoma Variedades raras (87)
Estadio de cáncer endometrial	Información obtenida de la cirugía protocolizada que incluye una citología peritoneal, biopsias peritoneales y de epiplón. (99)	Dato del estadio de cáncer endometrial anotado en el expediente.	Cualitativa politómica	Ordinal	Estadio IA G123 Estadio IB G123 Estadio IC G123 Estadio IIA G123 Estadio IIB G123 Estadio IIIA G123 Estadio IIIB G123 Estadio IIIC G123 Estadio IVA G123 Estadio IVB (57)

4.5.6. Instrumento de medición:

Boleta de recolección de datos (véase anexo No. 1)

4.6. Técnicas, procesos e instrumentos utilizados en la recolección de datos

4.6.1. Técnica de recolección de datos:

En el presente estudio se revisaron expedientes clínicos de los cuales se tomó la información necesaria y ésta fue registrada en el instrumento de recolección de datos.

4.6.2. Procesos:

- Se solicitó en el departamento de registro de cáncer el listado de los números de registro de expedientes clínicos de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama durante el periodo 1 de enero 2001 a 31 de diciembre 2010

- Se revisaron los libros de registro de patología, con los cuales se confirmaron los números de registro de los expedientes clínicos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.
- Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos y se tomaron los datos requeridos en la boleta de recolección de datos.

4.7. Procesamiento y análisis de datos

4.7.1. Procesamiento:

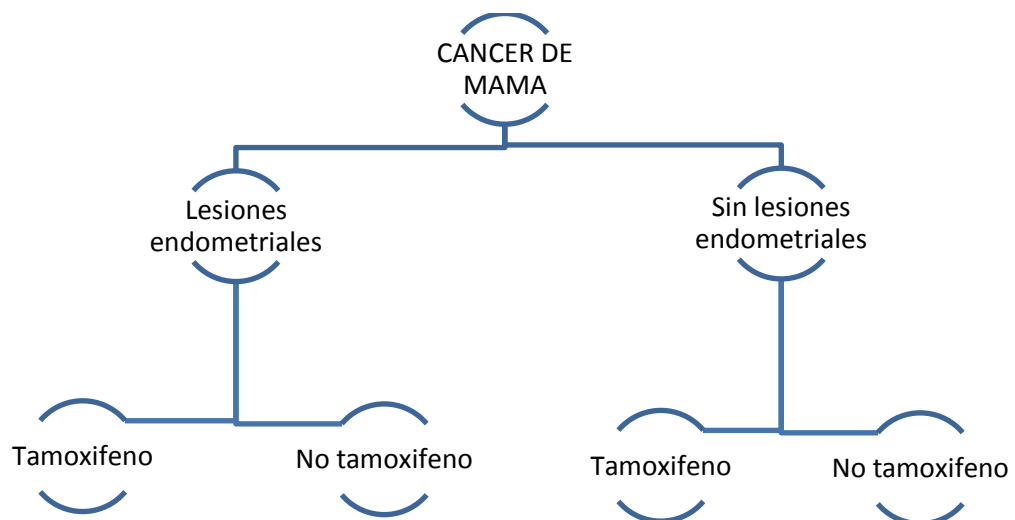
- Las variables a estudio fueron:
 - ✓ Tamoxifeno
 - ✓ Hiperplasia
 - ✓ Cáncer endometrial
 - ✓ Edad
 - ✓ Lugar de procedencia
 - ✓ Antecedentes ginecoobstétricos
 - ✓ Tipo histológico de cáncer de mama
 - ✓ Lado de mama afectado por cáncer
 - ✓ Receptores hormonales y Her 2 neu
 - ✓ Tiempo de uso del tamoxifeno
 - ✓ Tipo histológico de hiperplasia
 - ✓ Tipo histológico de cáncer endometrial
 - ✓ Estadio de cáncer endometrial
- Las variables analizadas individualmente:
 - ✓ Tamoxifeno
 - ✓ Hiperplasia
 - ✓ Cáncer endometrial
 - ✓ Edad

- ✓ Lugar de procedencia
 - ✓ Antecedentes ginecoobstétricos
 - ✓ Tipo histológico de cáncer de mama
 - ✓ Lado de mama afectado por cáncer
 - ✓ Receptores hormonales y Her 2 neu
 - ✓ Tiempo de uso del tamoxifeno
 - ✓ Tipo histológico de hiperplasia
 - ✓ Tipo histológico de cáncer endometrial
 - ✓ Estadio de cáncer endometrial
- Las variables que se cruzaron fueron:
 - ✓ Tamoxifeno
 - ✓ Hiperplasia
 - ✓ Cáncer endometrial
 - ✓ Tiempo de uso del tamoxifeno

Se buscó aplicar el análisis específico para el diseño de casos y controles, por lo que las variables se cruzaron de acuerdo a su categoría de variable independiente y variables dependientes.

4.7.2. Análisis de datos:

Para determinar los casos y los controles se planteó lo siguiente:



En el cuadro anterior está representada toda la población de pacientes con cáncer de mama, la cual fue objeto de estudio, dicha población fue clasificada en pacientes que desarrollaron lesiones endometriales y las que no las desarrollaron, estas se subdividieron en las que tomaron tamoxifeno y las que no lo tomaron.

Ya desglosada la población a estudio, se consideró que las pacientes con lesiones endometriales fueron los casos y las que no tenían lesiones endometriales fueron los controles, independientemente del uso de tamoxifeno.

Al determinar quiénes fueron los casos y quiénes fueron los controles se realizaron tablas de contingencia para que los datos pudieran ser analizados estadísticamente, quedando estas así:

		Enfermedad	
		Pólipo /hiperplasia/ cáncer endometrial +	No pólipo/ no hiperplasia/ no cáncer endometrial -
Factor de riesgo	Tamoxifeno +	A	B
	No tamoxifeno -	C	D

Estas variables fueron analizadas estadísticamente de la siguiente manera:

Las variables fueron tabuladas en tablas como a continuación se describe.

	Casos Lesiones endometriales		Controles Sin lesiones endometriales		Total
	F	%	F	%	
Variables					
Total					

4.7.2.1. Medidas de frecuencia

Variable independiente Tamoxifeno	Variable dependiente pólipo/ hiperplasia/cáncer endometrial		TOTAL
	Presente	Ausente	
Presente	A	B	F1 (a+b)
Ausente	C	D	F2 (c+d)
Total	C1 (a+c)	C2 (b+d)	N

Celda a: Sujetos con pólipo/ hiperplasia/cáncer endometrial con antecedente de exposición a tamoxifeno

Celda b: Sujetos sin pólipo/ hiperplasia/cáncer endometrial con antecedente de exposición a tamoxifeno.

Celda c: Sujetos con pólipo/ hiperplasia/cáncer endometrial sin antecedente de exposición a tamoxifeno.

Celda d: Sujetos sin pólipo/ hiperplasia/cáncer endometrial sin antecedente de exposición a tamoxifeno.

Celda C1: Total de sujetos pólipo/ hiperplasia/cáncer endometrial

Celda C2: Total de sujetos sin pólipo/ hiperplasia/cáncer endometrial

Celda F1: Total de sujetos expuestos.

Celda F2: Total de sujetos no expuestos.

4.7.2.2. Medidas de asociación

Odds ratio e intervalo de confianza (Woolf y Cornfield), para incidencia acumulada.

Odds ratio (OR), fue el indicador que señaló la probabilidad de que una paciente con pólipo/ hiperplasia/cáncer endometrial estuviera expuesta al tamoxifeno, con respecto a la probabilidad de que una paciente sin pólipo/ hiperplasia/cáncer endometrial lo haya estado y con base en ello se interpretó en términos de las veces más de riesgo que tuvo una paciente de tener pólipo/ hiperplasia/cáncer endometrial cuando estuvo expuesta al tamoxifeno en comparación con aquellas pacientes no expuestas:

$$OR = a d / b c$$

Una cifra mayor que uno, indica que existe asociación, comportándose el tamoxifeno como un factor de riesgo, pero cuando el resultado es menor a la unidad, indica que no existe asociación. Si el resultado fue igual a uno, la interpretación es que no existe asociación entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de pólipo/ hiperplasia/cáncer endometrial.

Los datos fueron procesados en programa computarizado Microsoft Office Excel, Epi info y Epidemiology.

4.7.2.3. Nivel de significación

Para la significancia estadística se analizó el valor de odds ratio (OR) con los valores de los intervalos de confianza, que para este estudio se buscó el 95% de nivel de confianza.

El mecanismo fue de la siguiente forma:

Además del OR, fue necesario evaluar la posibilidad de que dicho valor estuviera determinado al azar.

La forma de evaluar la injerencia del azar en el resultado obtenido fue mediante el cálculo de los intervalos de confianza (IC) al 95% que indicaron el rango en el que fluctuaba la asociación encontrada, es decir, la imprecisión de la estimación puntual del OR, estos se obtuvieron mediante la fórmula:

$$IC\ 95\% = e^{\ln OR \pm Z\ \alpha\ (EE)}$$

$$\text{Error estándar} = \sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}$$

$p = 0.05$

n_1 = población de casos

n_2 = población de controles

En donde:

ln OR = logaritmo natural (o neperiano) de la razón de momios.

$Z_{\alpha 0.05} = 1.96$

EE = Error estándar

Esta fórmula se resolvió de derecha a izquierda, de modo que primero se calculó el error estándar, el resultado se multiplicó por 1.96, esta cifra primero se sumó al logaritmo natural del OR y se le sacó antilogaritmo (ex). El resultado de la multiplicación del error estándar por 1.96, se restó al logaritmo natural de la OR y se le sacó antilogaritmo (ex). Así se obtuvieron dos cifras (una mayor y una menor) que indicaron el rango en el que fluctuaba la estimación puntual del OR, que por cierto siempre tiene que estar incluida en dicho rango.

El intervalo de confianza fue un indicador que brindó información de:

- a) El rango en el que fluctuaba el riesgo.
- b) Cuando el intervalo de confianza excluyó a la unidad (es decir que tanto su límite inferior como el superior se encontraban por encima o por debajo de la unidad), indicó que la asociación encontrada no fue azar, por el contrario, cuando en el recorrido entre el límite inferior y el superior quedaba incluida la unidad, la interpretación fue en el sentido de que el estimador puntual obtenido mediante la OR estaba dado por el azar; funcionando así como prueba de significancia estadística.

Al tener los datos se analizaron las variables respectivas en relación a los casos y los controles y se determinó el OR, intervalo de confianza al 95% y el valor de p exacta de Fisher. Todo calculado en el programa Epi info y Epidemilgy. Las otras variables se tabularon y analizaron en sus diferentes rangos y clasificaciones, encontrando también la más representativa de cada variable en la población estudiada.

Se puede rechazar la hipótesis nula y se aceptar la hipótesis alternativa si el valor p asociado al resultado observado es igual o menor que el nivel de significación establecido (menor o igual a 0.05), lo que significa que existe equivocación en el 5% de las veces si se repite el experimento.

Cuando se obtuvo en alguna de las casillas de la tabla de contingencia "0" se utilizó la probabilidad por independencia de eventos.

Probabilidad por Independencia de eventos

- Probabilidad marginal

*Uso de tamoxifeno

$\text{Expuestos a tamoxifeno} / \text{Total de la población} = \text{Probabilidad marginal}$

- Probabilidad condicional (lesión endometrial)

$\text{Lesión endometrial} / \text{expuestos a tamoxifeno} = \text{Probabilidad condicional}$

Cuando la probabilidad marginal es igual a la probabilidad condicional se considera que un evento es independiente y no tienen relación entre sí, pero cuando la probabilidad marginal no es igual a la probabilidad condicional se considera que un evento no es independiente, esto quiere decir que con los resultados obtenidos se demuestra que si hay relación entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de lesión endometrial.

4.7.3. Hipótesis:

Ho: No existe asociación estadísticamente significativa entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de lesiones endometriales en pacientes con cáncer de mama.

Ha: Existe asociación estadísticamente significativa entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de lesiones endometriales en pacientes con cáncer de mama.

Ho: No existe asociación estadísticamente significativa entre mayor tiempo de uso de tamoxifeno y el desarrollo de lesiones endometriales en pacientes con cáncer de mama.

Ha: Existe asociación estadísticamente significativa entre mayor tiempo de uso de tamoxifeno y el desarrollo de lesiones endometriales en pacientes con cáncer de mama.

Es una prueba de hipótesis y se manejó el juego de las hipótesis estadísticas a contrastar.

La hipótesis nula (H_0) indicó que no existe asociación significativa entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de pólipo, hiperplasia o cáncer endometrial. La hipótesis alterna (H_a) indicó que sí existe asociación significativa desde un punto de vista estadístico entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de pólipo, hiperplasia o cáncer endometrial y que el OR en realidad fue diferente de la unidad:

$$H_0: OR = 1 \quad H_a: OR \neq 1$$

La hipótesis nula (H_0) indicó que no existe asociación significativa entre mayor tiempo de uso de tamoxifeno y el desarrollo de pólipo, hiperplasia o cáncer endometrial. La hipótesis alterna (H_a) indicó que sí existe asociación significativa desde un punto de vista estadístico entre mayor uso de tamoxifeno y el desarrollo de pólipo, hiperplasia o cáncer endometrial y que el OR en realidad fue diferente de la unidad:

$$H_0: OR = 1 \quad H_a: OR \neq 1$$

4.8. Alcances y límites de la investigación

4.8.1. Obstáculos

- Letra ilegible en algunas notas de evolución de los expedientes clínicos.
- Algunas pacientes discontinúan el seguimiento en esta institución.
- En algunos expedientes no se encontró registro continuo del tiempo de uso de tamoxifeno.

4.8.2. Alcances

- Dato objetivo de las pacientes que han presentado lesión endometrial secundaria al uso de tamoxifeno.
- Con los resultados obtenidos dar un aporte de una línea basal del tema al Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. -INCAN-.

4.9. Aspectos éticos de la investigación

4.9.1. Principios éticos generales:

- Este estudio no implicó ningún tipo de riesgo para los sujetos de estudio, ya que se utilizó la técnica de revisión de expedientes clínicos y se obtuvo la autorización en la institución donde se realizó el estudio; se tomó en cuenta las sugerencias de las autoridades respectivas y todos los datos obtenidos fueron estrictamente para fines de investigación y estrictamente confidenciales.
- Las pacientes de las que se revisaron expedientes no estuvieron informadas de dicha investigación, sin embargo únicamente se tomaron los datos de la boleta de recolección de datos, respetando el anonimato de los datos personales que estaban en el expediente.
- Las autoras del estudio declaran que no tienen ninguna relación económica, comercial, ni laboral, con ninguna empresa farmacéutica que manufacture o distribuya fármacos para el tratamiento de cáncer de mama.

4.9.2. Categorías de riesgo:

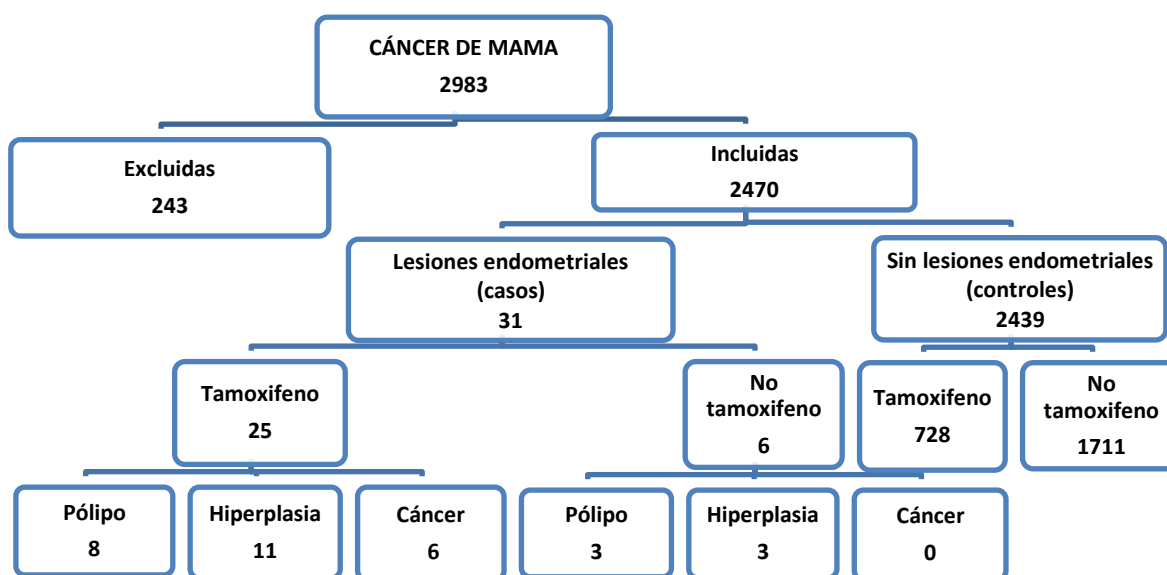
El estudio que se realizó fue de categoría I (sin riesgo) ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intervencional con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las pacientes de las que se revisaron los expedientes clínicos.

4.9.3. Consentimiento informado:

No se realizó consentimiento informado, únicamente la autorización del Comité de Investigación del INCAN, previa evaluación y aprobación del protocolo de investigación.

5. RESULTADOS

Distribución de la población con cáncer de mama atendida en INCAN durante 2001-2010



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, año 2001-2010.

- En la investigación realizada no se calculó muestra sino que se tomó a toda la población que cumpliera los criterios de inclusión, las pacientes encontradas con lesión endometrial fueron pocas en relación a toda la población. Los intervalos de confianza al 95% son amplios por la distribución de la población.
- Se encontraron 6 casos de cáncer endometrial en pacientes tratadas con tamoxifeno y al realizar la probabilidad por independencia de eventos entre uso de tamoxifeno y cáncer endometrial se encontró que la probabilidad marginal (0.30) no fue igual a la probabilidad condicional (0.008) por lo que se considera que fue un evento no independiente y se demuestra que si hay relación entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de cáncer endometrial.
- En el mismo análisis estadístico de la tabla 5, asociación entre el tamoxifeno y desarrollo de hiperplasia endometrial, esto implica que las pacientes que usaron tamoxifeno tuvieron 8 veces más riesgo de presentar hiperplasia endometrial en relación a las pacientes que no lo tomaron. A través del intervalo de confianza del 95% (2.35 - 30.44) se determinó que la asociación no fue encontrada al azar (p: 0.000286391).

- Se encontró asociación entre el tamoxifeno y desarrollo de pólipo endometrial, esto indica que las pacientes que usaron tamoxifeno tuvieron 6 veces más riesgo de presentar pólipo endometrial en relación a las pacientes que no lo tomaron. A través del intervalo de confianza del 95% (1.62 - 23.19) se determinó que la asociación encontrada no fue al azar (p: 0.006491590). (Véase tabla 5)
- En ambos casos los intervalos de confianza fueron amplios debido a la distribución de la población estudiada. (Véase tabla 5)
- Por medio de odds ratio se determinó que el uso de tamoxifeno es un factor de riesgo para el desarrollo de hiperplasia y pólipo endometrial.

Tabla 1
Características generales de pacientes con cáncer de mama
INCAN, 2001-2010

CARACTERÍSTICAS	Casos n=31	Controles n=2439	(N=2470)
Edad media en años (DE*)	55.77 (11.74)	53.56 (12.83)	53.59 (12.81)
Lugar de procedencia (%)			
Guatemala	13 (42)	946 (39)	959 (39)
Otros departamentos**	18 (58)	1460 (59)	1478 (60)
Extranjeros	0	33 (1)	33 (1)
Antecedentes gineco-obstétricos			
Nulípara (%)	5 (16)	239 (10)	244 (10)
Gesta (%)	26 (54)	2200 (90)	2226 (90)
Menarquia Media (DE*)	13.03 (1.15)	13.51 (1.59)	13.50 (1.59)
Menopausia Media (DE*)	47.53 (3.73)	46.55 (4.24)	46.53 (4.21)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, años 2001-2010.

*DE: Desviación estándar

** Véase anexo 5

Tabla 2
Características oncológicas de pacientes con cáncer de mama
INCAN, 2001-2010

CARACTERÍSTICAS	Casos n=31	Controles n=2439	(N=2470)
Tipo histológico de cáncer de mama (%)			
Ductal infiltrante	24 (77)	2022 (83)	2046 (83)
Lobulillar infiltrante	2 (7)	131 (5)	133 (5)
Otros*	5 (16)	286 (12)	291 (12)
Lado de mama afectado por cáncer (%)			
Izquierda	17 (55)	1291 (53)	1308 (53)
Derecha	14 (45)	1125 (46)	1139 (46)
Bilateral	-	23 (1)	23 (1)
Receptores hormonales y Her 2 neu (%)			
Se realizó	20 (65)	763 (31)	783 (32)
No se realizó	11 (35)	1676 (69)	1687 (68)
Tamoxifeno (%)			
Si	25 (81)	728 (30)	753 (30)
No	6 (19)	1711 (70)	1717 (70)
Tiempo de uso de tamoxifeno (DE)			4.82 (1.56)
Tiempo medio en años	3.24 (1.78)	4.87 (1.53)	

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, años 2001-2010.

* Lobulillar in situ, inflamatorio, metastásico, células pequeñas, no clasificado, mucinoso, comedo, medular, mixto.

Tabla 3
Receptores hormonales y Her 2 neu realizados en pacientes con cáncer de mama
INCAN, 2001-2010

Receptores	Casos n=20	Controles n=763	(n=783) F (%)
Estrógeno +	2 (10)	36 (5)	38 (5)
Estrógeno + Progesterona +	11 (55)	295 (39)	306 (39)
Estrógeno + Progesterona + Her2 neu+	-	29 (4)	29 (4)
Progesterona +	-	42 (5)	42 (5)
Her 2 neu +	2 (10)	73 (10)	75 (10)
Triple negativo **	5 (25)	276 (36)	281 (36)
Material inadecuado	-	12 (1)	12 (1)
Total	20 (100)	763 (100)	783 (100)
Total de receptores hormonales positivos	13 (65)	402 (53)	415 (53)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, años 2001-2010.

**Estrógeno, progesterona y Her 2 neu negativos.

Tabla 4
Características histológicas y estadificación de lesiones endometriales de pacientes
tratadas con tamoxifeno
INCAN, 2001-2010

Características histológicas y estadificación	
Lesiones endometriales (n=753) (%)	
Cáncer	6 (0.8)
Hiperplasia	11 (1.46)
pólipo	8 (1.06)
Tipo histológico de la hiperplasia endometrial (n=11) (%)	
Simple sin atipia	11 (100)
Tipo histológico de cáncer endometrial n=6(%)	
Endometriode	6 (100)
Estadio del cáncer endometrial con tamoxifeno n=6 (%)	
I A	5 (83)
I B	1 (17)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, años 2001-2010.
*DE: Desviación estándar

Tabla 5
Asociación entre cáncer, hiperplasia y pólipos endometriales con el uso de
tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama
INCAN, 2001-2010

Factor de riesgo	No. de casos	OR ¹ (IC ²)	p ³
Cáncer endometrial	6	NA *	NA*
Hiperplasia	11	8.46 (2.35 - 30.44)	0.000298
Pólipo	8	6.13 (1.62 - 23.19)	0.004708

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, años 2001-2010.

¹OR = Odds Ratio

² IC = Intervalo de confianza al 95%

³Exacta de Fisher

*NA: No aplica

Probabilidad por Independencia de eventos *

- Probabilidad marginal

*Uso de tamoxifeno 753/2470 = 0.30

- Probabilidad condicional (Cáncer endometrial)

*Cáncer endometrial / tamoxifeno = 6/753 = 0.008

Cuando la probabilidad marginal no es igual a la probabilidad condicional se considera que los eventos no son independiente, esto quiere decir que están relacionados entre si; con los resultados obtenidos se demuestra que si hay relación entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de cáncer endometrial.

Tabla 6
Asociación entre el tiempo de uso de tamoxifeno y el desarrollo de lesiones endometriales en pacientes con cáncer de mama.
INCAN, 2001-2010

Tiempo de uso de tamoxifeno	Lesión endometrial		OR ¹ (IC ²)	p ³
	No. casos			
6 meses <1 año	5		7.66 (2.64 - 22.2)	0.0015579636
1 año <2 años	4		2.58 (0.85 - 7.81)	0.0967973448
2 años <3 años	8		3.06 (1.28 - 7.28)	0.0152721876
3 años <4 años	1		0.32 (0.04 - 2.42)	0.2101463151
4 años <5 años	2		1.31 (0.30 - 5.77)	0.4709617360
5 años	5		0.17 (0.06 - 0.47)	0.0001049337

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, años 2001-2010.

¹OR = Odds Ratio ² IC = Intervalo de confianza al 95 %

³ p exacta de Fisher

- La asociación entre el tiempo de uso de tamoxifeno y desarrollo de cáncer endometrial se encontraron estadísticamente significativos dos rangos: el rango de exposición a tamoxifeno asociado a lesiones endometriales fue de 6 meses a menos de 1 año, lo cual representa que estas pacientes presentaron 7.66 veces más de riesgo desarrollar lesiones endometriales (IC: 2.64 - 22.2 y p: 0.0015579636) y el rango 2 años a menos de 3 años con un 3 veces más riesgo de desarrollar lesiones endometriales (IC: 1.28 - 7.28 y p: 0.0152721876). (Véase tabla 6).

6. DISCUSIÓN

El presente estudio asoció el uso de tamoxifeno con el desarrollo de hiperplasia y cáncer endometrial, también se consideraron características generales y oncológicas de la población estudiada. Se estudiaron las características de las pacientes a través de los datos obtenidos en expedientes clínicos.

En el INCAN, durante el periodo 2001 al 2010 se atendieron 2,983 casos nuevos de cáncer de mama de las cuales fueron incluidas 2,470 (83%) pacientes.

Cada año ha aumentado la frecuencia de pacientes con cáncer de mama, en el año 2001 fueron detectados 163 casos y en el año 2010 se detectaron 369 casos, al comparar estos dos años se refleja que el número de las pacientes se duplicó.

753 tomaron tamoxifeno y 1,717 pacientes no lo tomaron.

De las 753 pacientes que tomaron tamoxifeno, se encontraron 6 pacientes que tenían cáncer endometrial (0.8%), 11 con hiperplasia endometrial (1.46%), 8 con pólipos endometriales (1.06%) y el resto no desarrollaron lesión endometrial. De las 1,717 pacientes que no tomaron tamoxifeno se encontraron 3 pacientes con hiperplasia (0.17%) y 3 con pólipo (0.17%) y el resto no desarrolló lesión endometrial.

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) de México ha reportado que el uso de tamoxifeno está relacionado con cáncer endometrial en 1%, porcentaje que es similar al encontrado en el INCAN Guatemala. (41)

En un estudio realizado por Lahti y col. encontraron que el 1.96% de pacientes que tomaron tamoxifeno desarrolló hiperplasia endometrial, pero también se ha reportado que el desarrollo de hiperplasia secundaria al uso de tamoxifeno es del 8%, en el INCAN Guatemala el 1.46% la desarrolló, dicho porcentaje fue parecido con el estudio realizado por Lahti. (77)

Se ha reportado que existe un incremento en la incidencia de pólipos endometriales en pacientes en tratamiento con tamoxifeno, la cual se estima en un 36% frente a un 10% en pacientes que no están con este tratamiento. Los resultados de este estudio indican que el 1.06% de las pacientes que tomaron tamoxifeno y 0.17% de las pacientes que no lo

tomaron, presentaron pólipos. Las cuales son cifras bajas en comparación con otros estudios. (76)

En el INCAN de Guatemala la edad promedio de diagnóstico de cáncer de mama fue de 53 años; Rodríguez-Cuevas S, y Col, indica que la edad promedio de las mujeres mexicanas con cáncer de mama es de 51 años dato que es similar al encontrado en este estudio. (42) Esto contrasta con las mujeres de los Estados Unidos, así como con las mujeres de los países europeos, donde la edad media de aparición es 63 años. (42) El INCAN de México reporta que el rango de edad más afectado por cáncer de mama se encuentra entre los 40 a 59 años de edad y en el INCAN de Guatemala también se encontraron más afectadas estas edades. (41) El cáncer de mama en el 46% de las mujeres mexicanas se presenta antes de los 50 años, en el presente estudio se encontró un menor porcentaje (39%) antes de dicha edad.

En Guatemala la única institución especializada en tratamiento oncológico se encuentra ubicada dentro del departamento de Guatemala, lo cual permite más accesibilidad a las personas que viven en dicho departamento. Según el estudio realizado en el INCAN se determinó que el 39% de casos procedían de este departamento.

La literatura indica que la nuliparidad es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama y cáncer endometrial. (10, 40) En este estudio se detectó que de 2,470 pacientes, 244 (10%) fueron nulíparas. Esto significa que entre las pacientes estudiadas la nuliparidad no es un factor frecuente.

Varios autores han descrito que la paridad tiene un efecto protector con respecto al cáncer de mama, en la investigación realizada se encontró que el 90% de la población tuvo antecedente obstétrico de gestante antes de ser diagnosticadas con cáncer de mama. (7,10,45)

En un estudio realizado por Dimas Hernández y Col. en pacientes venezolanas con cáncer de mama la edad promedio de menarquía fue de 12.76 años. (39) En esta investigación se encontró una edad promedio de menarquía de 11.59 años, siendo la diferencia de 1.17 años entre las mujeres venezolanas y las guatemaltecas. En el mismo estudio, Dimas Hernández y Col. reportan una edad promedio de menopausia de 47.76 años, en este estudio la edad promedio de menopausia fue 49.58 años, teniendo una diferencia de 1.82 años. (39) El tiempo de exposición a estrógenos es mayor en la

población estudiada, lo cual aumenta el riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. (35,67)

Esta descrito que la menarquia precoz, menopausia tardía y nuliparidad son factores de riesgo para el desarrollo de cáncer endometrial, (87,97,98) sin embargo en este estudio dichos factores son similares en los casos y los controles.

Existen dos tipos histológicos principales de cáncer de mama, el carcinoma ductal (el más frecuente) y el carcinoma lobulillar. (17) En el INCAN de Guatemala el 83% de cáncer de mama es del tipo ductal y (5%) de tipo lobulillar y en el INCAN de México se reporta que aproximadamente el 80% de los carcinomas son ductales y el resto lobulillares, siendo estos porcentajes similares.

El Instituto Nacional de Cáncer indica que no se ha revelado ninguna diferencia en la morbilidad o la mortalidad de acuerdo a la seno afectado por cancer de mama (izquierda contra derecha). (34) En los resultados de la investigación realizada se encontró que 1,308 (53%) pacientes les fue detectada en el seno izquierdo, 1,139 (46%) en el seno derecho y 23 (1%) fue bilateral, lo cual concuerda con los datos reportados. (34)

Para identificar a las pacientes sensibles a la terapia con tamoxifeno, les realizaron exámenes de receptores hormonales y Her 2 neu a 783 (32%) durante los años 2001 al 2010, al 68% no se les realizó. Es importante mencionar que estos exámenes se comenzaron a realizar en el INCAN Guatemala a partir del año 2006 hasta la fecha, antes de ese año las pacientes se los realizaban fuera de esta institución. (6)

Según el INCAN de México entre 50 y 70% de las pacientes con cáncer de mama son hormonosensible. (41) En este estudio se encontró que de las 783 pacientes a las que se les realizaron receptores hormonales, el 63% fueron hormonosensibles, porcentaje que se encuentra en el rango reportado por México.

De 753 pacientes tratadas con tamoxifeno 435 (58%) tomaron el medicamento durante 5 años y el 42% restante lo tomo durante menos tiempo. En una reciente revisión de la colaboración Cochrane, se refiere que la incidencia de cáncer de endometrio se duplica tras dos años de tratamiento y se cuadruplica tras 5 años de tratamiento (78) Fornander publicó un estudio encontrando un aumento en el riesgo relativo de desarrollar cáncer de endometrio de 6,4, siendo el riesgo mayor después de 5 años de uso. (69) Existe una

diferencia entre la proporción de pacientes con lesiones endometriales expuestas a tamoxifeno y las pacientes no expuestas.

Según la Sociedad Americana de Cáncer, el tipo histológico más frecuente del cáncer endometrial es el adenocarcinoma endometriode, que constituye el 80% de los carcinomas endometriales, (87) está reportado que en las pacientes que toman tamoxifeno y desarrollan cáncer endometrial el 68% es de tipo histológico endometriode. En este estudio el único tipo histológico de cáncer endometrial encontrado fue el endometriode, siendo este tipo histológico el más frecuente en pacientes que toman tamoxifeno.

Estudios indican que de las pacientes que desarrollan cáncer endometrial, el 74% son diagnosticadas en estadio I o II. En esta investigación el estadio IA fue el encontrado en el 83% de las pacientes.

Se encontraron 6 casos de cáncer endometrial en pacientes tratadas con tamoxifeno y al realizar la probabilidad por independencia de eventos entre uso de tamoxifeno y cáncer endometrial se encontró que la probabilidad marginal (0.30) no fue igual a la probabilidad condicional (0.008) por lo que se considera que fue un evento no independiente y se demuestra que si hay relación entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de cáncer endometrial.

Se encontró asociación entre el desarrollo de hiperplasia endometrial y el uso de tamoxifeno mediante un odds ratio de 8.46, indicando que el tamoxifeno se comportó como un factor de riesgo y según el intervalo de confianza al 95% (2.35–30.44) se determinó que la asociación no fue al azar.

Se encontró asociación entre el desarrollo de pólipo endometrial y uso de tamoxifeno mediante un OR de 6.13, indicando que el tamoxifeno se comportó como un factor de riesgo y según el intervalo de confianza al 95% (1.62 – 23.19) se determinó que la asociación no fue al azar.

En hiperplasia y pólipo endometrial los intervalos de confianza fueron amplios debido a la distribución de la población.

En cuanto a las hiperplasias, el 93% fue hiperplasia simple y el 7% (1 caso) hiperplasia compleja sin atipias.

En la asociación entre el tiempo de uso de tamoxifeno y desarrollo de cáncer endometrial se encontraron estadísticamente significativos dos rangos: el rango de exposición a tamoxifeno asociado a lesiones endometriales fue de 6 meses a menos de 1 año, lo cual representa que estas pacientes presentaron 7.66 veces más de riesgo desarrollar lesiones endometriales (IC: 2.64 - 22.2 y p: 0.0015579636) y el rango 2 años a menos de 3 años con 3 veces más riesgo de desarrollar lesiones endometriales (IC: 1.28 - 7.28 y p: 0.0152721876).

Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna para el uso de tamoxifeno, quedando el tamoxifeno asociado con el desarrollo de lesiones endometriales.

Se acepta la hipótesis nula del tiempo de uso de tamoxifeno, pues no se encontró asociación estadística que demuestre que a mayor tiempo de uso de tamoxifeno se desarrollan mas lesiones endometriales.

7. CONCLUSIONES

7.1 Asociación de lesiones endometriales (pólipo, hiperplasia y cáncer endometrial) con el uso de tamoxifeno.

- 7.1.1 Se encontró 0.8% de pacientes con cáncer endometrial el cual es similar al reportado en otros países.
- 7.1.2 Se encontró que existe relación estadística entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de cáncer endometrial por medio del análisis de la probabilidad de independencia.
- 7.1.3 El riesgo de desarrollar hiperplasia endometrial en pacientes tratadas con tamoxifeno fue 8 veces mayor que el de las pacientes que no lo usaron.
- 7.1.4 El riesgo de desarrollar pólipo endometrial en pacientes tratadas con tamoxifeno fue 6 veces mayor que el de las pacientes que no lo usaron.
- 7.1.5 Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna para el uso de tamoxifeno, quedando el tamoxifeno asociado con el desarrollo de lesiones endometriales.

7.2 Caracterizar demográficamente

- 7.2.1 El rango de edad en que fueron diagnosticadas las pacientes con cáncer de mama fue de 21 a 92 años, con una edad media de 54 años. El 40% de las pacientes eran procedentes del departamento de Guatemala.

7.3 Antecedentes gineco-obstétricos

- 7.3.1 9 de cada 100 pacientes presentaron la menarquía antes de los 12 años y más del 10% presentaron menopausia tardía. Por cada 10 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama una era nulípara y el resto había tenido al menos 1 gesta y no hubo diferencia entre los grupos de casos y controles con respecto a menarquía precoz, menopausia tardía y nuliparidad.

7.4 Características oncológicas

- 7.4.1 En las pacientes con cáncer de mama el tipo histológico más frecuente fue el tipo ductal infiltrante con un 83%, no hubo diferencias en la lateralidad de la mama afectada y 5 de cada 10 de estas pacientes presentaron receptores hormonales positivos.

7.5 Tiempo de uso de tamoxifeno

7.5.1 Más de la mitad de las pacientes fue tratada con tamoxifeno durante 5 años.

7.6 Tipo histológico de lesiones endometriales (hiperplasia y cáncer endometrial)

7.6.1 Todas las hiperplasias endometriales de las pacientes tratadas con tamoxifeno fueron del tipo simple sin atipia y todos los cánceres endometriales fueron del tipo histológico endometrioide.

7.7 Estadio en el que se encontraba el cáncer endometrial

7.7.1 En 5 de las 6 pacientes con cáncer endometrial, el estadio clínico fue IA.

7.8 Asociación existente entre el tiempo de uso de tamoxifeno y el desarrollo de lesiones endometriales (pólipo, hiperplasia y cáncer endometrial)

7.8.1 En la asociación entre el tiempo exposición a tamoxifeno y desarrollo de cáncer endometrial se encontraron estadísticamente significativos dos rangos: el rango de exposición a tamoxifeno asociado a lesiones endometriales fue de 6 meses a menos de 1 año, lo cual representa que estas pacientes presentaron 8 veces más de riesgo desarrollar lesiones endometriales y el rango de 2 años a menos de 3 años con 3 veces más riesgo de desarrollar lesiones endometriales.

7.8.2 Aunque se identificó asociación entre dos rangos de tiempo de uso de tamoxifeno; se acepta la hipótesis nula pues no se encontró asociación estadística que demuestre que a mayor tiempo de uso de tamoxifeno se desarrollen mas lesiones endometriales.

8. RECOMENDACIONES

8.1 Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

- 8.1.1 Promover por los diferentes medios de comunicación educación para la población guatemalteca sobre los métodos de diagnóstico temprano de cáncer de mama, para dar un tratamiento oportuno y adecuado, siendo el autoexamen de mama el más importante.
- 8.1.2 Capacitar por medio de conferencias y talleres al personal de salud para hacer diagnóstico temprano de cáncer de mama y la importancia de realizarse el examen de receptores hormonales para seleccionar los esquemas de tratamiento con quimioterapia y hormonoterapia.

8.2 INCAN

- 8.2.1 Utilizar la hoja de hormonoterapia sugerida (véase anexos) para tener un control estricto del tiempo de uso de tamoxifeno y la realización de ultrasonido o biopsia endometrial.

8.3 Médicos del INCAN

- 8.3.1 Registrar continuamente en cada cita el tiempo de uso de tamoxifeno en los expedientes.
- 8.3.2 Dar plan educacional a las pacientes acerca de los beneficios, efectos adversos y el tiempo máximo de 5 años del tratamiento con tamoxifeno.
- 8.3.3 Realizar ultrasonido endovaginal de control anual a las pacientes tratadas con tamoxifeno y al momento de terminar el tratamiento.
- 8.3.4 Realizar biopsia endometrial, según el resultado del ultrasonido endovaginal y la sintomatología de la paciente.

8.4 A las pacientes con cáncer de mama

- 8.4.1 Asistir a las citas en el INCAN.
- 8.4.2 Seguir las indicaciones de los médicos especialistas
- 8.4.3 Anotar la fecha en la que inicia el tratamiento con tamoxifeno y la fecha en la que debe suspender su uso
- 8.4.4 No dejar de luchar.

9. APORTES

9.1 Presentación de resultados al Coordinador del departamento de docencia e investigación de Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S.

9.2 Publicación de artículo en revista de la OPS.

9.3 Hoja de hormonoterapia para ser utilizada en pacientes tratadas con tamoxifeno en el INCAN.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. México. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. [en línea]. Aguascalientes: INEGI; 2011. [accesado 14 Ago 2012] Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/c>
2. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Consulta externa de enfermedades: Cáncer de mama. [en línea]. Guatemala: IGSS; 2010. [accesado 12 Ago 2012] Disponible en: http://www.igssgt.org/prensa/2010/MAYO/cancer_demama.pdf
3. Sociedad Americana de Cáncer. Datos y estadísticas sobre el cáncer entre los hispanos/latinos 2009-2011. [en línea]. Atlanta: American Cancer Society; 2009. [accesado 12 Dic 2012] Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027826.pdf>
4. Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S. Departamento de Registro. Informe de los casos nuevos detectados de cáncer 2011. [en línea]. Guatemala: INCAN; 2011. [accesado 20 Ago 2012] Disponible en: <http://regcangua.zzi.org/boletin/cuaygra-cn-2011.pdf>
5. Quereda Seguí F. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos SERMs. [en línea]. Sevilla: SEGO; 2011. [accesado 12 Ago 2012] Disponible en: http://www.sego.es/content/pdf/CONGRESO_SEVILLA_2011/PONENCIAS/18_18_QUE_REDA_SEGUI_FRANCISCO.pdf
6. Espinós J, Reyna C, de la Cruz S, Olier C, Hernández A, Fernández Hidalgo O, et al. Tratamiento hormonal del cáncer de mama: Área de tumores ginecológicos y de mama. Rev Med (Navarra) [en línea] 2008 [accesado 29 Jun 2012]; 52 (1): 40-48. Disponible en: www.unav.es/revistamedicina/52_1/pdf/7-tratamiento.pdf

7. Gómez JA, Altagracia M, Kravzov J, Cárdenas R, Rubio Poo C. Cáncer de mama y las actuales alternativas de tratamiento. Rev Mex Cien Farm [en línea] 2008 [accesado 20 Jul 2012]; 39 (3): 23-30. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/579/57911110008.pdf>
8. Greaves M. Cáncer, el legado evolutivo. [en línea]. Barcelona: Crítica; 2002. [accesado 14 Ago 2012] Disponible en: books.google.com.gt/books?isbn=8484323625
9. Latin Cancer Organization. Lo que necesita saber sobre el cáncer: Génesis del cáncer. [en línea]. Bueno Aires: Latin cancer.org; 2011. [accesado 12 Ago 2012] Disponible en: <http://latincancer.org/asarca/pacientes-familia-amigos/los-que-usted-necesita-saber-sobre-el-cancer/>
10. Lugones M, Ramírez M. Aspectos históricos y culturales sobre el cáncer de mama. Rev. Cubana Med Gen Integr. [en línea] 2009 [accesado 9 Jul 2012]; 25 (3): 9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000300020&lng=es&nrm=iso
11. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [en línea]. Ginebra: OMS; 2013. [accesado 16 Feb 2013] (Nota descriptiva 297). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
12. Sociedad Americana de Cáncer. Guías de la Sociedad Americana contra el cáncer sobre nutrición y actividad física para la prevención del cáncer. [en línea]. Atlanta: La Sociedad; 2006. [accesado 15 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/salud/guiasparaunavidasaludable/nutricion/guias-de-la-sociedad-americana-contr-el-cancer-sobre-nutricion-y-actividad-fisica-para-la-prevencion-del-cancer>
13. Organización Mundial de la Salud. Salud de la mujer. [en línea]. Ginebra: OMS; 2009; [accesado 14 Ago 2012] (Nota descriptiva 334). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/es/index.html>.

14. Organización Mundial de la Salud. Día mundial contra el cáncer. [en línea]. Ginebra: OMS; 2013. [accesado 12 Ene 2013] Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_cancer_day/es/index.html
15. Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S. Departamento de Registro. Informe de los casos nuevos detectados de cáncer 2008. [en línea]. Guatemala: INCAN; 2008. [accesado 20 Ago 2012] Disponible en: <http://regcangua.zzl.org/boletin/reghosp2008.pdf>
16. Zeceña Alarcón DW. Situación de los principales eventos de vigilancia epidemiológica: mortalidad por cáncer de mama. [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2008. [accesado 20 Ago 2012] (Semana No. 35; 540). Disponible en: http://epidemiologia.mspas.gob.gt/semanas/sem2008/Semana35_2008.pdf
17. Laser medica. Cáncer de mama. [en línea]. Costa Rica: Laser Médica; 2011. [accesado 3 Jul 2012] Disponible en: http://www.lasermedica.com/media/cortos/2011/OCTUBRE2011_CANCERDEMAMA.pdf
18. Brandan ME, Villaseñor Navarro Y. Detección del cáncer de Mama: Estado de la mamografía en México. Cancerologia [en línea] 2006 [accesado 04 Feb 2013]; 1: 147 – 162. Disponible en: <http://incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1172289111.pdf>
19. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Cáncer de mama, el diagnóstico precoz salva muchas vidas. [en línea]. Guatemala: IGSS; 2010. [accesado 14 Ago 2012] Disponible en: www.igssgt.org/consejos/cancer_mama.html
20. Lozano-Ascencio R, Gómez-Dantés H, Lewis S, Torres-Sánchez Luisa, López-Carrillo L. Tendencias del cáncer de mama en América Latina y El Caribe. Salud Púb Méx [en línea] 2009 [accesado 20 Jul 2012] 51 Suppl 2:147-156. Disponible en: <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=002286>
21. Pastor IP. Mejora del diagnóstico precoz cáncer de mama pacientes valencianas. [en línea]. Valencia: Servei; 2010. [accesado 12 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/52119/pastor.pdf?sequence=1>

22. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* (Rockville) [en línea] 2005 [accesado 14 Ago 2012]; 34(2): 405-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737977>
23. Ricart JJ. Quimioprevención del cáncer de mama: ensayos clínicos en la prevención farmacológica. *Med Bue Air* [en línea] 2004 [accesado 12 Ago 2012]; 64 (1): [aprox 9 pant] Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802004000100015
24. Office for National Statistics. Cancer incidence and mortality in the United Kingdom 2008-10. [en línea]. Reino Unido: National Statistic; 2012. [accesado 10 Ene 2013] Disponible en: http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171778_289890.pdf
25. Peralta M. Cáncer de mama en Chile: datos epidemiológicos. *Rev Chil Obstet Gine* [en línea] 2002 [accesado 9 Jul 2012]; 67 (6): 439-445. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000600002&lng=es&nrm=iso
26. Australian Institute of Health and Welfare. Australian cancer incidence and mortality: breast cancer for Australia. [en línea]. Australia: AIHW; 2012. [accesado 5 Ene 2013] Disponible en: www.aihw.gov.au/cancer/data/acim_books
27. Australian Institute of Health and Welfare & Australasian Association of Cancer Registries 2012. Cancer in Australia: an overview, 2012. [en línea]. Australia: Canberra; 2012. [accesado 5 Ene 2013] Disponible en: <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129542359>
28. Copola F, Nader J, Aguirre R. Metabolismo de los estrógenos endógenos y cáncer de mama. *Rev Med Urug* [en línea] 2005 [accesado 11 Jul 2012]; 21 (1): 15-22. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0303-32952005000100003&lng=es&nrm=iso

29. Puentes Padron N, Clark G, Solares Carreño JC, Cepero Jiménez M. Tumores de mama, una preocupante para la salud. Rev Cubana (Matanzas) [en línea] 2002 [accesado 20 Ago 2012]; 18(3): 170-4. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/enf/vol18_3_02/enf07302.htm
30. Breast Cancer Organization. Estadísticas del cáncer de mama en los Estados Unidos. [en línea]. Ardmore, Pensilvania: BCO; 2009. [accesado 5 Ene 2013]. Disponible en: http://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer_de_mama/estadisticas
31. López-Carrillo L, Suárez-López L, Torres-Sánchez L. Detección del cáncer de mama en México: síntesis de los resultados de la encuesta nacional de salud reproductiva. [en línea]. México: Instituto de Salud Pública; 2009. [accesado 3 Ago 2012]; 51 (2): 345-349. Disponible en: <https://siid.insp.mx/textos/com-3084126.pdf>
32. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Boletín epidemiológico IGSS. [en línea]. 2011; [accesado 20 Ago 2012]; 22: 1-42. Disponible en: http://www.igssgt.org/prensa/2011/febrero2011/boletin_22_.pdf
33. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Mortalidad por tumor maligno de mama en Guatemala 2005-2006: Boletín Epidemiológico Nacional. [en línea] 2007 [accesado 10 Jun 2012]; (23): 23-29. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/publicaciones/Boletin%20Epidemiologico%20No.%2023-08.pdf>
34. Lorenzo SA, Zimerman JR, Harvey GE, Benitez A, Lev E. Cancer de mama localmente avanzado E III. . [en línea]. Córdoba: Departamento de Oncología, Hospital Vidal Corrientes; 2003. [accesado 20 Ago 2012] Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/catedras/oncomedi/previa/clases/cmla.PDF>
35. Instituto Nacional de Cáncer. Cancer de seno (mama). [en línea]. Bethesda: Instituto Nacional de Cáncer; 2003. [accesado 20 Ago 2012] Disponible en: <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/100013.html>
36. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control. [en línea]. Ginebra: OMS; 2011. [accesado 20 Ago 2012] Disponible en: www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index.html

37. American Cancer Society. Cancer de seno. [en línea]. Atlanta: American Cancer Society; 2009. [accesado 20 Ago 2012] Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno>
38. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. Maturit [en línea] 2008 [accesado 16 Ene 2013]; 61(1-2):203-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19434892>
39. Hernández D, Borges R, Márquez G, Betancourt L. Factores de riesgo conocidos para cáncer de mama pacientes con cáncer patología benigna no patología factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. Rev Venez Oncol [en línea] 2010 [accesado 04 Feb 2013]; 22 (1):16-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241256>
40. Vásquez Benítez E. Programa de actualización médica continua para médicos generales. Ginecología. [en línea]. México DF: Intersistemas; 1997. [accesado 20 Ago 2012] Disponible en: <http://www.drscope.com/privados/pac/generales/ginecologia/deteccio.html>
41. Arce C, Bargalló E, Villaseñor Y, Gamboa C, Lara F, Pérez Sánchez V, et al. Onco guía: Cancer de mama. Canc INCAN (Mexico D.F.) [en línea] 2011 [accesado 04 Feb 2013] Disponible en: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1327324685.pdf>
42. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. Cancer [en línea] 2001 [accesado 04 Feb 2013]; 91(4):863-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241256>
43. Schiaffino R, Ibarra A, González R. CCorrelación entre distintos tipos histológicos de cáncer de mama y receptores estrogénicos. RCO [en línea] 2002 [accesado 11 J 2012]; 67: 377-380. D en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000500009

44. Organización Mundial de la Salud. IARC handbooks for cancer prevention: Breast cancer screening. [en línea]. Ginebra: OMS; 2002. [accesado 12 Ago 2012]. 7 Disponible en: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook7/Handbook7_Breast-0.pdf
45. Lacey JV, Kreimer AR, Buys SS, Marcus PM, Chang SC, Leitzmann MF, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO): Cancer Screening Trial Cohort. [en línea]. Rockville, Maryland: BMC; 2009. [accesado 10 Jun 2012] Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/84>
46. González EE. Tratamiento anti-hormonal adyuvante en mujeres post-menopáusicas con diagnóstico de carcinoma de mama. Oncol Barcel (Madrid) [en línea] 2006 [accesado 15 Jul 2012]; 29 (4): 26-35. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0378-48352006000400004&script=sci_arttext
47. Breast Cancer Prevention Institute. The biologic cause of the abortion breast cancer link: The physiology of the breast. [en línea]. New Jersey: BCPI; 2003. [accesado 4 Ene 2013] Disponible en: <http://www.bcpinstitute.org/physiology.htm>
48. Breast Cancer Organization. Estado de los receptores de hormonas. [en línea]. Ardmore, Maryland: BCO; 2012. [accesado 4 Ene 2013] Disponible en: http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/estado_hormonal
49. Cammarata-Scalisi F, Petrosino P, Balza M, Arenas de Sotolongo A, Milano M, Stock F, Valderrama-Landaeta JL. Determinación de los receptores hormonales en cáncer de mama. Rev Méd Ext Portuguesa (Merida) [en línea] 2008 [accesado 20 Ago 2012]; 2 (2): 70. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/26512/1/articulo3.pdf>
50. Kath R, Höffken K, Otte C, Metz K, Scheulen ME, Hülskamp F, et al. The neu-oncogene product in serum and tissue of patients with breast carcinoma. Ann Oncol (Esen, Alemania) [en línea] 1993 [accesado 12 Ago 2012]; 4(7): 585-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8103351>

51. Bayer Health Care. HER-2/neu. Nuevo marcador para tumor de mama. Rev Bioa [en línea] 2006 [accesado 12 Ago 2012]; 1-7. Disponible en: <http://www.revistabioanalisis.com/arxius/notas/marcadortumordemama.pdf>
52. Gal D, Kopel S, Bashevlain M, Lebowicz J, Lev R, Tancer L. Oncogenic potential of tamoxifen on endometria of postmenopausal women with breast cancer. Gynecol Oncol (Brooklyn) [en línea] 1991 [accesado 04 Jun 2012]; 42(2): 120-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1894169>
53. Cabrera CM. Estudio comparativo de la amplificación de Her2/neu mediante FISH y PCR cuantitativa en tiempo real en tumores de mama. Oncología (Barcelona) [en línea] 2005 [accesado 12 Ago 2012]; 28 (10). [aprox 7 pant] Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0378-48352005001000003&script=sci_arttext
54. Pintos J, Pérez -Galán A. Cáncer de mama: costo-efectividad de la determinación de receptores hormonales y tratamiento adyuvante con tamoxifeno en estadios I y II. Rev Med Urug [en línea] 2000 [accesado 12 Dic 2012]; 16: 114-122. Disponible en: www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2000v2/art3.pdf
55. Bland K, Copeland III EM. La mama: Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas. [en línea]. 3ª ed. Nueva York: Panamericana; 2001. [accesado 15 Ago 2012]; 2(3): 133-40. Disponible en: http://books.google.com.gt/books?id=01yvtLPQD7QC&pg=PA381&lpg=PA381&dq=indicaciones+absolutas+tamoxifeno&source=bl&ots=8Rx0IMmMRK&sig=lvghRXA2ibP1hQmuRasoqa_sDOs&hl=es&sa=X&ei=W4uyUYXCBpK40gGc_oGIAw&ved=0CDQQ6AEwAQ#v=onepage&q=indicaciones%20absolutas%20tamoxifeno&f=false
56. World Health Organization. Classification of tumors. Pathology genetics. [en línea]. Geneva: WHO; 2003. [accesado 3 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/bb4-chap1.pdf>
57. Castillo F, Garzhouzi E, Cuyuch-Lem W. Protocolo de cáncer de mama 2012. Guatemala: Instituto de Cancerología Bernardo del Valle S; 2012.

58. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of tumours pathology of the breast and female genital organs. [en línea]. Geneva: World Health Organization; 2003. [accesado 10 Dic 2012] Disponible en: <http://screening.iarc.fr/doc/BB9.pdf>
59. American Cancer Society. Breast cancer staging: tumor and metastases. [en línea]. Atlanta: American Cancer Society; 2009. [accesado 3 Jul 2012] Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/breast12x15.pdf>
60. Asarca. Tumores de mama: Clasificación TNM. [en línea]. Argentina; ASARCA; 2003. [accesado 20 Ago 2012] Disponible en: <http://www.asarca.org.ar/archivos/pautas03/Mastologia.PDF>
61. Debled M, MacGrogan G, Brouste V. Prognostic factors of early distant recurrence in hormone receptor-positive, postmenopausal breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy: results of a retrospective analysis. Pub Med (Bordeaux, Francia) [en línea] 2007 [accesado 12 Ago 2012]; 109: 2197-2204. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17450590>
62. Instituto Nacional de Cáncer. Terapia hormonal para el cáncer de seno. [en línea]. Bethesda: Instituto Nacional de Cáncer; 2012. [accesado 24 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/tratamiento/terapia-hormonal-seno>
63. Rodríguez R, Roldan G. Estado actual de la quimio prevención del cáncer de mama. Salud militar. Rev Sal Mil (Montevideo) [en línea] 2005 [accesado 15 Ago 2012]; 27: 91-98. Disponible en: <http://www.revistasaludmilitar.com.uy/Volumenes/Vol%2027/PDFs/96-Pag%2091%20a%2098.pdf>
64. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de seno invasivo según la etapa: guía detallada. [en línea]. Atlanta: American Cancer Society; 2011. [accesado 12 Ago 2012] Disponible en: [Http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno-tratamiento-por-etapa41](http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno-tratamiento-por-etapa41)

65. Mayordomo JI, Andrés R. Consejo genético en cáncer cánceres hereditarios: Boletín Oncológico (Zaragoza) [en línea] 2013 [accesado en 12 Ene 2013]; (26): [aprox 12 pant]. Disponible en <http://www.boloncol.com/boletin-26/consejo-genetico-en-cancer-canceres-hereditarios.html>
66. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Normas de atención. Ginecología y obstetricia. Guatemala: IGSS; 2007.
67. American Cancer Society. Medicamentos para reducir el riesgo del cáncer de seno. [en línea]. Atlanta: American Cancer Society; 2011. [accesado 12 Ago 2012] Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002584-pdf.pdf>
68. Andía D, Lafuenteb P, Matorras R, Usandizagaa JM. Efectos secundarios uterinos del tratamiento con tamoxifeno. Euro J Obstet & Gyn and Reprod Bio (España) [en línea] 2001 [accesado 24 Jul 2012]; 1: 134-139. Disponible en: <http://www.elmedicointeractivo.com/ap1/emiold/publicaciones/ejournalgynecologyfebrero/134-139.pdf>
69. Yazigi R, Sahid S. Tamoxifeno y patología endometrial. Rev Med (Las Condes) [en línea] 2001 [accesado 24 Jul 2012]; 12 (4): 13. Disponible en: http://www.clinicalascondes.com/area_academica/Revista_Medica_Octubre_2001/articulo_002.htm
70. National Cancer Institute. Tamoxifeno. [en línea]. Bethesda: American Cancer Society; 2009. [accesado 15 Ago 2012] Disponible en: http://www.cancer.gov/images/documents/4cc082c8-1de6-4a1a-b392-02c3f0744b85/Fs7_16s.pdf
71. Berlière M, Charles a, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. Obstet Gynecol (Bruselas) [en línea] 1998 [accesado 15 Jul 2012]; 91(1): 40-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9464718>

72. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kacanah M, Cronin W, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project NSABP: P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* [en línea] 1998 [accesado 15 Jul 2012]; 90 (18): 1371-88. Disponible en: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/90/18/1371.full.pdf>
73. Instituto Nacional de Cáncer. Diez años de tamoxifeno reduce las recidivas del cáncer de mama y mejora la supervivencia. *Bolet (Bethesda)* [en línea] 2013 [accesado 04 Jun 2012]; 1 (5): [aprox 4 pant] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/noticias/boletin/011613/page3>
74. López Fernández JA, Luque Martínez L, Casanova Sanchís MT, Moreno Ruiz EM, Martínez Escoriza JC, Peiró-Marqués FM. Diagnóstico precoz de carcinoma de endometrio en una paciente tratada con tamoxifeno. *Prog de Obst y Gin* [en línea] 2002 [accesado 13 Ene 2013]; 45 (10): 448-452. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/progresos-obstetricia-ginecologia-151/diagnostico-precoz-carcinoma-endometrio-una-paciente-tratada-13039189-casos-clinicos-2002>
75. Histeroscopia.es. Histeroscopia y tamoxifeno. [en línea] [s.l.] histeroscopia.es; 2010; [accesado 13 Ene 2013] Disponible en: <http://www.histeroscopia.es/Tamoxifeno.htm>
76. Junemann K. Tamoxifeno y patología ginecológica. *Rev Obstet Gin* [en línea] 2009 [accesado 13 Ene 2013]; 4 (3): 247-250. Disponible en: http://www.revistaobgin.cl/files/pdf/2009_vol4_3_247a2500.pdf
77. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* [en línea] 1993 [accesado 13 Ene 2013]; 81 (5): 660-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8469450>
78. Torrejón R. Diagnóstico de cáncer endometrial. [en línea]. Sevilla: SEGO; 2009. [accesado 13 Ene 2013] Disponible en: <http://www.sego.es/content/microsites/30sego/ponencias/1016.html>

79. Salazar F, San Frutos L, Engels V, Bueno B, Pérez-Medina T, Orensanz I, et a. Valoración ecográfica del endometrio en pacientes tratadas con tamoxifeno. Prog Obstet Ginecol [en línea] 2008 [accesado 13 Ene 2013]; 51 (10): 586-92. Disponible en : <http://www.elsevier.es/en/node/2068173>
80. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. Offi J Amer Soc Clin Oncol. (Edinburgo) [en línea] 1999 [accesado 13 Ene 2013]; 17 (7): 2050. Disponible en: http://jco.ascopubs.org/content/17/7/2050.abstract?ijkey=a52205dba6da91ec83709a82c06038671084458f&keytype2=tf_ipsecsha
81. Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. Obstet Gyn (Varese) [en línea] 1999 [accesado 13 Ene 2013]; 93(6):1004-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362171>
82. Gelmon K. One step forward or one step back with tamoxifen?. The Lancet [en línea] 2000 [accesado 13 Ene 2013]; 356 (9233): 868 – 869. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2800%2902670-2/fulltext>
83. San Miguel FM. Evaluación por ultrasonido, del endometrio en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifen, en el Instituto de Enfermedades Neoplasicas. Rev Perú Rad [en línea] 2000 [accesado 13 Ene 2013]; 4 (12): [aprox 10 pant]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/radiologia/v04_n12/evalua_ultra.htm
84. Andia D. Efectos endometriales del tratamiento con tamoxifeno en mujeres con cancer de mama. [en línea]. Bilbao: Sitio Médico; 2000. [accesado 13 Ene 2013] Disponible en: <http://www.sitiomedico.org/endoscopia/actual/diciembre2.htm>

85. Martínez-Parrondo N, Herón SM, Guzmán P, Valenzuela P, Zapico A. Hiperplasia endometrial atípica en biopsia preoperatoria y resultado de la pieza de histerectomía. Clin Invest Gin Obstet (Madrid) [en línea] 2011 [accesado 17 Ago 2012]; 242: 1-3. Disponible en: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0210-573X\(11\)00067-0.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0210-573X(11)00067-0.pdf)
86. Ramírez Martínez CL. Hiperplasia endometrial: actualización integral en ginecología y obstetricia, una visión integral de la mujer. [en línea]. Colombia: Universidad de Antioquia; 2009. [accesado 24 Jul 2012] Disponible en: <http://www.nacer.udea.edu.co/pdf/Obstygine/2009/Pages275.pdf>
87. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Guía clínica del adenocarcinoma de endometrio. [en línea]. Valencia: Fundación Instituto Valenciano de Oncología; 2007. [accesado 04 Feb 2013] Disponible en: http://www.ivo.es/uploads/Gu%C3%ADa_CI%C3%ADnica_Adenocarcinoma_de_Endometrio.pdf
88. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. JAMA [en línea] 1996 [accesado 17 Ago 2012]; 275: 370-5. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569016>
89. Manrique M. Hiperplasia endometrial: Tipos, diagnóstico y tratamiento. [en línea]. Granada: Hospital Virgen de las Nieves; 2009. [accesado 04 Feb 2013] Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/cr.hiperplasia_endometrial.pdf
90. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A. et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. J Nat Cancer Inst [en línea] 1999 [accesado 22 Ago 2012]; 91: 1131-7. Disponible en: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/91/13/1131.full.pdf>

91. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril (Roma)* [en línea] 2004 [accesado 22 Ago 2012]; 82: 256-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15237003>
92. American Cancer Society. Cancer endometrial (uterino). [en línea]. Atlanta: American Cancer Society; 2011. [accesado 04 Feb 2013] Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002291-pdf.pdf>
93. Kurman RJ, Kaminski P, Norris HJ. The behaviour of endometrial hyperplasia. A longterm study of untreated hyperplasia en 170 patients. *Canc* [en línea] 1985 [accesado 14 Sept 2012]; 56: 403-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4005805>
94. García Ayala E, Cárdenas Mastrascusa L, Sandoval Martínez D, Mayorga Anay H. Hiperplasia endometrial: análisis de serie de casos diagnosticados en biopsia endometrial. *Rev Chil Obstet Gin* [en línea] 2010 [accesado 14 Sept 2012]; 75(3): 146-152. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262010000300002&script=sci_arttext
95. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio. Evidencias y recomendaciones. catálogo maestro de guías de práctica clínica IMSS-478-11. [en línea]. México: Secretaría de Salud; 2010. [accesado 04 Feb 2013] Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/478_GPC_CxncerEndometrio/GER_Cxncer_de_Endometrio.pdf
96. Medina Villaseñor AE, Martínez Macias R. Cáncer de endometrio. Fundamentos de oncología. [en línea]. México DF: UNAM; 2009. [accesado 04 Feb 2013] Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/75523263/Fundamentos-de-Oncologia>
97. Vázquez Sánchez V, Martínez Fuentes AJ, Díaz Sánchez MA. Menarquia y ciclo menstrual en estudiantes de ciudad de La Habana. *Rev Cubana Sal Púb.* [en línea] 2005 [accesado 14 Oct 2012]; 31 (4): 301-5. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v31n4/spu06405.pdf>

98. Asociación Española de Ginecología y Obstetricia. Menopausia: Mitos y verdades. [en línea]. Madrid: Asociación Española de Ginecología y Obstetricia; 2013. [accesado 14 Feb 2013] Disponible en: <http://www.aego.es/menopausia.asp>
99. Olaya Guzmán EJ. Cáncer de endometrio. Fundamentos de oncología. [en línea]. México DF: UNAM; 2009. [accesado 04 Feb 2013]; 361-366. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/75523263/Fundamentos-de-Oncologia>
100. Histeroscopia.es. Hiperplasia endometrial. [en línea] [s.l.] histeroscopia.es; 2010. [accesado 13 Ene 2013] Disponible en: <http://www.histeroscopia.es/Hiperplasia.htm>
101. Carney WP, Neumann R, Lipton A, Leitzel K, Ali S. Potential clinical utility of serum H-2/neu oncoprotein concentrations in patients with breast cancer. *CC* [en línea] 2003 [accesado 12 A 2012]; 49:1579-98. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1450058>
102. Quintana León MD. Cáncer del endometrio: guía de manejo. *Rev Cent Obst Gine (Guatemala)* [en línea] 2010 [accesado 20 Ago 2012]; 15(2): 40-49. Disponible en: http://www.fecasog.org/jm/index.php?option=com_content&view=article&id=148:cancer-del-endometrio-guia-de-manejo&catid=64:revcog-vol-15-numero-2-abril-junio-2010&Itemid=129
103. Sorosky JI. Endometrial Cancer. *Obs and Gyn Gin.* [en línea] 2008 [accesado 13 Ene 2013]; 97-103. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18238985>
104. De León ER, García CO, de la Roca LG, de León JM, Barrera AG, Ramírez DE. Guía para la elaboración del protocolo de investigación. [en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Unidad de Trabajos de Graduación; 2013. [accesado 04 Jun 2012] Disponible en: <http://medicina.usac.edu.gt/utg//Gu%C3%ADa para la elaboraci%C3%B3n del protocolo.pdf>
105. Wikipedia. Terminología anatómica de la localización. [en línea]. [s.l.] Wikipedia; 2013. [accesado 12 Ago 2012] Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Terminolog%C3%ADa_anat%C3%B3mica_de_localizaci%C3%B3n#Eje_lateral

106. Instituto Nacional de Cáncer. Cáncer del seno (mama): Tratamiento. [en línea]. Bethesda: Instituto Nacional del Cáncer; 2013. [accesado 17 Oct 2012] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page1>
107. Vásquez Benítez E. Programa de actualización médica continua para médicos generales. Ginecología. [en línea]. México DF: Intersistemas; 1997. [accesado 20 Ago 2012] Disponible: <http://www.drscope.com/privados/pac/generales/ginecologia/deteccio.html>
108. México. Secretaría de la Salud. Programa de Acción específico 2007-2012: Cáncer de mama. [en línea]. México: Secretaría de Salud; 2008. [accesado 20 Ago 2012] Disponible en: <http://www.spps.gob.mx/cancer-de-mama>
109. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de seno invasivo según la etapa: guía detallada. [en línea]. Atlanta: American Cancer Society; 2011. [accesado 12 Ago 2012] Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno-tratamiento-por-etapa>
110. Manual de propedéutica médica y quirúrgica: vocabulario. [en línea]. [s.l.] Angelfire; 2013. [accesado 12 Ago 2012] Disponible en: <http://www.angelfire.com/weird/medicine/INTERROGA1.htm>
111. García-Pelayo R. Diccionario manual de la lengua española. 17ed. España: Larousse; 2007.
112. Ramírez D. Árbol del problema y planteamiento del problema. [en línea]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Unidad de Trabajos de Graduación; 2010. [accesado 04 Jun 2012]; 1-4. Disponible en: [http://medicina.usac.edu.gt/utg//%C3%81rbol de problema y planteamiento del problema.pdf](http://medicina.usac.edu.gt/utg//%C3%81rbol%20de%20problema%20y%20planteamiento%20del%20problema.pdf)
113. Iglesias V. Diseño transversal. [en línea]. Whashington: OPS; 2005. [accesado 04 Jun 2012]. Disponible en: http://www.bvsde.paho.org/cursoa_epi/e/pdf/modulo9.pdf

114. Ramos Méndez AD. Guía para la preparación de referencias bibliográficas según estilo Vancouver. [en línea]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Biblioteca y Centro de Documentación; 2010. [accesado 04 Jun 2012]. Disponible en: [http://medicina.usac.edu.gt/graduacion/Normas de Ref Medicina vancouver.pdf](http://medicina.usac.edu.gt/graduacion/Normas%20de%20Ref%20Medicina%20vancouver.pdf)
115. Hernández Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. [en línea]. 4 ed. México: Mc Graw Hill; 1997. [accesado 04 Jun 2012]. Disponible en: [http://www.upsin.edu.mx/mec/digital/metod invest.pdf](http://www.upsin.edu.mx/mec/digital/metod_invest.pdf)
116. Comisión Interinstitucional de Acciones Conjuntas de Sector Académico y del Sector Salud. Prioridades comunes de investigación en salud 2006-2010. [en línea]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Medicas, Unidad de Postgrado; 2010. [accesado 04 Jun 2012] Disponible en: <http://postgradomedicinausac.com/blog/wp-content/uploads/2011/05/Prioridades-comunes-de-investigaci%C3%B3n-en-salud.pdf>
117. Rada G. Estudios de casos y controles III. [en línea] Chile: Epi centro: 2007; [accesado 13 Ene 2013] Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/recursos/recepidem/epiAnal7.htm>
118. Organización Mundial de la Salud. Modulo de principios epidemiología para el control de enfermedades (MOPECE). [en línea]. 2 ed. Washington: OMS; 2011. [accesado 04 Jun 2012]. Disponible en: <http://bvs.per.paho.org/texcom/colera/MOPECE.pdf>



Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
OPCA, UNIDAD DE DOCUMENTACIÓN

ANEXO 2
HOJA DE HORMONOTERAPIA

Registro: _____
 Nombre: _____ Edad: _____
 Diagnóstico: _____ Estadio: _____
 Receptores hormonales: _____
 Finalidad de tratamiento Neoadyuvante: _____ Adyuvante: _____ Paliativo: _____

Medicamento: _____ Dosis: _____
Fecha de inicio: _____ Fecha probable para finalizar: _____

SEGUIMIENTO

Fecha	Tiempo de uso	Efectos adversos	Observaciones	Médico

Fecha	USG endovaginal	Biopsia endometrial

ANEXO 3
Frecuencia por año de pacientes con cáncer de mama
INCAN, 2001-2010

Año	F (%) (N=2470)
2001	163 (7)
2002	197 (8)
2003	206 (8)
2004	190 (8)
2005	198 (8)
2006	277 (11)
2007	294 (12)
2008	263 (10)
2009	313 (13)
2010	369 (15)
Total	2470 (100)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, año 2001-2010.

ANEXO 4
Tiempo de uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama
INCAN, 2001-2010

Tiempo	F (%) (n = 753)
6 meses - < 2 años	28 (4)
1 - < 2 años	54 (7)
2 - < 3 años	105 (14)
3 - < 4 años	84 (11)
4 - < 5 años	47 (6)
5 años	435 (58)
Total	753 (100)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, año 2001-2010.

ANEXO 5
Lugar de procedencia de pacientes con cáncer de mama
INCAN, 2001-2010

CARACTERÍSTICAS	TOTAL (N=2470)	
	F	%
Guatemala	959	(39)
Santa Rosa	156	(6)
Jutiapa	134	(5)
Quetzaltenango	125	(5)
Escuintla	121	(5)
San Marcos	116	(5)
Suchitepéquez	93	(4)
Huehuetenango	77	(3)
Izabal	74	(3)
Sacatepéquez	64	(3)
El Progreso	64	(3)
Zacapa	60	(2)
Quiché	55	(2)
Chiquimula	54	(2)
Chimaltenango	53	(2)
Retalhuleu	45	(2)
Jalapa	45	(2)
Petén	43	(2)
Baja Verapaz	33	(1)
Alta Verapaz	32	(1)
Sololá	19	(1)
Totonicapán	15	(1)
Extranjeros*	33	(1)
Total	2470	(100)

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, año 2001-2010.
 * Belice, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, México, Colombia y Uruguay.

Anexo 6

Tabla de contingencia para asociación entre cáncer endometrial con el uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama INCAN, 2001-2010

Factor de riesgo Tamoxifeno	Cáncer endometrial		TOTAL
	Presente	Ausente	
Presente	6	747	753
Ausente	0	1717	1717
Total	6	2464	2470

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, años 2001-2010.

Anexo 7

Tabla de contingencia para asociación entre hiperplasia endometrial con el uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama INCAN, 2001-2010

Factor de riesgo Tamoxifeno	Hiperplasia endometrial		TOTAL
	Presente	Ausente	
Presente	11	742	753
Ausente	3	1714	1717
Total	14	2456	2470

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, años 2001-2010.

Anexo 8

Tabla de contingencia para asociación entre pólipos endometriales con el uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama INCAN, 2001-2010

Factor de riesgo Tamoxifeno	Pólipo endometrial		TOTAL
	Presente	Ausente	
Presente	8	745	753
Ausente	3	1714	1717
Total	11	2459	2470

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama INCAN, años 2001-2010.

“Lesiones endometriales asociadas con el uso de tamoxifeno”

Estudio de casos y controles realizado en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología “Dr. Bernardo del Valle S” –INCAN- 2001 - 2010

Montejo Carrillo, Gady Ruby	
Carnet	200610135
Teléfono	40121995
Correo electrónico	grmontejoc@hotmail.com
Quezada Pérez, Julia Rebeca	
Carnet	200610134
Teléfono	50195363
Correo electrónico	jubecky@hotmail.com

Asesores	
Dr. Roberto Camposeco Cruz	
Especialidad	Ginecología y Obstetricia
Institución donde labora	INCAN
No. Colegiado	8,149
Teléfono	54176802
Dr. Roilan Gómez Aceytuno	
Especialidad	Cirujano Oncólogo
Institución donde labora	INCAN
No. Colegiado	6,277
Teléfono	59048080
Revisor	Dr. Luis Humberto Araujo Rodas
Especialidad	Ginecología y Obstetricia
Institución donde labora	IGSS Pamplona
No. Colegiado	10583
No. Registro Personal	20030840
Teléfono	55182336

Guatemala, julio de 2,013

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre lesiones endometriales con el uso de tamoxifeno. **Población y métodos:** Estudio de casos y controles, retrospectivo, cuantitativo. Se incluyeron 2,470 expedientes clínicos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama entre los años 2001 al 2010. Se registraron: características generales, oncológicas, patología endometrial, tratamiento con tamoxifeno y su duración. **Resultados:** 753 pacientes tomaron tamoxifeno y 1,717 no tomaron. El rango de edad más frecuente fue de 50 a <60 años con 734/2,470 (30%) pacientes; 415 (53%) pacientes tuvieron receptores hormonales positivos; 435/753 (58%) pacientes tomaron tamoxifeno durante 5 años o más. De las 753 pacientes que tomaron tamoxifeno, se encontraron 6 pacientes que tenían cáncer (0.8%), 11 con hiperplasia (1.46%), 8 con pólipos (1.06%) y el resto no desarrollaron patología endometrial. Utilizando la probabilidad por independencia de eventos se encontró relación estadística entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de cáncer. El riesgo por exposición a tamoxifeno para desarrollar hiperplasia endometrial fue de 8 veces más con intervalo de confianza 95%(IC) de 2.35–30.44 y para pólipo fue de 6 veces más en pacientes expuestas (IC = 1.62 – 23.19). El riesgo de desarrollar lesión endometrial asociado al tiempo de exposición a tamoxifeno de 6 meses a menos de 1 año fue 7.66 veces más (IC: 2.64 - 22.2) y el rango 2 años a menos de 3 años con 3 veces más (IC: 1.28 - 7.28) **Conclusión:** Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna considerando el tamoxifeno asociado con el desarrollo de lesiones endometriales.

Palabras clave: Cáncer de mama, tamoxifeno, hiperplasia endometrial, cáncer endometrial y pólipo endometrial.