

M. Morillo,
E. López,
A. Mora,
J. E. Arjona,
B. Povedano,
S. Carrasco

Patología endometrial en pacientes con cáncer de mama. Estudio del tamoxifeno como factor de riesgo del carcinoma de cuerpo de útero

Endometrial pathology in patients with breast cancer. Adjuvant tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri

SUMMARY

The authors report on six cases of patients affected by endometrial cancer who had received adjuvant tamoxifen (TMX) in the treatment of breast cancer. This retrospective study includes 640 women with operable breast cancer treated during a 14-year period, 1980-1993; 599 of which were at risk to develop uterine neoplasm.

The six cases report in this paper were included in the 425 patients who received TMX, 20 mg per day, with a mean duration of TMX treatment of 62 months. Outcomes are focused on three mixed malignant müllerian tumors (MMMT) and three endometrial adenocarcinomas. Relative risk for the patients receiving adjuvant TMX is over 1.41.

The authors also included the women underwent hysterectomy due to benign gynecologic processes, some of them received adjuvant TMX treatment for their primary breast carcinomas.

Palabras clave

Cáncer de mama, Tamoxifeno, Carcinoma de cuerpo de útero.

Key words

Breast cancer, Tamoxifen, Carcinoma of corpus uteri.

Servicio de Obstetricia
y Ginecología.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba.

INTRODUCCIÓN

El tamoxifeno (TMX) es un antiestrógeno no esteroideo que desde hace más de 20 años viene utilizándose ampliamente en el tratamiento del cáncer de mama. Su mecanismo de actuación va a depender del órgano diana, de su dosis y del estado hormonal de la paciente.¹ A la dosis usual de 20 mg diarios, su acción antagonista de los estrógenos a nivel mamario, además de otros mecanismos hoy día co-

nocidos, se contrapone con su efecto agonista parcial en la vagina y el endometrio. Como consecuencia de esta acción estrogénica se han descrito metrorragias en pacientes menopáusicas causadas por pólipos y/o hiperplasias endometriales, e incluso un incremento moderado del carcinoma de endometrio.^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37}

Como mecanismo etiopatogénico más importante de la hiperplasia endometrial y del carcinoma de en-

ometrio se encuentra su estimulación mantenida por los estrógenos sin la posterior acción de la progesterona. Dentro de los factores epidemiológicos de estas patologías destacan la obesidad, nuliparidad, menopausia tardía, etc., similares a los ya conocidos como factores de riesgo para padecer un cáncer de mama. De hecho, para Schwartz et al.³⁸ las mujeres con cáncer de endometrio tienen un riesgo relativo (RR) de 4,1 de padecer un carcinoma de mama o la inversa como también señalan otros autores.³⁹

En el origen de los sarcomas uterinos los criterios actuales se basan en la multipotencialidad de las células müllerianas de las que derivan estos tejidos. Son los sarcomas de endometrio los derivados de las glándulas y del estroma endometrial y los leiomiomas los derivados del propio músculo uterino. Los factores etiológicos no son bien conocidos, y aunque entre ellos destaca la radioterapia pélvica previa,^{40, 41} no es confirmada en la mayoría de los casos. Una posible causa genética ha sido observada en la población Huterita.⁴²

La génesis de los tumores müllerianos mixtos malignos (TMMM) a partir de una hiperplasia o un pólipo endometrial⁴³ y la presencia de receptores hormonales en estos tumores⁴⁴ hacen pensar que el estímulo estrogénico continuado, al igual que en el carcinoma de endometrio, puede ser un factor desencadenante.

MATERIAL Y MÉTODOS

El grupo de estudio lo componen 640 pacientes con carcinoma de mama tratadas entre los años 1980-1993 y 421 neoplasias del cuerpo de útero (36 sarcomas y 385 carcinomas) tratadas durante los años 1980-1985.

Hemos realizado 3 grupos de pacientes:

1. Formado por aquellas pacientes que presentaron una neoplasia de mama y después del cuerpo uterino.
2. Pacientes que tras su neoplasia uterina han presentado un carcinoma de mama.
3. Un grupo de pacientes tratadas con cáncer de mama y que posteriormente se les ha realizado una histerectomía por procesos benignos.

Se estudia la edad de las pacientes, sus antecedentes obstétrico-ginecológicos, el tratamiento utili-

zado en el cáncer de mama y los tipos histológicos de neoplasias uterinas observadas.

El seguimiento medio de las pacientes con carcinoma de mama ha sido de $76,7 \pm 42,8$ meses, con una media de 71 meses y unos límites de 8 y 193 meses. Las neoplasias uterinas han tenido un seguimiento medio de $79,5 \pm 54,3$ meses (rango: 1 a 234 meses).

Los pacientes con cáncer de mama que tomaron TMX han tenido un seguimiento de $70,6 \pm 39,2$ meses (rango de 10 a 186 meses), y las que no lo recibieron, de $103,6 \pm 43,5$ meses (rango de 8 a 193).

RESULTADOS

Han sido 11 pacientes la que han presentado ambos tipos de neoplasias. Seis casos corresponden a mujeres tratadas de cáncer de mama y que metacrónicamente presentaron otro del cuerpo uterino. En 4 casos el carcinoma de mama fue metacrónico al de útero. El sólo caso presentó sincrónicamente ambos procesos.

Hemos de señalar que de las 640 pacientes estudiadas por cáncer de mama, 40 de ellas estaban histerectomizadas previamente (las 4 ya citadas con el cáncer de útero previo y el resto por procesos benignos), por lo que solamente existen 599 casos con riesgo de padecer una neoplasia uterina posterior, al descontar también la paciente que las presentó simultáneamente.

En la tabla I se exponen las edades medias y su desviación estándar (DS) de las distintas neoplasias estudiadas. Debido al pequeño número de casos, no existen significados estadísticos, aunque se observa que el cáncer de mama posterior a la neoplasia uterina presenta una edad media muy superior a la edad media de esta enfermedad.

TABLA I
EDAD MEDIA EN LOS CÁNCERES DE ÚTERO Y MAMA

Tipo de cáncer	N.º de casos	Media \pm DS	Rango (años)
Cáncer primario de útero	4	$69,0 \pm 7,5$	59-77
Cáncer secundario de útero ...	6	$64,7 \pm 12,4$	52-83
Cáncer primario de mama	6	$59,0 \pm 12,3$	47-77
Cáncer secundario de mama ..	4	$73,5 \pm 4,8$	67-78
Cáncer de mama único	629	$57,3 \pm 12,7$	25-86
Sarcomas de útero único	33	$62,7 \pm 13,6$	16-85
Adenocarcinomas de útero	385	$62,5 \pm 10,1$	33-86

TABLA II
ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS
EN LOS CÁNCERES DE ÚTERO Y MAMA

Tipo de cáncer	N.º de casos	Paridad media	Nulíparas (%)	Menopáusicas (%)
Cáncer primario de útero ..	4	4,3 ± 2,6	0,0	100,0
Cáncer primario de mama.	6	3,8 ± 3,6	16,7	83,3
Cáncer de mama único	629	2,7 ± 1,9	17,9	67,5
Sarcomas de útero único .	33	2,4 ± 1,6	21,2	81,8
Adenocarcinomas de útero	193	2,4 ± 2,1	25,4	81,1

El tiempo medio transcurrido entre la neoplasia de mama y la de útero ha sido de $5,7 \pm 1,4$ años (rango de 4 a 8 años) y de $4,5 \pm 2,8$ años (rango de 1 a 8 años) entre la neoplasia uterina y la de mama.

Los antecedentes obstétricos de las pacientes se muestran en la tabla II. Solamente una paciente con cáncer de mama y que tuvo posteriormente un carcinoma de útero no era menopáusica al diagnóstico del cáncer de mama, aunque llevaba más de 2 años en amenorrea cuando se diagnosticó el tumor uterino.

De las 599 pacientes con riesgo de cáncer de útero posterior al de mama, 425 (70,9%) habían recibido TMX como tratamiento adyuvante (asociado o no a otros tratamientos) a una dosis de 20 mg diarios y con un tiempo medio de administración de $62,2 \pm 27,7$ meses (rango de 6 a 120 meses). No recibieron tratamiento adyuvante con TMX 174 pacientes (29,1%).

La edad media de las pacientes que recibieron TMX adyuvante ha sido de $60,2 \pm 11,6$ años, y la de las que no lo recibieron de $50,1 \pm 12,6$ años. De las primeras, en el 77,8% de los casos eran menopáusicas y solamente el 42,9% de las segundas.

Los 6 casos de neoplasias uterinas posteriores a la mamaria tuvieron lugar en pacientes que habían recibido tratamiento con TMX, aunque, como señalaremos más adelante, una de ellas ya no lo tomaba en el momento del diagnóstico. El tiempo medio de dicho tratamiento en estas pacientes ha sido de $60,8 \pm 5,8$ meses.

La incidencia de cáncer uterino metacrónico al de mama en pacientes que recibieron TMX es para nosotros del 1,4% (6/425), un 0,7% para el adenocarcinoma y otro 0,7% para el sarcoma. El RR de padecer cáncer de útero de las pacientes que tomaron TMX frente a las que no lo recibieron es de 1,41, con un exceso de riesgo (ER) del 41,5%.

En la tabla III se exponen los 6 casos señalados. En todas las pacientes se realizó el diagnóstico después de un legrado biopsia por metrorragia.

El caso 6 es una paciente menopáusica que tras 56 meses con TMX adyuvante comienza con metrorragias, en el legrado uterino se extrae un pólipo cervical benigno de 4 cm y se confirma la existencia de una hiperplasia glandular quística de endometrio. Suspendido el tratamiento con TMX, no presenta clínica de hemorragia hasta 2 años más tarde en que por nuevo legrado uterino se diagnostica de un adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado. Después de la cirugía se observa un adenocarcinoma avanzado (estadio IIIA G1) con afectación del istmo y del ovario izquierdo.

Los otros 2 adenocarcinomas han sido, 1 de ellos después de 66 meses de tratamiento con TMX, y que tras cirugía resultó un carcinoma avanzado y moderadamente diferenciado (IIIA G2), y el tercer caso, el de una paciente que tras 68 meses con TMX se diagnostica por legrado uterino un tumor en estadio IB G1 cuyo tratamiento es solamente actínico dada la avanzada edad de la paciente.

TABLA III
CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE ÚTERO METACRÓNICO

Casos	Edad Ca. mama	Tratamiento Ca. mama	Tiempo tamoxifeno	Edad Ca. útero	Histología	Estadio Ca. útero
1 ACR	70	MRM-QT-TMX	53 meses	75	Adenosarcoma endometrio	IB
2 RSV	77	MS-RT-TMX	68 meses	83	Adenocarcinoma endometrio	IBG1
3 JTS	47	MRM-TMX	66 meses	52	Adenocarcinoma endometrio	IIAG2
4 CRH	50	MRM-QT-TMX	59 meses	54	TMMM homólogo	IB
5 PRM	60	MRM-TMX	63 meses	66	TMMM homólogo	IB
6 EMG	51	MRM-TMX	56 meses	58	Adenocarcinoma endometrio	IIAG1

MRM: mastectomía radical modificada. MS: mastectomía simple. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. TMX: tamoxifeno.

En nuestra serie de carcinomas de endometrio (de los que solamente en 193 casos conocemos todos sus datos) el 62% de los mismos se encuentran en estadio I (15,5% para el estadio IB) y solamente un 9,5% pertenecen al estadio IIIA. La diferenciación tumoral G1 se ha observado en el 67,7% y la G2 en el 25,8% de los tumores.

Los sarcomas uterinos observados, todos ellos en tratamiento continuado con TMX (53, 59 y 63 meses) tienen la particularidad de que los 3 son tumores müllerianos (TMMM), aunque 1 de ellos (caso 1) era una adenosarcoma de bajo grado de malignidad.

Todos han sido tratados con cirugía más quimio y/o radioterapia. En una revisión nuestra de los sarcomas uterinos,⁴⁵ de 36 casos observados, 17 de ellos (47,2%) eran TMMM, de los cuales el 55,5% se encontraron en estadio I (un 44,4% para el estadio IB).

Al cerrar este estudio solamente ha fallecido una paciente (caso 4) tras recidiva abdominal y metástasis hepáticas de su sarcoma. El resto de las pacientes se encuentran en remisión completa.

En el grupo de pacientes sometidas a histerectomía por procesos benignos tras la neoplasia de mama encontramos 7 casos. Cinco de ellas en tratamiento con TMX y 2 sin él. Las causas de la histerectomía fueron metrorragias por úteros miomatosos (3 casos), tumoraciones benignas de ovario (2 casos), un prolapso uterino de tercer grado y una metrorragia persistente con pólipo endometrial de 10 cm. Los resultados histológicos y el tiempo que llevaban tomando TMX se indican en la tabla III.

Es de destacar la presencia en 2 pacientes (casos 1 y 2) intervenidas por formaciones ováricas benignas, de pólipos glandulares quísticos regresivos de endometrio sin sintomatología hemorrágica. En el caso 4,

en tratamiento con acetato de medroxiprogesterona junto con TMX desde hacía 13 meses por recidiva de su enfermedad mamaria, el sangrado genital puso de manifiesto un útero de 17 cm de longitud, y en cuyo estudio histológico tras la histerectomía se informa de «pólipo glandular quístico regresivo de 10 cm, con estroma celular edematoso con áreas fibróticas e intensa decidualización estromal con cambios mixoides y reacción inflamatoria. Las glándulas endometriales son quísticas y el epitelio con metaplasia mucoide. En las luces glandulares existen células gigantes multinucleadas con ruptura epitelial y granuloma mucoide».

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Teniendo en cuenta que tanto el cáncer de mama como el de útero poseen, en gran porcentaje de casos, una hormonodependencia estrogénica, sería lógico encontrar una mayor coincidencia de ambos tumores. Este hecho puede ser un sesgo a la hora de valorar a las pacientes con cáncer de mama tratadas con TMX, e incluso puede resultar contradictorio observar que existen indicaciones de tratamiento con este «antiestrógeno» para el carcinoma de endometrio^{46, 47} Satyaswaroop et al⁴⁸ observaron *in vitro* una inhibición del crecimiento celular del adenocarcinoma endometrial al administrar TMX y progesterona. Esta acción benéfica sería debida a un aumento de la síntesis de receptores de progesterona inducida por el efecto estrogénico débil del TMX, favoreciendo así la acción de los progestágenos. Más adelante este mismo grupo de trabajo⁴⁹ indicó que el tamoxifeno estimulaba el crecimiento del cáncer de endometrio tras-

TABLA IV
CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON PATOLOGÍA BENIGNA DE ÚTERO

Casos	Edad Ca. mama	Tratamiento Ca. mama	Tiempo tamoxifeno	Histología
1 JB	48	MRM-TMX	6 meses	Quiste seroso ovario. Pólipo endometrial 3 cm.
2 MIC	63	MRM-TMX	33 meses	Quiste del paraovario. Pólipo endometrial 2 cm.
3 VHM	43	MRM-TMX	39 meses	Útero miomatoso. Endometrio secretor irregular.
4 FAM	69	MRM-NT	13 meses*	Pólipo endometrial quístico de 10 cm.
5 JSM	46	MRM-NT	—	Adenomiosis uterina. Endometrio atrófico.
6 LMB	64	TU-RT	—	Mioma uterino. Endometrio atrófico.
7 CLM	83	MS-TMX	21 meses	Atrofia quística endometrial.

MRM: mastectomía radical modificada. MS: mastectomía simple. TU: tumorectomía. RT: radioterapia. TMX: tamoxifeno. NT: no tratamiento adyuvante. *En tratamiento con TMX más medroxiprogesterona por recidiva.

TABLA V
CÁNCER DE MAMA, TAMOXIFENO Y NEOPLASIAS DE ÚTERO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Autores	Ref. bibl.	Año	Tipo de estudio	Años TMX	N.º casos	Con TMX	Sin TMX
Hardell L	10	1988	CC	1-9	23	11**	12
Fornander T, et al.	11	1989	CR	2-5	15	13**	2
Mathew A, et al.	13	1990	CS	4-8	5	5	—
Malfetano JH	17	1990	CS	1,5-4	7	7	—
Dauplat J, et al.	15	1990	CS	1,5-2	2	2	—
Champion PE, et al.	26	1991	CS	2-3	31	3	28
Andersson M, et al.	35	1991	CC	1	9	7*	2
Mignotte H, et al.	6	1992	CS	2,5-9	20	20	—
Magriples U, et al.	2	1993	CS	0,25-10	53	15**	38
Seoud MA, et al.	19	1993	CS	5	5	5	—
Barakat RR, et al.	24	1994	CS	1-6	73	23	50
Fisher B, et al.	20	1994	CR	2-5	25	23	2
Van Leeuwen FE, et al.	7	1994	CC	1-6	98	23	75

CS: casos series. CC: casos/controles. CR: casos randomizados. * TMX 30 mg/día. ** TMX 40 mg/día.

plantado a ratones atómicos, sugiriendo la posibilidad de una creciente incidencia de estos tumores durante la terapia prolongada con tamoxifeno. Un trabajo reciente⁵⁰ señala al TMX como responsable de una metaplasia mucinosa del endocervix y probablemente la causa de los carcinomas de células claras endocervicales y los producidos en un endometrio atrofico.

Aunque el RR de carcinoma de endometrio en pacientes con antecedentes de cáncer de mama oscila entre 1,3 a 4,9, dependiendo de las series revisadas,^{51, 52} desde que en 1985 Killackey et al⁵³ publicaran los 3 primeros casos de cáncer de cuerpo de útero en pacientes en tratamiento con TMX, han sido múltiples las publicaciones que estos últimos han estudiado el tema y pasan de 200 (224) el número de casos aportados.⁵⁴ Nos remitimos a la bibliografía reseñada^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37} para poner de manifiesto estos hechos, aunque en la tabla V exponemos los casos observados por distintos autores, donde la mayoría son de series propias y sin grupo control.

A pesar de que los estudio de Hardell,¹⁰ Fornander et al¹¹ y Magriples et al² fueron realizados en pacientes con dosis elevadas de TMX (40 mg/día), otros trabajos^{6, 7, 13, 15, 17, 20, 24, 26} señalan la relación entre el carcinoma de endometrio y el tratamiento de TMX a dosis usuales de 20 mg/día. Así, Mignotte et al⁶ en los 20 casos aportados, las pacientes recibieron una dosis de 20 mg/día durante una media de 54 meses. Igualmente sucede con los estudios del

NSABP²⁰ y en el elevado número de casos del estudio holandés.⁷

No obstante, el RR de carcinoma de endometrio en mujeres que reciben TMX varía de unos autores a otros. Sin contar los elevados riesgos (RR de 2,5 a 6,4) de las pacientes que recibieron dosis de 40 mg/día, las cifras de RR para las dosis habituales oscilan de 1,3⁷ a 1,5,²⁰ e incluso algunos autores²⁶ señalan una disminución de su incidencia (RR = 0,47). En la amplia revisión llevada a cabo por Jaiyesimi et al,⁵⁵ con 5.524 mujeres en tratamiento con TMX, la incidencia del carcinoma endometrial es del 0,9 frente al 0,2% del grupo control (4.301 mujeres), resultando un RR = 1,47. Para Jordan y Assikis⁵⁴ la incidencia acumulada de esta patología es del 1% para las pacientes tratadas y un 0,8% para las no tratadas.

El aumento del riesgo parece estar relacionado, además de con las altas dosis, con el tiempo de tratamiento o las dosis acumuladas. Para Ismail³ la dosis total acumulada superior 35 g de TMX supone un riesgo para tumores malignos del útero. Van Leeuwen et al⁷ encuentran un RR de 2,2 en los tratamientos de 2 a 5 años y un RR = 3 cuando sobrepasan los 5 años. La dosis total acumulada de 14 a 31 g presentó para estos autores un RR = 2,5, y cuando superan los 31 g el RR es de 2,1.

Para nosotros el RR de carcinoma de cuerpo uterino en las pacientes que recibieron TMX a una dosis de 20 mg/día y por un tiempo medio de 60,8 meses ya hemos señalado que ha sido de 1,41 (no significativo), aunque queremos resaltar la elevada incidencia de sarcomas y en especial de tumores müllerianos malignos.

En la revisión realizada por Jordan et al⁵⁴ entre los 224 casos observados encuentran 15 sarcomas, de los cuales 8 casos son TMMM. Stewart⁵⁶ en el Ensayo Escocés relativo al tratamiento adyuvante con TMX durante 5 años encuentra 3 casos de sarcomas en el grupo con tratamiento y 2 en el grupo control, por 1 caso de adenocarcinoma en el grupo control y ninguno en el grupo tratado. Otros autores^{57, 58, 59} han publicado igualmente el hallazgo de tumores müllerianos en pacientes menopáusicas tratadas con TMX.

Un peor pronóstico de estos tumores referido inicialmente por Magriples et al² no ha sido confirmado por otros autores.^{7, 11, 20, 24, 54} En nuestro estudio, sin embargo, observamos que de los 3 adenocarcinomas, 2 de ellos se encontraban en estadios avanzados. La única muerte señalada por nosotros es la

producida en una paciente con TMMM. Van Leeuwen et al⁷ no encuentran ninguna muerte por carcinoma endometrial en las mujeres que tomaron TMX, por 4 producidas en el grupo control. No obstante, sí parece observarse un acortamiento del tiempo entre la neoplasia de mama y la de útero. Para Barakat et al²⁴ este intervalo es de 4,6 años para las que lo recibieron y de 6,7 años para el grupo control.

Toda esta información sobre las acciones del TMX en el aparato genital femenino ha impulsado una serie de estudios para diagnosticar los posibles cambios producidos en el endometrio de las pacientes que reciben dicho tratamiento, desde los exámenes por ultrasonidos^{60, 61, 62, 63, 64} al estudio por Doppler de los vasos uterinos,⁶⁵ la histeroscopia⁶⁶ o la asociación de varios de ellos.³² Sin embargo, los estudios no han sido alentadores por la gran discrepancia entre los hallazgos clínicos y los histológicos. En los trabajos de Kedar et al³² no se encontraron grandes diferencias entre las pacientes que tomaban TMX y el grupo control, aunque las primeras presentaban un útero mayor y una menor impedancia en el flujo de las arterias uterinas. Anteby et al⁶³ señalan, contrariamente, una mayor afectación del miometrio uterino que del endometrio, dando lugar erróneamente a sonogramas sugestivos de carcinomas endometriales. Goldstein⁶⁴ confirma estos cambios subendometriales, y concluye que actualmente no existen signos sonográficos que demuestren estas alteraciones histológicas y que hay que ser prudentes a la hora de valorar estas imágenes en pacientes sin clínica de sangrado.

Como conclusión podemos señalar que desde hace más de 20 años el uso del TMX ha cambiado la historia natural del cáncer de mama, particularmente en pacientes postmenopáusicas. Estudios recientes han puesto en evidencia un incremento del riesgo de cáncer de endometrio, de por sí elevado en estas pacientes, en terapias de larga duración. Sin embargo, los beneficios obtenidos en estas pacientes no permiten relegar los protocolos establecidos. Una información precisa a las pacientes postmenopáusicas que lo utilicen llevará a éstas a un control ginecológico ante cualquier sangrado sospechoso.

RESUMEN

Los autores presentan 6 casos de cáncer de endometrio observados en pacientes que habían recibido

tamoxifeno (TMX) como tratamiento adyuvante a la cirugía del cáncer de mama. El estudio, de tipo retrospectivo, ha sido realizado en 640 pacientes tratadas de cáncer de mama durante los años 1980-1993, de las cuales 599 presentaban el riesgo de padecer neoplasia uterina.

Los casos observados pertenecen al grupo de pacientes (425) que recibieron 20 mg diarios de TMX durante un tiempo medio de 62 meses. En el estudio se destaca el hallazgo de 3 casos de tumores müllerianos mixtos malignos (TMMM) y 3 adenocarcinomas de endometrio. El riesgo relativo para las pacientes que recibieron TMX ha resultado de 1,41.

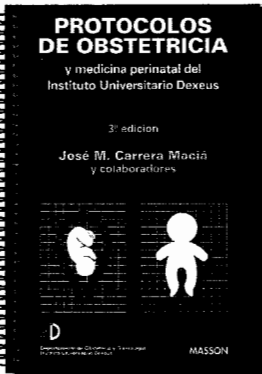
Los autores señalan además los hallazgos observados en las pacientes que por procesos benignos fueron sometidas a hysterectomía tras su neoplasia de mama y que se relacionan con la terapia adyuvante de TMX.

REFERENCIAS

1. Legha SS. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *Ann Int Med* 1988;109:219-28.
2. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:485-90.
3. Ismail SM. pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathol* 1994;47:827-33.
4. Neven P. Tamoxifen and endometrial lesions. *Lancet* 1993;342:452.
5. Morrow M, Craig V. Risk factors and the prevention of breast cancer with tamoxifen. *Cancer Surveys* 1992;18:211-29.
6. Mignotte H, Sasco AJ, Lasset C, Sáez S, Rivoire M. Adjuvant tamoxifen treatment of breast cancer and endometrial cancer. *Bull Cancer* 1992;79:969-77.
7. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemene L, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:448-52.
8. Catherino WH, Craig V. A risk-benefit assessment of tamoxifen therapy. *Drug Safety* 1993;8:381-97.
9. Baum M, Odling-Smee W, Houghton J, Riley D, et al. Endometrial cancer during tamoxifen treatment. *Lancet* 1994;343:1291.
10. Hardell L. Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988;2:563.
11. Fomander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glaus U, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989;1:117-20.
12. Cano A, Matallin P, Legua V, Tortajada M, Bonilla-Musoles F. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1989;1:376.
13. Mathew A, Chabon AB, Kabakow B, Drucker M, et al. Endometrial carcinoma in five patients with breast cancer on tamoxifen therapy. *New York: St. J. Medicine*; 1990;90:207-8.
14. Jordan VC. Tamoxifen and endometrial cancer. *Lancet* 1989;1:733-4.

15. Dauplat J, Le-Boudec G, Achard JL. Adenocarcinoma de l'endometre chez 2 malades prenant du tamoxifene. *Presse Medicale* 1990;19:380-1.
16. Gusberg SB. Tamoxifen for breast cancer: associated endometrial cancer. *Cancer* 1990;65:1463-4.
17. Malfetano JH. Tamoxifen-associated endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1990;39:82-4.
18. Wolf DM, Jordan VC. Gynecologic complications associated with long-term adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol* 1992;45:118-28.
19. Seoud MA, Johnson J, Weed JC Jr. Gynecologic tumors in tamoxifen-treated women with breast cancer. *Obstet Gynecol* 1993;82:165-9.
20. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527-37.
21. Ugwumadu AH, Bower D, Ho PK. Tamoxifen induced adenomyosis and adenomyomatous endometrial polyp. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:386-8.
22. Palacios A, Pertusa S, Montoya A, Martínez San Pedro R. Cáncer de mama, tamoxifeno y útero. *Med Clin* 1993;100:479.
23. Lathi C, Blanco G, Kaupila A, et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993;81:660-4.
24. Barakat RR, Wong G, Curtin JP, Vlamis V, Hoskins WJ. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994;55:164-8.
25. O'Neill E, Rodríguez Mojica W. Asymptomatic carcinoma of the endometrium in a patient on adjunctive tamoxifen therapy for carcinoma of the breast. *Bol Asoc Med PR* 1992;84:74-7.
26. Champion PE, Nabholz JM, Jenkins H, McLean G, et al. Is tamoxifen increasing the risk of uterine malignancy in women treated for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1991;19:195.
27. Corley D, Rowe J, Curtis MT, Hogan WM, Noumoff JS, Livolsi VA. Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. *Obstet Gynecol* 1992;79:111-6.
28. Le Bouedec G, Dauplat J. Cancer of the endometrium caused by antiestrogens. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1992; 87:345-8.
29. Deprest J, Neven P, Ide P. An unusual type of endometrial cancer, related to tamoxifen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;46:147-50.
30. Silva EG, Tornos CS, Follen-Mitchell M. Malignant neoplasms of the uterine corpus in patients treated for breast carcinoma: the effects of tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:248-58.
31. Rullo S, Tagliaferri T, Bandiera F, Fiorelli C, et al. Uterine changes during tamoxifen therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993;20:116-9.
32. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343:1318-21.
33. Ugwumadu AH, Harding K. Uterine leiomyomata and endometrial proliferation in postmenopausal women treated with the anti-oestrogen tamoxifen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;54:153-6.
34. Krause A, Gerber B. Postmenopausal hemorrhage and endometrial cancer in tamoxifen therapy. *Zentralbl Gynakol* 1994;116:44-7.
35. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1991;83:1013-7.
36. Bardi M, Arnoldi E, Pizzocchero G, Pezzica E, et al. Endometrioid carcinoma in pelvic endometriosis in a postmenopausal woman with tamoxifen adjuvant therapy for breast cancer. A case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994; 15:393-5.
37. Leo L, Lanza A, Re A, Tessarolo M, Bellino R, et al. Leiomyomas in patients receiving tamoxifen. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1994;21:94-8.
38. Schwartz Z, Dgani R, Flugelman M, et al. Citado por Celorio JA, Armas A. En: Celorio JA, Calero F, Armas A, eds. *Fundamentos de oncología ginecológica. Adenocarcinoma de endometrio*. Bilbao: Ed. Díaz de Santos; 1986:385-418.
39. DiSaia PJ, Creasman WT. Adenocarcinoma del útero. En: *Oncología ginecológica clínica*. Madrid: Ed. Doyoma; 1994:156-93.
40. Meredith RF, Eisert DR, Kaka Z. An excess of uterine sarcomas after pelvic irradiation. *Cancer* 1986;58:2003-7.
41. Mark PJ, Poen J, Tran LM, Fu Yao S, et al. Postirradiation sarcomas. *Cancer* 1994;73:2653-62.
42. Schwartz LB, Diamond MP, Schwartz PE. Leiomyosarcomas: clinical presentation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:180-3.
43. Taylor CW. Mesodermal mixed tumor of the female genitaltract. *J Obstet Gynaec Br Emp* 1958;65:177-88.
44. Tseng L, Tseng JK, Mann WJ, Chumas JC, et al. Endocrine aspects of human uterine sarcoma: a preliminary study. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:95-101.
45. Morillo M, López E, Povedano B, Arjona E, Carrasco S. Sarcoma uterino. Estudio clínico-patológico de 36 casos. *Act Obst Ginecol* 1995;7:96-103.
46. Swenerton KD, Shaw D, Withe GW, Boyes DA. Tamoxifen and advanced endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1979;301:105.
47. Bonte J. Tratamiento hormonal del carcinoma de endometrio. *Tumores hormonodependientes*. Madrid. Ed. Pérez Manga; 1991:35-44.
48. Satyaswaroop PG, Zaino RJ, Mortel R. Oestrogen-like affects of tamoxifen on endometrial carcinoma transplanted into nude mice. *Cancer Res* 1984;44:4000-10.
49. Gottardis MM, Robinson SP, Satyaswaroop, Jordan VC. Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. *Cancer Res* 1988;48:812-5.
50. Hahn U, Dallenbach-Hellweg G. Mucinous and clear cell adenocarcinomas of the endometrium in patients receiving antiestrogens (tamoxifen) and gestagens. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:7-15.
51. Teppo L, Pukkala E, Saxen E. Multiple cancer: an epidemiologic exercise in Finland. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75:207-17.
52. Harvey EB, Brinton LA. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut 1935-1982. *NCI Monogr* 1985;68:99-112.
53. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antioestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985;69:237-8.
54. Jordan VC, Assikis VJ. Endometrial carcinoma and tamoxifen: clearing up a controversy. *Clin Cancer Res* 1995;1:467-72.
55. Jaiyesimi I, Buzdar A, Decker D, et al. Use of tamoxi-

- fen for breast cancer: twenty-eight years later. J Clin Oncol 1995;13:513-29.
56. Stewart HJ. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node negative breast cancer. Scottish Cancer Trials Breast Group. Natl Cancer Inst Monogr 1992;11:117-20.
 57. Bocklage T, Lee KR, Belinson JL. Uterine mullerian adenocarcinoma following adenomyoma in a woman on tamoxifen therapy. Gynecol Oncol 1992;44:104-9.
 58. Altaras MM, Aviram R, Cohen I, Córdoba M, et al. Role of prolonged stimulation of tamoxifen therapy in the etiology of endometrial sarcomas. Gynecol Oncol 1993;49:255-8.
 59. Clarke MR. Uterine malignant mixed mullerian tumor in a patient on long-term tamoxifen therapy for breast cancer. Gynecol Oncol 1993;51:411-5.
 60. Rayter Z, Gazet JC, Shepherd J, Trott PA, et al. Gynaecological cytology and pelvi ultrasonography in patients with breast cancer taking tamoxifen compared with controls. Eur J Surg Oncol 1994;20:134-40.
 61. Bornstein J, Auslender R, Pascal B, Guterman E, Isakov D, Abramovici H. Diagnostic pitfalls of ultrasono-
 62. Hulka CA, Hall DA. Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer: sonographic and pathologic correlation. Am J Roentgenol 1993; 160:809-12.
 63. Anteby E, Yagel S, Zacut D, Palti Z, et al. False sonographic appearance of endometrial neoplasia in postmenopausal women treated with tamoxifen. Lancet 1992;340:433-4.
 64. Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. Am J Obstet Gynecol 1994;170:447-51.
 65. Tepper R, Cohen I, Altaras M, Shapira J, Córdoba M, et al. Doppler flow evaluation of pathologic endometrial conditions in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. J Ultrasound Med 1994;13:635-40.
 66. Neven P, De-Muylder X, Van-Belle Y, Vanderick G, et al. Hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. Eur J Obstet Gynecol Repr Biol 1990;35:235-8.



Formato: 14 x 22 cm
Nº de páginas: 656
Figuras: 97
Encuadernación: Espiral
ISBN: 84-458-0546-0 © 1996

Práctico libro de bolsillo con todos los protocolos que se utilizan actualmente en el Instituto Dexeus

Protocolos de obstetricia y medicina perinatal del Instituto Universitario Dexeus

3ª edición

J.M. Carrera Maciá

Consejo de redacción: *J. Mallafré y R. Baraibar*

Con 46 colaboradores multidisciplinares

● El reconocido obstetra J.M. Carrera y su equipo multidisciplinario de colaboradores saben reflejar la rápida transformación de la obstetricia actual y, si bien siguen la misma orientación de las ediciones anteriores, que tanto éxito editorial obtuvieron, incorporan notables novedades en esta 3ª edición:

- Ponen especial énfasis en la *normatización de procedimientos tecnológicos*, especialmente de los biofísicos, dado el auge que han experimentado en la obstetricia actual.
- Han revisado cuidadosamente cada uno de los protocolos, *modificando de forma total o parcial el contenido del 80% de los antiguos protocolos*.
- Han añadido *nuevos protocolos* correspondientes a nuevos cuadros clínicos.
- Finalmente, han incluido solamente los protocolos de medicina perinatal que tienen un *interés práctico* para el obstetra.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS:

A. Nomenclatura y terminología en medicina perinatal	1	F. Documentación médica	451
B. Embarazo	23	G. Vademécum farmacológico	479
C. Parto	321	H. Índices y curvas de normalidad en medicina perinatal	489
D. Puerperio	379	Índice alfabético de materias	611
E. Neonatología	413		

TARJETA DE PED

Sí, deseo remitir a mi nombre esta o

CARRERA: PROTOCOLOS DE OBSTETRICIA Y MEDICINA PERINATAL DEL INSTITUTO UNIVERSITARIO DEXEUS
3ª Edición (cód. ...)

PVP: 6.900 Ptas. con IVA y 6.635 sin IVA

FORMA DE PAGO:
Contra reembolso sin cargo alguno.

Nombre _____
1º Apellido _____
2º Apellido _____
Año nacimiento _____
Teléfono _____
Especialidad _____
Dirección _____
Localidad _____

FIRMA



Puede dirigirse a su librería habitual o remitir esta Tarjeta de Pedido a:

MASSON, S.A.

Rda. General Mitre, 149
08022 BARCELONA (España)
Fax: 93-253 05 15
e-mail: grupo.masson@bcn.servicom.es