

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO



“ FRECUENCIA DE CANCER DE ENDOMETRIO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA, VARIANTES HISTOLOGICAS Y SU RELACION CON EXPOSICION A TAMOXIFENO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO ”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DR. CRISTIAN BAUTISTA LOPEZ COTERO

ASESOR DE TESIS:

DR. XICOTENCATL JIMENEZ VILLANUEVA

MEXICO D.F., FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

REGISTRO DE TESIS: HJM 2226/13-R

FIRMAS

**DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**DR. XICOTENCATL JIMENEZ VILLANUEVA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
GINECOLOGIA ONCOLOGICA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**DR. XICOTENCATL JIMENEZ VILLANUEVA
ASESOR DE TESIS**

INDICE:

MARCO TEORICO	4
DELIMITACION DEL PROBLEMA	6
OBJETIVOS	6
MATERIAL Y METODOS	7
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	8
RESULTADOS	10
DISCUSION	13
CONCLUSIONES.....	14
BIBLIOGRAFIA.....	15
ANEXOS.....	16

MARCO TEORICO:

El cáncer endometrial es la segunda neoplasia ginecológica más común a nivel mundial y ocupa el tercer lugar de cáncer ginecológico en México según el Registro Histopatológico de neoplasias malignas 2003, al igual que lo que reporta la OMS GLOBOCAN 2008; con una incidencia de 2600 casos de cáncer del cuerpo uterino en México para ese año. (1-3)

El diagnóstico de esta neoplasia en nuestro país probablemente por los factores de riesgo que se están incrementando en nuestra población, tales como la obesidad, la anovulación crónica, la administración exógena de estrógenos, la nuliparidad, la menarca temprana, la menopausia tardía y el uso de tamoxifeno.

El cáncer de mama a partir del 2006 se ha convertido en el primer lugar de causa de muerte por cáncer en las mujeres mexicanas, en 2009 se le atribuyen 4,964 defunciones, lo que constituye el 2% de las defunciones totales de mujeres en el país para ese año, en el año 2010 se registraron 5113 defunciones con una tasa de 10.1 fallecimientos por 100 mil mujeres. Y se estiman 16 500 casos nuevos para 2020. (1-4)

El tamoxifeno es el medicamento adyuvante antihormonal más comúnmente usado para el cáncer de mama en los últimos 30 años, principalmente en las mujeres con Receptores Estrogénicos (RE) positivos, en estas pacientes se ha demostrado que mejoran la tasa de supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad.

El tamoxifeno es un derivado no esteroideo del trifeniletileno, es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno, y aunque tiene un efecto antiestrógeno también ejerce cierta acción agonista a nivel endometrial vía estimulación directa de los receptores de estrógeno a nivel del endometrio produciendo proliferación, pólipos, hiperplasia e incluso cáncer endometrial, incrementando el riesgo para este último entre 2-7 veces. (4-10)

El uso del tamoxifeno en el cáncer de mama como agente quimiopreventivo está indicado en los siguientes casos:

- Mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer mamario valorado por el modelo de Gail (≥ 1.66) y portadoras de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* u otro similar.
- Mujeres con antecedente de carcinoma ductal *in situ*, lobulillar *in situ* o hiperplasia ductal atípica.
- Con pocas probabilidades de sufrir complicaciones vasculares o de desarrollar cáncer de endometrio.

El uso de tamoxifeno está contraindicado en los siguientes casos:

- Mujeres con bajo riesgo de desarrollar cáncer mamario.
- Con terapia actual de reemplazo hormonal.
- Con antecedente de hiperplasia atípica del endometrio.
- Con riesgo de episodios tromboembólicos.
- Con cataratas o cirugía de cataratas.
- En mujeres que deseen embarazarse.

En pacientes que utilizan tamoxifeno, las recomendaciones incluyen a pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas.

El uso de tamoxifeno no debe ser mayor a cinco años (Evidencia A, recomendación 1).

En la literatura hay reportes hasta cierto punto conflictivos en cuanto a la asociación de tamoxifeno con el tipo histológico del cáncer endometrial, unos estudios afirman que este será de un tipo histológico menos agresivo, en cambio otras publicaciones sugieren lo contrario.

DELIMITACION DEL PROBLEMA:

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Conocer la incidencia de cáncer de endometrio en pacientes tratadas en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México con un diagnóstico previo de cáncer de mama.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar el tiempo de diagnóstico entre cáncer de mama y cáncer de endometrio.
- Determinar el uso de tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama
- Determinar el tiempo de uso de tamoxifeno y el intervalo de tiempo entre el desarrollo de cáncer de endometrio.
- Determinar el tipo histológico mas frecuente de cáncer de endometrio en pacientes diagnosticadas previamente con cáncer de mama.

MATERIAL Y METODOS:

Estudio realizado en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México, unidad de tercer nivel, mediante la revisión de expedientes clínicos de todas las pacientes con cáncer de endometrio y un diagnóstico previo de cáncer de mama tratadas en esta unidad.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

POBLACION:

Mujeres referidas de primer y segundo nivel de atención con diagnóstico de cáncer de endometrio y diagnóstico previo de cáncer de mama

CRITERIOS DE SELECCION:

Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de endometrio por el servicio de patología de esta unidad.
- Diagnóstico previo de cáncer de mama.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con cáncer de mama etapa clínica IV
- Expedientes con información incompleta

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de endometrio con diagnóstico previo de cáncer de mama tratadas en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México del 01 de Enero de 2006 al 31 de Julio de 2012.

TIPO DE MUESTREO:

Revisión de expedientes clínicos y casos consecutivos por conveniencia.

DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIO:

Revisión de expediente clínico de pacientes que contaron con los criterios de inclusión tratados en el servicio de oncología durante el período de estudio en el Hospital Juárez de México.

1. Revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de endometrio realizado en el servicio de patología del Hospital Juárez de México y un diagnóstico previo de cáncer de mama invasor o in situ del 1ro de Enero de 2006 al 31 de Julio de 2012.
2. Casos consecutivos
3. En los formatos de recolección de datos se documento la información obtenida: Edad al diagnóstico de cáncer de mama, edad al diagnóstico de cáncer de endometrio, estadio clínico de cáncer de mama, estadio clínico de cáncer de endometrio, tipo histopatológico del cáncer de mama y analisis de receptores hormonales y Her2Neu por inmunohistoquímica, tipo histopatológico de cáncer de endometrio y uso de tamoxifeno y duración del mismo.

RESULTADOS:

Se realizó una búsqueda en los expedientes del archivo clínico de pacientes tratadas en el servicio de oncología por cáncer de endometrio diagnosticadas en el servicio de patología del mismo hospital, con antecedente de haber sido diagnosticadas con cáncer de mama durante el periodo comprendido entre el 1ro de Enero de 2006 y el 31 de Julio de 2012.

Se encontraron un total de 246 pacientes con diagnóstico de cáncer endometrial y posterior a la revisión de los expedientes clínicos, se detectaron 9 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio, representando el 4% de la muestra. Todas las pacientes contaban con un diagnóstico de cáncer de mama invasor, no se registraron pacientes con cáncer de mama in situ.

De estas pacientes, la edad mas temprana al diagnóstico de cáncer de mama fue de 45 años, la mas tardía fue de 63 años, con una media de 54.2 años

El tipo histológico mas frecuente de cáncer de mama fue el Ductal Infiltrante Sin Patrón Específico con un total de 6 casos (66.6%), seguido por 1 caso de Ductal Infiltrante con patrón medular (11.1%), 1 caso de Lobulillar Infiltrante (11.1%) y el caso restante no siendo especificado en el expediente (11.1%).

En cuanto a la etapa clínica de el cáncer de mama 2 casos correspondieron a la etapa clínica IIA (22.2%), 2 casos a la etapa clínica IIB (22.2%), 2 casos a la etapa clínica IIIC (22.2%), 1 caso a etapa clínica IIIB (11.1%), 1 caso a etapa clínica IIIA (11.1%) y 1 caso sin especificarse etapa clínica (11.1%).

En cuanto a la inmunohistoquímica, 3 pacientes tuvieron receptores de estrógeno y/o progesterona positivos y Her2Neu Negativo o Subtipo Luminal A (33%), 2 pacientes tuvieron receptores de estrógeno y progesterona negativos y Her2Neu Negativo o Subtipo Basal / Triple Negativo (22%) y en 4 pacientes se desconoce el estado de receptores hormonales y Her2Neu (44%).

En cuanto el uso de tamoxifeno 7 pacientes (77.7%) lo usaron, el tiempo máximo de uso fue de 5 años y el mínimo de 4 años, 5 pacientes (55.5%) lo usaron por 5 años y 2 pacientes (22.2%) lo usaron solo por 4 años.

En cuanto al intervalo entre el diagnóstico entre el cáncer de mama y el diagnóstico de cáncer de endometrio variaba entre 1 a 17 años con una media de 7.3 años.

El tipo histológico mas frecuente de cáncer endometrial fue el tipo Endometriode con 7 casos (78%), seguido por el Seroso Papilar con 2 casos (22%). No se encontraron casos de sarcomas.

Las etapas clínicas de cáncer de endometrio correspondieron 2 casos a la etapa clínica IA G1 (22.2%), 2 casos a una etapa IB G1 (22.2%), 1 caso a etapa II G2 (11.1%), 1 caso a etapa III B G2, 1 caso a etapa III B G3 (11.1%), 1 caso de etapa III C2 G2 (11.1%) y 1 caso etapa III C2 G3 (11.1%).

DISCUSION:

Al ser el cáncer de mama la neoplasia maligna mas frecuente en nuestro país y en muchos casos incluye el tamoxifeno como parte de su tratamiento, y habiendo datos contundentes que la exposición a este fármaco puede incrementar el riesgo de desarrollar una neoplasia maligna de endometrio, en algunos casos reportándose como de histología desfavorable o de alto riesgo, en cambio en otros casos reportándose como de histología y pronóstico favorable.

En el presente estudio se determino que la variante histológica mas común en nuestra población fue el tipo endometriode (78%) y en cuanto a el estadio clínico fue mas frecuentemente diagnosticado en etapas tempranas (EC I: 57%).

En algunas situaciones cuando se desconoce el estado de los receptores hormonales, o inclusive, anteriormente que la determinación de estos no era técnicamente posible o no era una práctica estandarizada se iniciaba tratamiento empírico con tamoxifeno profiláctico.

En nuestro estudio, de las pacientes tratadas con tamoxifeno, no se conoce el estado de receptores en el 57% de los casos, y de este subgrupo el 75% fue de histología desfavorable (seroso papilar) y/o etapa clínica avanzada (EC III).

CONCLUSIONES:

Es necesario implementar mecanismos de control y seguimiento en pacientes con antecedente de cancer mamario o uso prolongado de tamoxifeno para detectar anomalías o neoplasia endometriales en etapas clínicas tempranas.

Determinar el estado de los receptores hormonales en todas las pacientes con cáncer mamario y así determinar la necesidad de utilizar tamoxifeno en su tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Perfil Epidemiológico de los Tumores Malignos en México.
Secretaría de Salud de México
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2010.
Secretaría de Salud de México
3. OMS Globocan 2008, Incidencia de Cáncer.
4. Ruvalcaba-Limón E, et al.
Primer Consenso Mexicano de cáncer de endometrio. GICOM
Rev Invest Clin 2010; 62 (6): 585-605
5. Ryden S, Ferno M, Moller T, Aspegren K, Bergljung L, Killander D, et al.
Long-term effects of adjuvant tamoxifen and/or radiotherapy.
The South Sweden Breast Cancer Trial. Acta Oncol 1992;31(2):271–4.
6. Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking N.
Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies.
Stockholm Breast Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst 1995;87(9):645–51.
7. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT.
Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer.
J Natl Cancer Inst 1991;83(14):1013–7.
8. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM.
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(7):527–37.
9. Curtis RE, Boice Jr JD, Shriner DA, Hankey BF, Fraumeni Jr JF.
Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer.
J Natl Cancer Inst 1996;88(12):832–4.
10. 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(2):164–8.

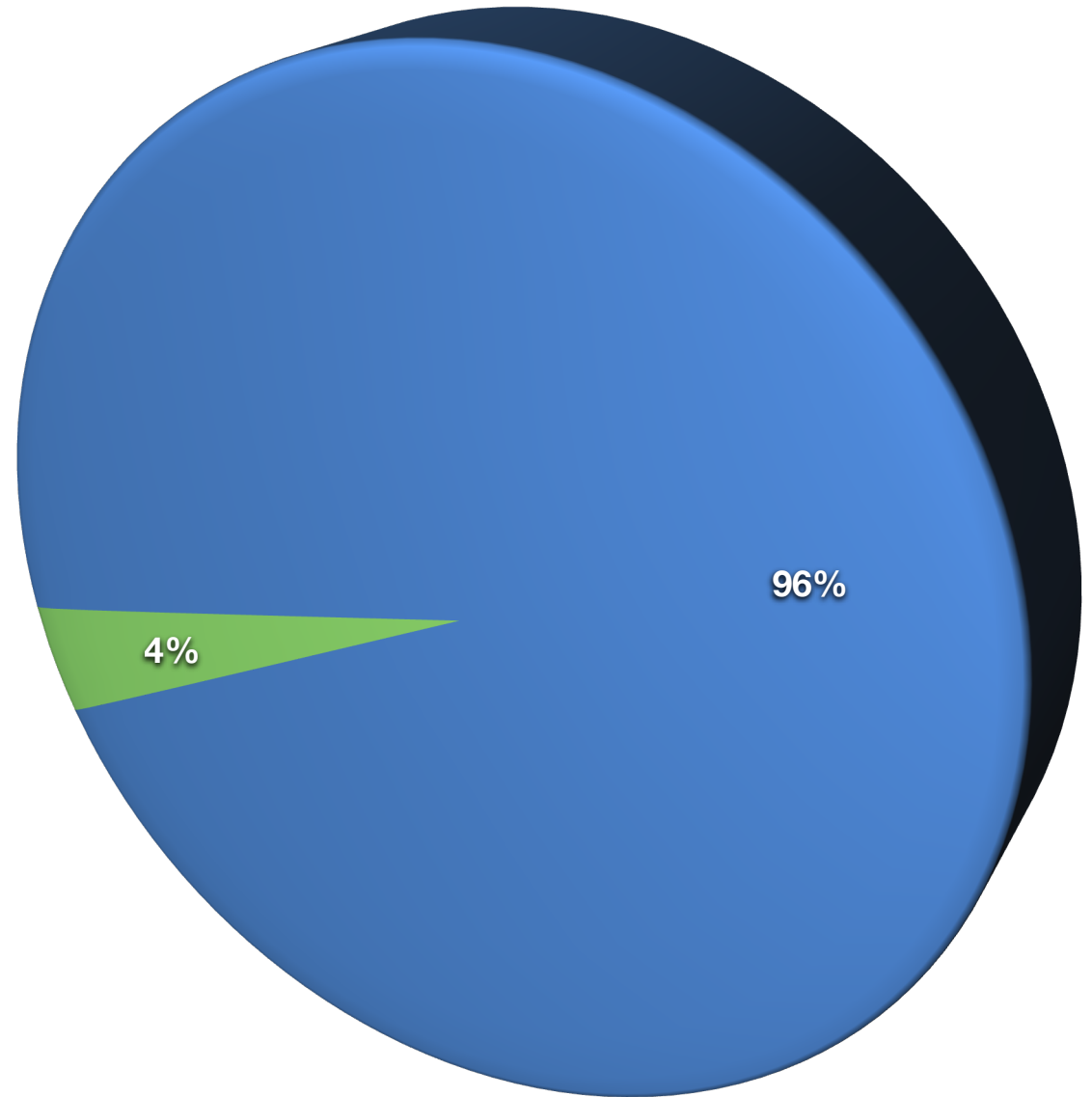
ANEXOS

CANCER DE MAMA

CANCER DE ENDOMETRIO

Edad al Diagnóstico	Etapa Clínica	Tipo Histológico	IHQ	Tamoxifeno y Duración	Edad al Diagnóstico	Etapa Clínica	Tipo Histológico
45	II B	Ductal SPE	RE / RP + Her2 -	Sí, 5 años	50	I A G1	Endometrioide
46	??	??	??	Sí, 5 años	63	III C2 G3	Seroso Papilar
52	II A	Ductal SPE	??	Sí, 5 años	66	III B G2	Endometrioide
53	III B	Ductal SPE	RE + RP- Her2 -	Sí, 4 años	57	III C2 G2	Endometrioide
54	III C	Ductal SPE	??	Sí, 5 años	65	III B G3	Seroso Papilar
56	III A	Ductal SPE	??	Sí, 5 años	63	I B G1	Endometrioide
57	II A	Lobulillar	RE / RP + Her2 -	Sí, 4 años	61	I A G1	Endometrioide
62	II B	Ductal (Medular)	RE / RP - Her2 -	No	65	I B G1	Endometrioide
63	III C	Ductal SPE	RE / RP - Her2 -	No	64	II G2	Endometrioide

PACIENTES CON CANCER ENDOMETRIAL: 246



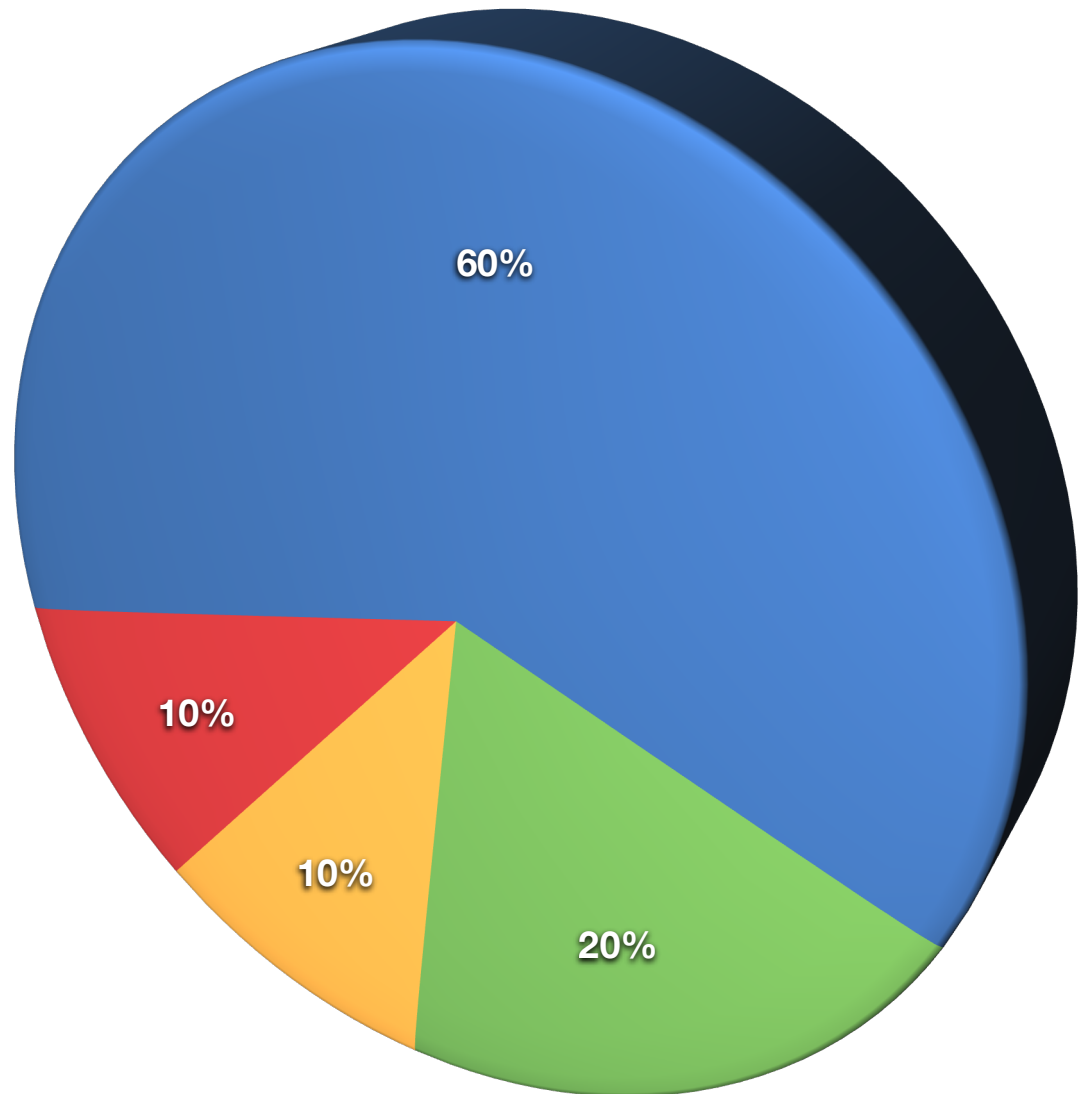
- CA ENDOMETRIO
- CA ENDOMETRIO + CA MAMA

PACIENTES

CA ENDOMETRIO	CA ENDOMETRIO + CA MAMA
237	9

CANCER DE MAMA: TIPO HISTOLOGICO

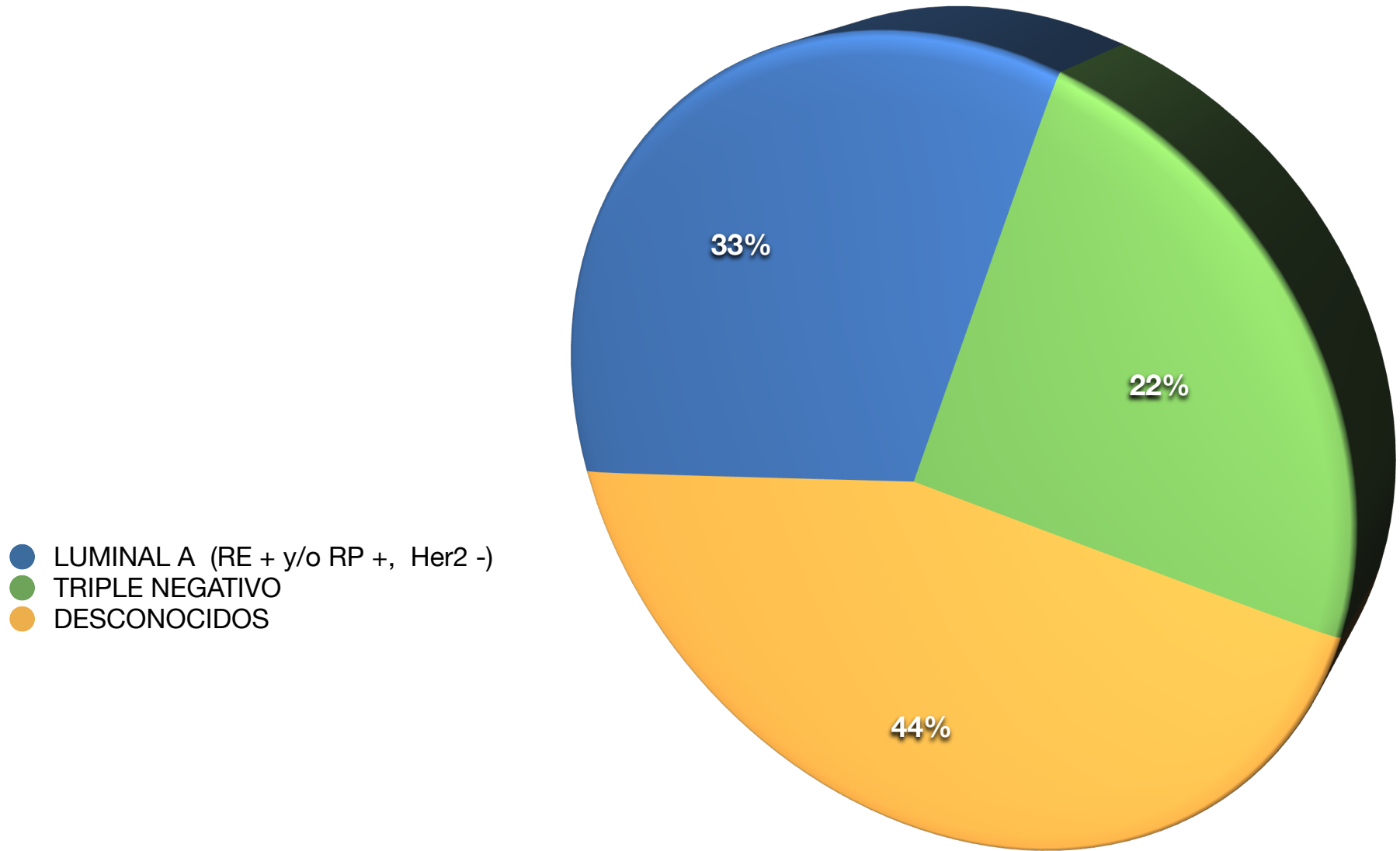
- DUCTAL INFILTRANTE SPE
- LOBULILLAR INFILTRANTE
- DESCONOCIDO
- MEDULAR



RECEPTORES / INMUNOHISTOQUIMICA

DUCTAL SPE	LOBULILLAR	DESCONOCIDO	MEDULAR
6	2	1	1

CANCER DE MAMA: INMUNOHISTOQUIMICA

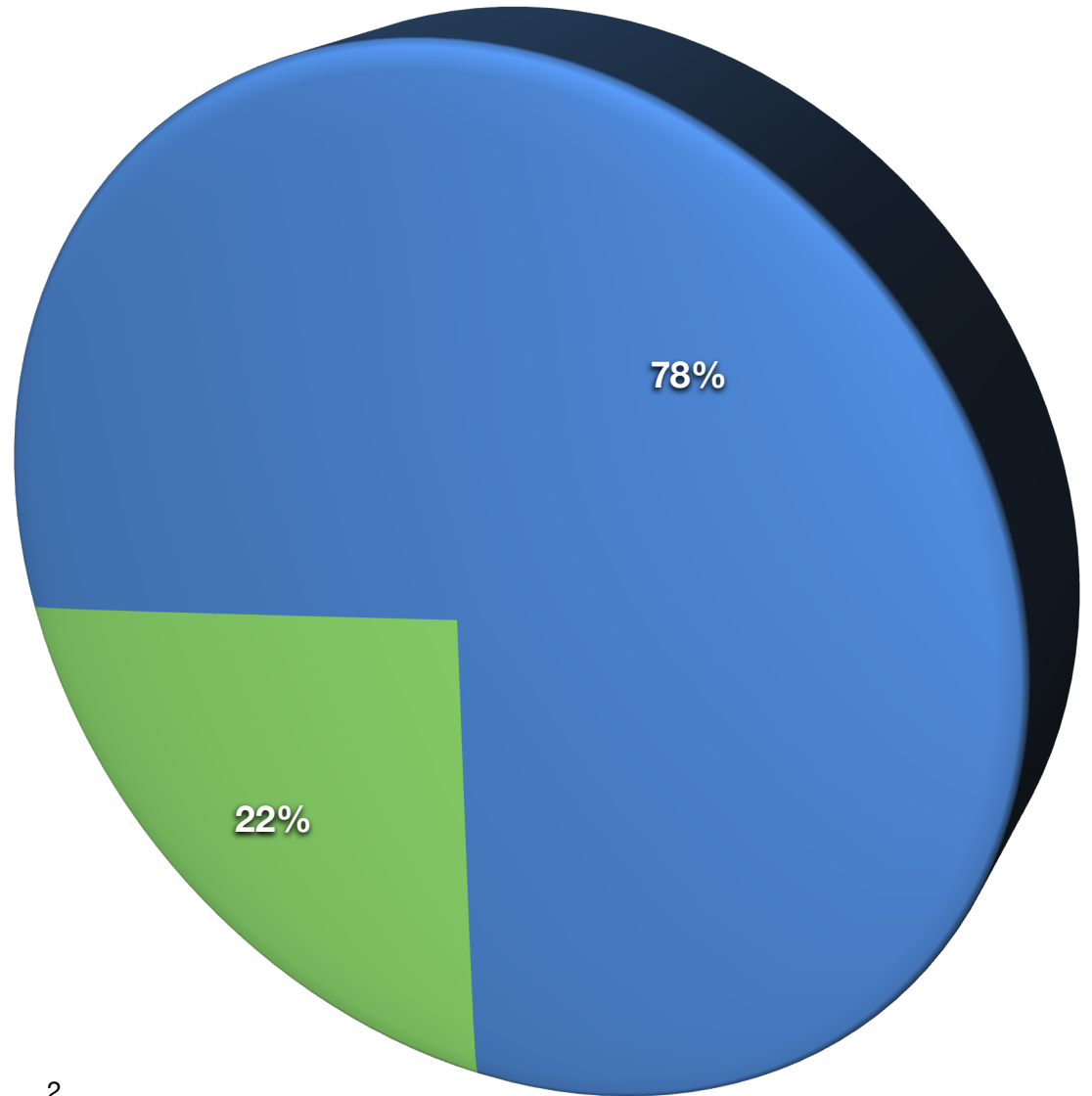


RECEPTORES / INMUNOHISTOQUIMICA

LUMINAL A	TRIPLE NEGATIVO	DESCONOCIDOS
3	2	4

CANCER DE MAMA: USO DE TAMOXIFENO

● SI ● NO



TAMOXIFENO

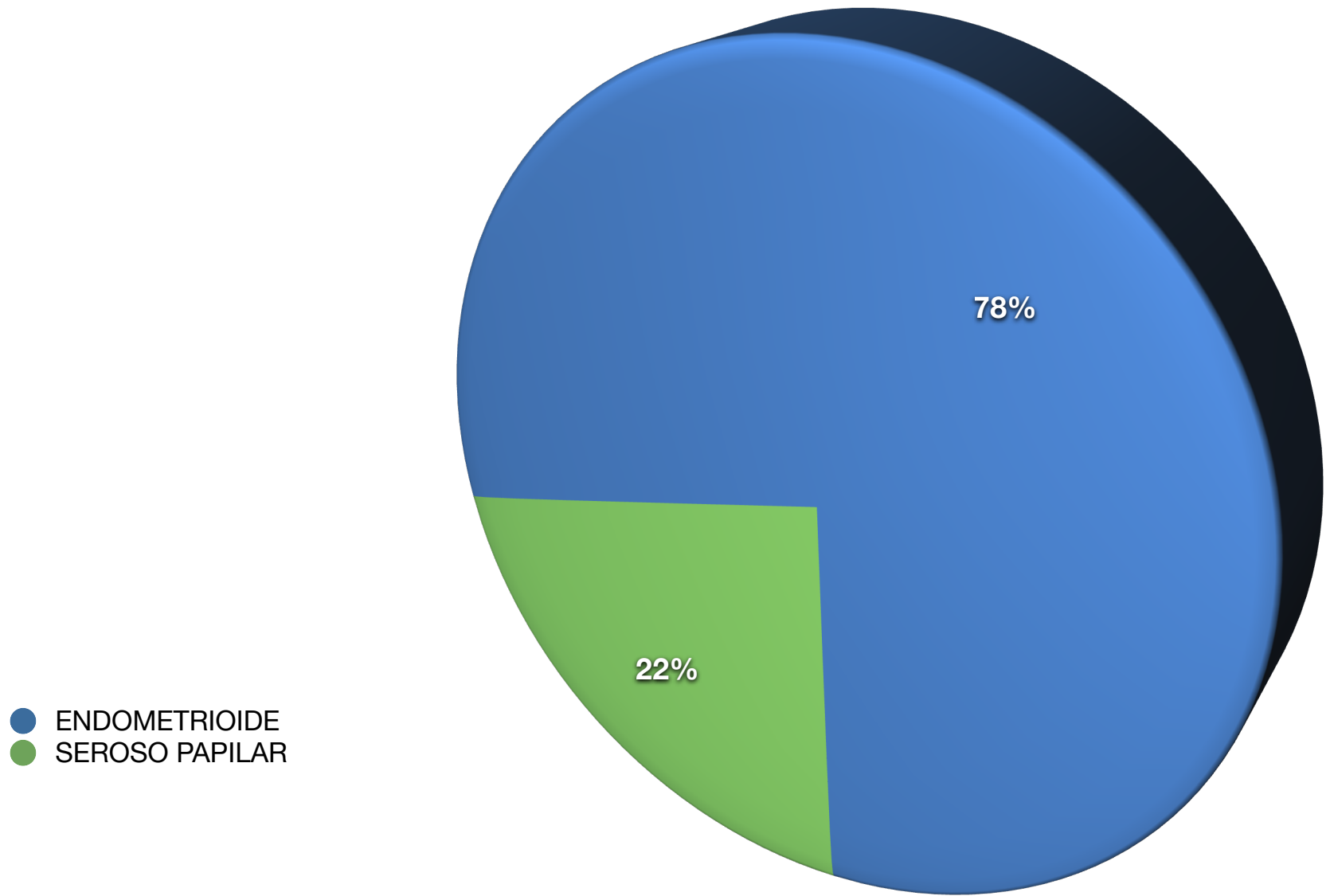
SI

7

NO

2

CANCER DE ENDOMETRIO TIPOS HISTOLOGICOS :



- ENDOMETRIOIDE
- SEROSO PAPILAR

HISTOLOGIA	
ENDOMETRIOIDE	7

SEROSO PAPILAR	2
----------------	---

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

CANCER DE ENDOMETRIO + CANCER DE MAMA

NUMERO DE EXPEDIENTE: _____

CANCER DE MAMA **INVASOR** **IN SITU**

EDAD AL DIAGNOSTICO: _____

TIPO HISTOLOGICO: _____

ETAPA CLINICA: _____

RECEPTORES ESTROGENO POSITIVO NEGATIVO DESCONOCIDO

RECEPTORES PROGESTERONA POSITIVO NEGATIVO DESCONOCIDO

HER 2 POSITIVO NEGATIVO DESCONOCIDO

TAMOXIFENO SI NO

DURACION DE USO DE TAMOXIFENO: _____

CANCER ENDOMETRIAL

EDAD AL DIAGNOSTICO: _____ INTERVALO DX ENTRE CA DE MAMA Y ENDOMETRIO

TIPO HISTOLOGICO: _____ _____

ETAPA CLINICA: _____ **SARCOMA:** SI NO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD: SEPTIEMBRE 2012 OCTUBRE - DICIEMBRE 2012 ENERO 2013 FEBRERO 2013

Diseño del protocolo	■			
Revisión de Expedientes	■	■		
Recolección de muestras		■	■	
Revisión de muestras		■	■	
Revisión Documental			■	
Redacción manuscrito			■	■
Trámites de grado				■