

Pautas para la Etapificación y Seguimiento de las Pacientes Tratadas por Cáncer de Mama

COORDINADOR
DR. JOSÉ MIGUEL REYES,

INTEGRANTES
DR. PABLO GONZÁLEZ,
DRA. M. ELISA LEÓN,
DRA. ADRIANA LOBOS,
DR. R DÍAZ,
DR. RADOMIRO ARANEDA,
DRA. MARTA PALMA.

Introducción

Cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer chilena, sólo por detrás de vesícula biliar. Si bien en Chile no se dispone de cifras oficiales de incidencia, el programa nacional de cáncer de mama del Ministerio de Salud ha ido elaborando un registro cada vez más completo gracias a las notificaciones que hace cada servicio. Esto ha permitido estimar que la incidencia en Chile es del orden de 26,4/100.000 mujeres. Si esta cifra se aplica a la población chilena, debe esperarse que cada año se diagnostiquen alrededor de 2.000 nuevas mujeres con cáncer de mama. Sin embargo, evidentemente hasta ahora hay una subnotificación de la enfermedad, ya que las cifras del año 2000 registraron 1.037 defunciones debidas a cáncer de mama en Chile y 3.166 nuevos casos diagnosticados MINSAL (Estadísticas de Natalidad y Mortalidad en Chile. Ministerio de Salud de Chile, 2000). A lo anterior, se agrega el hecho de que al menos en EE.UU se ha comunicado un constante aumento de la incidencia de cáncer de mama tanto *in situ* como invasor, en un 4% anual entre los años 1980 y 1987 y a una velocidad de 0,5% anual entre los años 1987 y 1998. Este aumento en la incidencia está explicado por múltiples mecanismos entre los que se cuentan la masificación del uso de la mamografía, la conciencia de las mujeres para realizar su control periódico, así como también los cambios de hábitos de vida y reproductivos que ha tenido la población femenina en los últimos años.

La detección precoz más el uso de mejores terapias médicas en el cuidado de la paciente con cáncer de mama ha hecho que cada vez más pacientes, que sufren esta enfermedad, puedan ser curadas y es así que en los países con centros para el manejo de esta enfermedad, se han reportado cifras de curación de hasta 75%.

Lo anterior permite fácilmente inferir que cada día tendremos más y más mujeres que han sido diagnosticadas y que sobreviven luego de un cáncer de mama y a las cuales deberíamos etapificar y seguir en el curso de su enfermedad.

De tal manera es muy importante determinar una política para la etapificación y seguimiento de estas pacientes.

Importante es, antes de continuar, poder establecer diferencias entre, lo que el clínico hace cuando está participando en un estudio de investigación y cuando está manejando pacientes habituales.

Los estudios de investigación clínica, como aquellos en los que se chequean nuevos medicamentos o nuevas combinaciones de medicamentos, necesitan imperiosamente establecer con precisión la efectividad de tales terapias. Ellos, de rutina, luego que a una paciente se le diagnostica un cáncer de mama, se somete a una serie de exámenes y procedimientos de imágenes para determinar la extensión de la enfermedad y luego, se realizan periódicamente numerosos estudios para determinar el tiempo exacto de sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global y otros parámetros que son determinados por el mismo estudio.

Durante largo tiempo se homologó la práctica de investigación clínica a la práctica clínica habitual y a las pacientes se les realizaba extensos estudios de etapificación de la enfermedad, incluyendo hemograma, perfil bioquímico o pruebas hepáticas, radiografía de tórax, imagen del hígado, cintigrama óseo y a veces TAC de tórax y abdomen, así como también todos los estudios que se derivaran de las dudas diagnósticas que arrojaran los anteriores.

Con posterioridad al tratamiento se solicitan exámenes periódicos durante el segui-

miento, con el fin de detectar posibles efectos colaterales o secuelas de los tratamientos recibidos, pero, fundamentalmente, para tratar de pesquisar precozmente una recidiva local o regional o enfermedad tumoral a distancia. La intención de esta detección temprana es indicar una terapia de rescate cuando la cantidad de tumor es pequeña aún.

Desgraciadamente, hasta hoy no existe una curación para el cáncer de mama cuando la enfermedad se hace metastásica. Este hecho hace que el clínico deba replantearse la actitud ante el tipo de seguimiento que deba realizarse.

Hace más o menos 10 años atrás diversos centros y grupos analizaron la utilidad de los diversos estudios que se realizaban en las pacientes portadoras de cáncer de mama al momento del diagnóstico (etapificación) y durante el seguimiento, datos que se han ido actualizando periódicamente.

Nuestro grupo ha revisado la literatura al respecto y de aquí en adelante se presentan los datos recogidos para cada una de las etapas.

Recomendación para la etapificación de las pacientes con cáncer de mama

Cintigrama óseo

Al revisar la literatura, no se encuentran trabajos aleatorios que determinen la eficacia de este examen en pacientes con cáncer de mama.

La mayoría de los estudios son retrospectivos y abarcan números pequeños de pacientes.

Las series clínicas señaladas muestran que existe una clara diferencia en la positividad de este examen según el estadio de la enfermedad.

El rango de positividad del cintigrama óseo varía entre 0% y 3%, en las pacientes etafificadas como estadio I y II, como se aprecia en la Tabla 1. La lectura de estos datos fuertemente sugieren que el uso de la cintigrafía ósea en estos estadios de la enfermedad no tiene indicación, más aún cuando su realización lleva aparejada una no despreciable tasa de falsos negativos, como se analiza más adelante.

Los porcentajes de compromiso metastásico que detecta el cintigrama óseo son mayores en las pacientes con enfermedad tumoral localmente avanzada, con cifras que varían entre 8% y 30%.

Un estudio publicado por Hayward⁽⁸⁾ en 1985 muestra que los niveles de fosfatasas alcalinas y dehidrogenasa láctica, ayudan a predecir

el compromiso sistémico por cáncer de mama. Las pacientes con valores normales de ambos parámetros, presentan porcentajes bajos de compromiso metastásico en el cintigrama óseo, pero, en la medida que una de estas enzimas, o ambas, se elevan, las probabilidades de que el cintigrama óseo resulte positivo, aumentan en grado importante. Lamentablemente, la cantidad de pacientes que abarca este estudio es pequeña y no permite determinar una conducta sobre esa base. La Tabla 2 resume los datos que se analizaron más arriba, incluso los resultados del trabajo de Hayward (se trata de las mismas publicaciones de la tabla anterior, pero separadas por estadios para una lectura más fácil).

De acuerdo con la información publicada, la cintigrafía ósea no tiene utilidad en la

Tabla 1

| Autor | Año | Tipo estudio | Pacientes | Positivos tumor (%) | Comentarios |
|--------------------------|------|--------------|-------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| Yeh ⁽⁴⁾ | 1995 | Retro | 316 TI -2 | 0.31 | |
| Khansu ⁽⁵⁾ | 1987 | Retro | 187 EI Y II | 2.14 | |
| Gerber ⁽⁵⁾ | 1977 | Prosp | 110 EI Y II | 1.82 | |
| Piffer ⁽⁷⁾ | 1988 | Retro | 204 EI - II | 0.5 | 28 (+), la mayoría por no cáncer |
| Hayward ⁽⁸⁾ | 1985 | Retro | 105 FA (N) 29 FA o LDH (+) 9 FA Y LDH (+) | 0.95 51.70 63.40 | |
| Coleman ⁽⁹⁾ | 1988 | Retro | 1267 pts E ? | 0.3 TI 3 T2 | 0% EI 3% E2 |
| Kennedy ⁽¹⁰⁾ | 1991 | Retro | 90 E I-II | 3.50 | |
| Lagrange ⁽¹¹⁾ | 1988 | Retro | 133 t <3 cm | 1-5 | |
| Stines ⁽¹²⁾ | 1980 | Retro | 142 T 1-2 No-3 | 5.6 | |
| Vennin ⁽¹³⁾ | 1989 | Retro | 852 E ? | 0.46 | |
| Davie ⁽¹⁴⁾ | 1977 | Retro | 192 operables | 5.5 | |
| Ahmed ⁽¹⁵⁾ | 1990 | Retro | 80 EI 226 E II 4 | 2.50 | |
| Ravioli ⁽¹⁶⁾ | 1998 | Retro | 388 E ? | 4.38 | |
| Kunkle ⁽¹⁷⁾ | 1985 | Retro | 465 To a T4 | 1.5 TO-1 NO | |

Tabla 2

| Autor | Año | Tipo estudio | Pacientes | Positivos tumor |
|-------------------------|------|--------------|----------------|-------------------|
| Cox ⁽¹⁾ | 1978 | Prosp | 37 E III | 16% |
| Samant ⁽²⁾ | 1999 | Retro | 61 T3-4 o N2 | 30% |
| Khansur ⁽⁵⁾ | 1987 | Retro | 78 E III A y B | 30% |
| Hayward ⁽⁸⁾ | 1985 | Retro | 105 FA (N) | 0,95% |
| | | | 29 FA/LDH (+) | 52% |
| | | | 9 FA y LDH (+) | 63% |
| Coleman ⁽⁹⁾ | 1988 | Retro | 1267 pts E ? | 7% EIII 13% T4 |
| Ahmed ⁽¹⁵⁾ | 1990 | Retro | 83 E III | 16% |
| Ravaoli ⁽¹⁶⁾ | 1998 | Retro | 388 E ? | 4% |
| Unkler ⁽¹⁷⁾ | 1985 | Retro | 165 To a T4 | 20% T4 N+ |

etapificación de pacientes con cáncer de mama temprano (estadios I y II), con porcentajes de positividad que varían entre 0,3% y 5,5%. En los estadios III se encuentra compromiso metastásico en el cintigrama óseo entre 4% y 16%. Hayward y cols encuentran 0,95% de metástasis óseas en las pacientes con fosfatasas alcalinas y LDH normales, elevándose esta cifra a 63% en el caso de que las dos enzimas se encuentren elevadas.

Más aún, la tasa de falsos positivos es del 10% al 22% para cintigrafía ósea, 33% al 66% para ecografía hepática, y de 0% a 23% para la Rx de tórax. Los falsos negativos para cintigrafía ósea son de 10% (*Robert E. Myers, May Johnston, Kathy Pritchard, Mark Levine, Tom Oliver, and the Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiatives*). «Baseline staging test in primary breast cancer: a practice guideline». *CMAJ. May 15, 2001; 164 (10) Pág. 1439-1444*.

Imagen Hepática

Los datos son aún más concluyentes cuando se evalúa el uso rutinario de la imagen hepáti-

ca en la etapificación de las pacientes con cáncer de mama. La probabilidad de que se detecte enfermedad metastásica por este solo examen, varía entre 0% y un 5,9% en casos de enfermedad estadio III, pero la mayoría de los resultados están en el orden de 1% a 3%, como se resume en la Tabla 3.

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax se puede solicitar como parte de un estudio general a una paciente que se va a someter a una operación, independiente de su diagnóstico. En tal caso, es poco probable que el bajo rendimiento de este examen para detectar lesiones metastásicas influya en la decisión de solicitarla^(2,13,16,19,26,27,28). Su rendimiento, en la mayoría de los trabajos clínicos, no alcanza a 1%.

El grupo canadiense reportó recientemente sus guías para etapificación de las pacientes con cáncer de mama. En ella se revisó la utilidad de la radiografía de tórax en la determinación del estadio de la enfermedad. Se demostró que en casi 4.000 pacientes en 2 estudios de radiografía de tórax, publicados

Tabla 3

| Autor | Año | Nº y Estadio | (+) T |
|-------------------------|------|--------------------------------------|-------------|
| Cox ⁽¹⁾ | 1992 | 309 E I y II 37 E 111 250 TO-1 | 0% 5.40% |
| Samant ⁽²⁾ | 1999 | NO-1 | 0% |
| Vennin ⁽¹³⁾ | 1989 | 852 e ? | 0.11% |
| Ravaioli ⁽⁶⁾ | 1998 | 398 e I-III | 0.25% |
| Evans ⁽¹⁸⁾ | 1987 | 197 E I-III | 1.01% |
| Jonesig ⁽⁹⁾ | 1991 | 271 E I-III | 2.90% |
| Brar ⁽²⁰⁾ | 1993 | 63 E I-III | 1.60% |
| Clark ⁽²¹⁾ | 1988 | 220 E I-III | 0.45% |
| Colizza ⁽²²⁾ | 1985 | 100 E I-III | 3% |
| Wiener ⁽²³⁾ | 1978 | 2234 E I-III | 0.42% |
| Haid ⁽²⁴⁾ | 1980 | 66 E I-III | 1.51% |
| Sears | 1975 | 100 op | 1% |

en 1988 y 1991, las metástasis pulmonares se detectaron en un 0,1% de las pacientes con estadio I; 0,2% en estadio II y 1,7% en estadio III.

Aparte de la baja tasa de detección de metástasis, especialmente en estadios I y II de la enfermedad, la realización de estos estudios trae aparejada una importante tasa de falsos positivos, con la consiguiente ansiedad que despierta en la paciente, su familia y el grupo de médicos tratantes, además de nuevos y cada vez más costosos estudios. Estas tasas han sido reportadas en el rango de 10% al 22% para cintigrafía ósea, 33% al 66% para ecografía hepática, y de 0% a 23% para la Rx de tórax. La tasa de falsos negativos es de 10% para la cintigrafía ósea.

Enzimas

Las fosfatasa alcalinas y la LDH, si bien pueden encontrarse elevadas en el grupo de pacientes metastásicas, no son específicas; así puede haber enfermedad metastásica con en-

zimas normales o pueden estar elevadas sin un significado patológico tumoral^(29,30,31,32). Cabe observar, sin embargo, que el Grupo Internacional para el Estudio de Cáncer de Mama (Ludwig), en un estudio retrospectivo, entrega resultados semejantes a los que comunica Hayward y col, en el sentido de que la determinación de fosfatasa alcalina puede ser un buen discriminador de la necesidad de realizar estudios suplementarios en pacientes portadoras de cáncer de mama en alto riesgo de diseminación⁽³³⁾.

En conclusión, con respecto a estudios de etapificación para la paciente recién diagnosticada con cáncer de mama, nuestro grupo es partidario que ese estudio se realice sólo en pacientes con estadios III de la enfermedad.

Lo anterior ha sido corroborado por datos de nuestro medio, donde Camacho y cols publicaron su experiencia en pacientes con estadios I y II de la enfermedad. Luego del análisis concluyen que no se justifica ni es costo efectivo la etapificación de las pacientes en estos estadios.

Recomendación para el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama

Actualmente no se cuenta con terapias capaces de afectar el curso de la enfermedad metastásica en términos de sobrevida, aun cuando ellas se indiquen precozmente. Lo anterior se demostró en dos estudios aleatorios de pacientes en dos grupos: uno cuyo seguimiento se hizo sólo en forma clínica y otro con seguimiento intensivo. Los resultados de estos dos estudios demuestran que, en la mayoría de los casos, las pacientes detectan la recidiva de la enfermedad antes de que lo hagan los exámenes que se les realizan. Además, no se demuestra que el hacer seguimiento intensivo tenga ninguna repercusión en la sobrevida de las pacientes, me-

didada tanto a 5 como a 10 años^(37,38). Por lo tanto, el objetivo principal del seguimiento, que es instaurar rápidamente una terapia de rescate, no constituye ningún beneficio.

Tampoco es necesario que se distraigan recursos de las escasas horas de los médicos especialistas en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama, sino que basta con que lo hagan médicos generales adecuadamente capacitados. Un estudio publicado por Grunfeld y cols en *British Medical Journal* de 1996, demuestra que la mayoría de las recurrencias (69%) se presentan en el intervalo entre los controles y que no existe diferencia en su detección entre médicos generales y especialistas⁽³⁵⁾.

Un efecto adicional poco deseable de los seguimientos intensivos es que muchas veces los exámenes solicitados arrojan resultados poco claros que no permiten distinguir la etiología de lo que se está observando (por ejemplo alteraciones en el cintigrama óseo o del ultrasonido de hígado). Por lo anterior se solicitan más exámenes o la cooperación de otros médicos, para resolver las dudas establecidas⁽³⁴⁾. Sin embargo, no siempre se determina la real utilidad de este seguimiento y los costos emocionales y económicos resultantes.

De todos modos, cuando se consulta a la paciente sobre su deseo o no de tener controles, en su mayoría prefieren tener un seguimiento cercano.

Los siguientes son los exámenes recomendados por útiles, o no recomendados, en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama.

Procedimientos recomendados

Anamnesis y examen físico: Nivel de Evidencia III. Grado de recomendación B

El control de la paciente se debe hacer cada tres a seis meses durante los tres primeros años

luego de la terapia de su cáncer de mama y cada seis a doce meses durante los dos años siguientes. Se recomienda un control anual de ahí en adelante.

La anamnesis debe ir dirigida a pesquisar síntomas y signos indicativos de diseminación de la enfermedad y los que indiquen toxicidad por las terapias recibidas.

Varios estudios retrospectivos y al menos dos estudios aleatorios bien diseñados avalan esta posición y demuestran que la propia paciente detecta la mayoría de las recurrencias en los períodos entre controles.

La frecuencia de los controles es de mayor importancia durante los primeros años posteriores a la terapia, lo que se encuentra avalado por la mayor frecuencia de las recidivas durante este período. De acuerdo con los datos de Grunfeld y cols, la paciente es la que señala los síntomas de recurrencia de la enfermedad en 69% de los casos, lo que demuestra claramente la importancia de la anamnesis en el seguimiento de estas pacientes⁽³⁵⁾. Estos datos están ratificados en diversos estudios^(36,37,38,39,40,41,42).

Examen físico

Se recomienda un examen físico cuidadoso de la paciente con los mismos intervalos que se recomiendan para la anamnesis. El examen físico debe estar dirigido a detectar alteraciones que indiquen diseminación de la enfermedad, recurrencia locorregional o secuelas del tratamiento.

Varios estudios retrospectivos y al menos dos estudios prospectivos aleatorios avalan el uso del examen físico como herramienta para la detección de enfermedad diseminada, también para la recidiva local o regional y de la mama contralateral^(36,42).

Un examen físico cuidadoso centrado en los sitios más frecuentes de diseminación puede

ser el método de detección de la enfermedad en 15%, aproximadamente, de las recurrencias⁽³⁹⁾.

Examen mamográfico

En las pacientes con tratamiento conservador, la mama afectada permanece en riesgo de recidiva de la enfermedad. Dewar y cols, han demostrado, en un estudio prospectivo, que la tasa de recidiva permanece constante en alrededor de 1% anual, con una tasa de 5% a 5 años y de 8% a 10 años⁽⁴³⁾.

Por otra parte, los estudios de *screening* han comprobado una reducción de la mortalidad por cáncer de mama en las poblaciones estudiadas. Si bien no hay estudios de *screening* para la detección de recidiva contralateral, se puede suponer que habrá una tendencia igual. El mismo estudio de Dewar y cols⁽⁴³⁾, señala que, en pacientes con cirugía conservadora, fue de 3% y 6% a 5 y 10 años, respectivamente.

Dados la escasa invasión y los grados de detección, tanto en la mama tratada como en la contralateral, se recomienda el uso de la mamografía anual en el seguimiento de estas pacientes.

Dos estudios prospectivos aleatorios, así como varios estudios retrospectivos y las recomendaciones de dos grupos de expertos, al menos, avalan que los únicos exámenes recomendados en el seguimiento de estas pacientes son los que se han reseñado más arriba. Los mismos datos y los mismos grupos desalientan expresamente la realización de otros exámenes en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama⁽³⁸⁻⁴²⁾.

Procedimientos no recomendados

Hemograma y VHS

Si bien la radiación y la quimioterapia son factores que de una manera u otra pueden con-

tribuir a la producción de leucemia, su frecuencia es tan baja que el uso rutinario de estos exámenes no se justifica. Tampoco se justifica con el fin de detectar recurrencias en el ámbito de médula ósea. De acuerdo con datos argentinos, en un importante estudio retrospectivo que abarcó a 2.111 pacientes, la posibilidad de que ellas presenten un segundo primario es 0.37%. Por lo demás, ningún estudio prospectivo ni retrospectivo ha indicado alguna utilidad de este examen en pacientes con cáncer de mama⁽⁴⁴⁾.

Estudios bioquímicos y marcadores tumorales

Las enzimas que pueden corresponder a compromiso metastásico hepático u óseo, entre ellas las fosfatasas alcalinas y la LDH, han demostrado que son inespecíficas. Diversos estudios han representado que ellas pueden elevarse tanto en presencia como en ausencia de metástasis, y que una enfermedad metastásica en dichos territorios puede cursar con enzimas normales.

La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO), por medio de un panel de expertos, ha hecho una extensa y bien documentada revisión de la utilidad de distintos marcadores en el manejo del cáncer de colon y mama. Según las recomendaciones de este panel de expertos, ni el CEA, el CA 15-3 ni el CA 27.29 se recomiendan para el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama. Si bien se acepta que pueda anticipar la recurrencia de la enfermedad en algunos meses con respecto a las imágenes, esta determinación no produce un cambio clínico, en el sentido de afectar el pronóstico de la enfermedad ni la estrategia de tratamiento.

Radiografía de tórax

Este estudio no se recomienda en el seguimiento ni tampoco, como ya se señaló, en la etapificación de las pacientes con cáncer de mama.

En un estudio publicado por Shapira y cols, en JAMA de 1991, se muestra que con la radiografía de tórax se puede detectar la recurrencia de la enfermedad en un porcentaje promedio de 2,7%, con un rango que varía entre 0% y 5,1%. Lo anterior se ve confirmado en un estudio de Moskovic de 1992 en el que se encontró recurrencia tumoral en 0,4% de las radiografías de tórax solicitadas de rutina.

Cintigrama óseo

No se recomienda su uso rutinario en el seguimiento de las pacientes portadoras de cáncer de mama.

El porcentaje de detección de enfermedad metastásica por este examen es bajo y se acompaña además de un alto porcentaje de falsos positivos dados por numerosos otros procesos no neoplásicos. Los porcentajes que figuran en el capítulo de etapificación valen también en el de seguimiento. Más aún, en un estudio retrospectivo de NSABP en cerca de 2.700 pacientes con ganglios positivos, en las que se realizaron estudios de cintigrafía ósea en forma rutinaria, se observó que sólo 0,5% de un total de 7.984 exámenes fueron positivos para enfermedad.

Imagen hepática

No se recomienda su uso rutinario en el seguimiento de las pacientes tratadas por cáncer de mama.

Los datos que se entregan en el capítulo de etapificación valen también en el seguimiento. Ningún estudio avala el uso rutinario de este examen en las pacientes de este tipo.

Recomendaciones para el seguimiento de pacientes tratadas de cáncer de mama

Quién debe seguir

Los estudios expuestos en esta revisión señalan que no existe diferencia entre el seguimiento hecho por médicos especialistas o el hecho por médicos generales entrenados en el seguimiento de estas pacientes. Esto es de especial relevancia si se toma en cuenta que si se detectan 2.000 nuevas pacientes con cáncer de mama cada año y se supone que se cura un 75% de esas pacientes y si se parte de 0 pacientes hoy, al cabo de 5 años habrían 8.000 nuevas pacientes que etapificar, tratar y seguir. Si a eso se suma lo acumulado por años, se hace muy difícil que el escaso recurso médico especializado para tratar a la paciente con cáncer de mama pueda realmente concentrarse en esa labor y no ocupar gran parte de su tiempo en realizar tareas de seguimiento.

De tal manera que se recomienda que, especialmente a nivel de hospitales de gran demanda, se piense en el entrenamiento de médicos generales para el seguimiento adecuado de estas pacientes.

Exámenes recomendados:

- Anamnesis y examen físico cada 3 a 6 meses durante los tres primeros años y cada 6 meses durante los dos años siguientes, luego continuar con controles anuales.
- Mamografía anual.

No recomendados (salvo si existen signos o síntomas que lo ameriten):

- Hemograma.
- Ultrasonido o TAC de abdomen.
- TAC o radiografía de tórax.

- Cintigrama óseo.
- Marcadores tumorales, hemograma y bioquímica.
- Imagen hepática.

Capítulo especial: Seguimiento de la paciente con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno

Tamoxifeno es uno de los medicamentos más usados en cáncer de mama, desde la enfermedad metastásica, pasando por la adyuvancia y desde hace un tiempo atrás, también en la prevención de la enfermedad, tal como se reportó en el estudio P-1 del NSABP. Desde hace bastante tiempo se conoce que el uso de tamoxifeno está asociado a la aparición de alteraciones del endometrio, cuya expresión más grave es la del cáncer de endometrio. El estudio de prevención P-1 del que hicimos reciente alusión, mostró que el incremento en el riesgo anual para esta enfermedad es de aproximadamente de 2 en 1.000, siendo este riesgo predominantemente en mujeres mayores de 50 años. Además de las 36 pacientes que desarrollaron cáncer de endometrio invasor, 32 presentaron sangramiento vaginal.

De tal manera, el seguimiento ginecológico de las pacientes que toman tamoxifeno es una situación de importancia para el clínico que cuida de ellas. Por otra parte, no es una cosa nueva para nadie el dilema que algunas veces se le produce a la paciente con cáncer de mama por la relación dual entre las recomendaciones de su ginecólogo y su oncólogo en cuanto se relaciona al uso de tamoxifeno y las pautas de seguimiento para el cáncer de endometrio.

Las conclusiones, luego de revisar la extensa literatura al respecto, se pueden resumir diciendo que las mujeres que toman tamoxifeno están en un mayor riesgo que la población normal para desarrollar cáncer de endometrio. Por ello deben ser instruidas para mantener en forma rigurosa sus controles ginecológicos anuales o para una pronta consulta en caso de sangrado vaginal. No obstante lo anterior no está recomendado el uso del ultrasonido transvaginal en el tamizaje de las poblaciones asintomáticas que estén en tratamiento con tamoxifeno. Menos aún se recomienda el uso de biopsias a repetición en este grupo de pacientes.

Los hechos que avalan las conclusiones anteriores están dados por los siguientes conceptos:

1. En las pacientes que usan tamoxifeno, el espesor del endometrio es un indicador muy poco confiable en comparación con la población que no usa este medicamento. De hecho se ha mostrado que el tamoxifeno está asociado a una hipertrofia estromal subepitelial. De ahí que sobre el 40% de las mujeres que usan tamoxifeno desarrollarán un endometrio sobre los 5 mm y aun definiendo como anormal un endometrio mayor de 10 mm se obtiene una muy alta tasa de falsos negativos.
2. Lo anterior implica que la especificidad y sensibilidad del ultrasonido en mujeres que están en tratamiento con tamoxifeno es muy baja. El estudio con mujeres participantes del P-1 del NSABP mostró una especificidad de 70% y una sensibilidad de sólo 27%. *Runowicz et al: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Breast cancer prevention trial (BCPT) summary analysis of transvaginal*

sonography and endometrial biopsy in detecting endometrial pathology Pasco 1999, abst 1380).

3. El ultrasonido transvaginal produce una detección de patología que requiere de histero-salpingo-ooforectomía en sólo el 2.7% de las pacientes que están en tratamiento con tamoxifeno, sin que ninguna de ellas fuese cáncer, de acuerdo con la experiencia del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. (Barakat RR et al *The effect of adjuvant tamoxifen on endometrium in women with breast cancer: A prospective study (PASC0 1999, Abst 1381)*).
4. La tasa de hallazgos en las pacientes asintomáticas es extraordinariamente baja (1 cáncer en 1.265 ultrasonidos transvaginales) en comparación a las que se encuentran en el grupo de pacientes sintomáticas (Gerbert et al. *Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: A prospective long-term study using transvaginal ultrasound*. JCO 18:3464-70,2000).

Bibliografía

1. Cox MR, Gilliland R, Holding-Smee GW, Spence RA: «An evaluation of radionuclide bone scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer». Aust N Z J Surg 1992; 62: 550-555.
2. Samant R, Ganguly P: «Staging investigations in patients with breast cancer: the role of bone scans and liver imaging». Arch Surg 1999; 134: 551-553.
3. Creutzig H: Radiologe 1978; 18: 179 - 83.
4. Yeh KA, Fortunato L, Ridge JA, Hoffman JP, et al: «Routine bone scanning in patients with T1 and T2 breast cancer: a waste of money». Ann Surg Oncol 1995; 2: 319-324.
5. Khansur T, Haick A, Patel B, et al: «Evaluation of bone scan as a screening work-up in primary and loco-regional recurrence of breast cancer». Am J Clin Oncol 1987; 10: 167-70.
6. Gerber FH, Goodreau JJ, Kirchner PT, Fouty WJ.: «Efficacy of preoperative and postoperative bone scanning in the management of breast cancer». N Engl J Med 1977; 297: 300-3.
7. Piffer S, Amichetti M, Valentin A.: «Skeletal scintigraphy and physical examination in the staging of early breast cancer». Acta Oncol 1988; 27: 21-4.
8. Hayward RB, Frazier TG.: «A reevaluation of bone scans in breast cancer». J Surg Oncol 1985; 28: 111-3.
9. Coleman RE, Fogelman I, Habibollahi F et al: Selection of patients with breast cancer for routine follow-up bone scans». Clin Oncol 1990; 2: 328-32.
10. Kennedy H, Kennedy N, Barelay M, Horobin M.: «Cost efficiency of bone scans in breast cancer». Clin Oncol 1991; 3: 73-7.
11. Lagrange JI, Frenay M, Darcourt J, et al: «Should systematic bone scintigraphy be carried out on breast cancer patients with small tumors?». J Gynecol Obstet Biol Reprod 1990; 19: 701-8.
12. Stines J, Stalars J, Dartois D, Chardot C.: «Is bone scan useful in patients with breast cancer localized on the basis of clinical examination? 143 cases». Bull Cancer 1980; 67: 319-23 13.
13. Vennin P, Lemaire B, Carpentier P et al: «Clinically localized cancers of the breast. Therapeutic consequences of the evaluation of the extension». Presse Med 1989; 18: 1057-60.
14. Davies CJ, Griffiths PA, Preston BJ, et al: «Staging breast cancer: role of bone scanning». Br Med J 1977; 2(6087): 603-5.
15. Ahmed A, Giynne-JonesR, EII PJ: «Skeletal scintigraphy in carcinoma of the breast -a ten years retrospective study of 389 patients». Nucl Med Commun 1990; 11: 421-6.
16. Ravaoli A, Tassinari D, Pasini G, et al: «Staging of breast cancer: what standards should be used in research and clinical practice?». Ann Oncol 1998; 9: 1 173-7.

17. Kunkler IH, Merrick MV, Rodger A.: «Bone scintigraphy in breast cancer: a nine-year follow-up». *Clin radiol* 1985; 36: 279-82.
18. Evans DM, Wright DJ: «The role of bone and liver scans in surveying patients with breast cancer for metastatic disease». *Am Sur* 1987; 53: 603-5.
19. Gynne-Jones R, Young T Ahmed A et al: «How far investigations for occult metastases in breast cancer aid the clinician». *Clin Oncol* 1991; 3: 65-72.
20. Brar HS, Sisley JF, Jonson RH Jr: «Value of preoperative bone and liver scans and alkaline phosphatases in the evaluation of breast cancer patients». *Am J Surg* 1993; 165: 221-3.
21. Clark CP 3d, Foreman ML, Peters GN et al: «Efficacy of peroperative liver function test and ultrasound in detecting hepatic metastases in carcinoma of the breast». *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 510-4.
22. Colizza S, Lupattelli R, De Fazio S et al: «Hepatic staging in operable breast cancer: a reappraisal from a prospective study». *J Surg Oncol* 1985; 130: 113-5.
23. Wiener SN, Sachs SH: «An assessment of routine liver scanning in patients with breast cancer». *Arch Surg* 1978; 113: 126-7.
24. Haid M, Singh J, Nevinny HB: «Liver scanning in newly diagnosed breast carcinoma». *J Surg Oncol* 1980; 113: 265-8.
25. Sears HF, Gerber FH, Sturtz DL, Fouty WJ: «Liver scan and carcinoma of the breast». *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 409-11.
26. Ciatto S, Pacini P, Azzini V, et al: «Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study». *Cancer* 1988; 61: 1038-40.
27. Logager VB, Vestergaard A, Hrrstedt J et al: «The limited value of routine chest X-ray in the follow-up of stage II breast cancer». *Eur J Cancer* 1990; 26: 553-5.
28. Moskovic E, Parson C, Baum M: «Chest radiography in the management of breast cancer». *Br J Radiol* 1992; 65: 30-2.
29. Moro L, Gazzarrini C, Crivellari D, et al: «Biochemical markers for detecting bone metastases in patients with breast cancer». *Clin Chem* 1993; 39: 131-4.
30. Mayne PD, Thakar S, Rosalki SB et al: «Identification of bone and liver metastases from breast cancer by measurement of plasma alkaline phosphatases isoenzyme activity». *J Clin Pathol* 1987; 40: 398-403.
31. Hannisdal E, Gunderson S, Kvaloy S et al: «Follow-up of breast cancer patients stage I-II: a baseline strategy». *Eur J Cancer* 1993; 29: 992-7.
32. Pedrazzini A, Gelber R, Isley M, et al: «First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer». *J Clin Oncol* 1986; 4: 389-94.
33. Crivellad D, Price KN, Hagen M, et al: «Routine test during follow-up of patients after primary treatment for operable breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group». *Ann Oncol* 1995; 6: 769-76.
34. Paradiso A, Nitti P, Frezza P Scorpiglione N on behalf of G.S.Bio.Ca. M.: «A survey in Puglia: The attitudes and opinions of specialists, general physicians and patients on follow-up practice». *Ann Oncol (Suppl 6)* 1995; S53-6.
35. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P et al.: «Routine follow-up of breast cancer in primary care: randomized trial». *BMJ* 1996; 313: 665-9.
36. Zwavelinng A, Albers GH, Felthius W et al.: «An evaluation of routine follow-up for detection of breast cancer recurrence». *J Surg Oncol* 1987; 34: 194-197.
37. Rosselli del Turco M, Palli D, Cariddi D, et al: «The efficacy of intensive follow-up testing in breast cancer». *Ann Oncol* 1995; 6(Suppl 2): S37-9.
38. Liberati A on behalf of the GIVIO investigators: «The GIVIO trial on the impact of follow-up care on survival and quality of life in breast cancer patients». *Ann Oncol* 1995; 6(Suppl 2): S41-6.

39. Shapira DV, Urban N: «A minimalist policy for breast cancer surveillance». JAMA 1991; 265: 380-2.
40. Anonymous: ASCO special article: «Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines». J Clin Oncol 1997; 15: 2149-56.
41. Canadian Medical Association: «The Canadian task force on the periodic health examination». Can Med Assoc J 1979; 121: 1193-1254.
42. «Follow-up after treatment for breast cancer: the Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the care and treatment of breast cancer». Can Med Assoc J 1998; 158 (Suppl 3): S65-70.
43. Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S, et al.: «Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institut Gustave Roussy 1970-1982)». Cancer 1995; 76: 2260-5.
44. PRONACAM Group, Chacon R, Blajman C, Gálvez C. et al.: «Second Neoplasms after Adjuvant Therapy for Breast Cancer». Ann Oncol 1996; 7(Suppl 5): 14, Abst 57P.