

TAMOXIFENO Y CÁNCER ENDOMETRIAL. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

ESTEBAN VINCENT*

El tamoxifeno fue desarrollado como terapia contra el cáncer avanzado de mama, a mediados de 1970. ⁽¹⁾

Fue aprobado por la FDA, en 1977, como tratamiento para la mujer postmenopáusica. En 1986, comenzó a utilizarse como procedimiento adyuvante sobre mujeres postmenopáusicas, con cáncer de mama y ganglios linfáticos positivos. Posteriormente, en 1990, se usó tanto para mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas, con ganglios linfáticos negativos.

El tamoxifeno utilizado como coadyuvante a largo plazo es la terapéutica endocrina ideal para pacientes seleccionadas con cáncer mamario, y se están llevando a cabo estudios en gran escala, para valorar su participación como quimiopreventivo para mujeres sanas con riesgo de desarrollar dicho tumor.

A pesar de haber sido prescrito a más de tres millones de pacientes en las dos últimas décadas, su mecanismo de acción todavía no ha sido bien definido.

La mayoría de las acciones de los estrógenos y antiestrógenos son mediadas por receptores ubicados en la membrana nuclear. La unión al receptor induce funciones de activación transcripcional (TAF-1 y TAF-2). TAF-1 se encuentra en estado activo mientras que TAF-2 es específicamente inducido por estrógenos. ⁽²⁾

El tamoxifeno activa el receptor estrogénico, pero solamente induce TAF-1 y resulta un efecto agonista. Debido a ello, el tamoxifeno es referido como un agonista parcial.

Su actividad antagonista puede deberse a la activación de TAF-2, que es generalmente inducido por los estrógenos, pero antagonizado por el tamoxifeno. Por lo tanto, el efecto agonista o antagonista depende de la respuesta del tejido blanco, probablemente reflejando las contribuciones relativas de TAF-1 y TAF-2. Se puede afirmar que el efecto del tamoxifeno actúa sobre un órgano "blanco". ⁽³⁾

La actividad estrogénica del tamoxifeno en las células del endometrio, redundando en la estimula-

* Instituto de Diagnóstico de Patología Femenina.
Alsina 575. 8000 - Bahía Blanca

ción del crecimiento e incremento de la expresión de receptores de progesterona. Este efecto varía de acuerdo con la concentración de estradiol. A bajas concentraciones de éste, el tamoxifeno ejerce un efecto estrogénico débil. Con concentraciones crecientes, el tamoxifeno antagoniza el crecimiento. Y con elevadas concentraciones de estradiol, el efecto inhibitor se revierte, y el crecimiento es estimulado nuevamente. ⁽⁴⁾

Uno de los mecanismos por el cual el tamoxifeno puede determinar modificaciones preneoplásicas en el endometrio es mediante la reducción del factor de crecimiento TGF beta (el cual, normalmente, inhibe el crecimiento tumoral), mientras que, en el tejido mamario, el tamoxifeno estimula su producción. ⁽⁵⁾

Otros mecanismos involucrados pueden ser, por un lado, la modificación de la estructura, y la función de los receptores estrogénicos, que quizá interpreten los antiestrógenos como estrógenos, ⁽⁶⁾ y, por el otro, la presencia de metabolitos de tamoxifeno como el cistamoxifeno y el transmatabolito E, los cuales inducen actividad estrogénica y pueden crear resistencia al tamoxifeno. ⁽⁷⁾ Además, el tamoxifeno induce la expresión del oncogén c-fos en el tejido endometrial. ⁽⁸⁾

Los cambios que produce el tamoxifeno sobre el endometrio son: atrofia sobre el epitelio, dilatación quística de la glándula y edema del estroma con aumento del colágeno. Estos hallazgos patológicos pueden devenir en situaciones anormales como pólipos endometriales, hiperplasia endometrial, adenomiosis y carcinoma endometrial. ⁽⁹⁾

Diferentes estudios muestran que la hiperplasia endometrial es más frecuente en pacientes que recibieron dosis acumulativas de 15 gramos o más, y el riesgo relativo (RR) de carcinoma aumenta con el tiempo de administración. ⁽¹⁰⁾

La tabla 1 muestra algunos de los estudios clínicos "randomizados" más significativos. Se puede observar que en todos los trabajos el RR está incrementado y oscila entre 2 (trabajo de South Swedish) y 7,5 (NSABP-B14).

Sin embargo, algunos trabajos fallaron en demostrar el aumento del RR. En un estudio escocés, el uso prolongado de 20 mg/día de tamoxifeno durante 5 años no mostró aumento del RR. Lo mismo, para un trabajo de Ribeiro, en Manchester, pero hay que destacar que la dosis acumulada en este caso fue de sólo 7,3 gramos. ⁽¹¹⁾

Los estudios más importantes demuestran que el cáncer endometrial que se desarrolla después de la administración de tamoxifeno tiene el mismo pronóstico y las mismas características patológicas que aquellos independientes del tamoxifeno. ⁽¹²⁾

Finalmente, cualquier conclusión en cuanto a los riesgos del tratamiento con tamoxifeno para la inducción del cáncer endometrial debe sopesar los beneficios del fármaco, para aminorar las recurrencias de cáncer mamario y nuevos tumores contralaterales.

En el estudio NSABP-B14, ⁽¹³⁾ la tasa acumulativa por mil de recaída del cáncer mamario disminuyó de 227,8 en el grupo placebo a 123,5 en el aleatorio tratado con tamoxifeno. Además, la tasa acumulativa de cáncer mamario contralateral disminuyó de 40,5 a 23,5, respectivamente, en los dos grupos. Tomando en cuenta la mayor tasa acumulativa de cáncer endometrial, hubo una merma del 38% en la tasa de peligro acumulativo a cinco años, en el grupo tratado con tamoxifeno. Estos resultados llevaron a los autores a concluir que el beneficio de la terapia con tamoxifeno para el tumor mamario rebasa el aumento potencial de los informes de cáncer endometrial.

Tabla 1 - Trabajos clínicos "randomizados". (Modificado de Leo L. et al: Tamoxifen and endometrial cancer: new data for an old problem. Eur J Gynaec Oncol, 1997, 5: 429)					
Autor	n (pacientes tratadas con tamoxifeno)	Control (pacientes no tratadas)	Dosis (mg)	Meses	RR
Fornander	931	915	40	>24	6.4
Stockolm Trial	1372	1357	40	48	5.6
Danish Trial	864	846	30	12	3.3
South-Swedish Trial	239	236	30	12	2.0
NSABP-B14	1419	1424	20	60	7.5

Bibliografía

- 1- Cole MP, Jones CJ, Todd DH. A new antioestrogenic agent in late breast cancer. *Br J Cancer* 1971, 25: 270.
- 2- Parker MG et al. Function of estrogen receptor as a transcription factor: a target for antiestrogens. In *origins of human cancer: a comprehensive review*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 667. 1991.
- 3- Gottardis MM. Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. *Cancer Res*, 1988, 48: 812-5.
- 4- Neven P, Sheperd JH, Lowe DG. Tamoxifen and the gynecologist. *Bri J Obstet Gynecol*, 1993, 100: 893-7.
- 5- Gong Y. Differential effects of estrogens and antiestrogens on transforming growth factor gene expression in endometrial adenocarcinoma cells. *Cancer Res*, 1992, 52: 1704-9.
- 6- Katzenellenbogen BS. Antiestrogen resistance: mechanisms by which breast cancer cells undermine the effectiveness of endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst*, 1991, 83: 1434-5.
- 7- Osborne CK, Coronado E, Alfred DC, Wiebe V and De Gregorio M. Acquired tamoxifen resistance: Correlation with reduced breast tumor levels of tamoxifen and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1991, 83: 1477-82.
- 8- Sakakabira K, Kan NC, Satyaswaroop Pg. Both 17 beta estradiol and tamoxifen induce c-fos messenger ribonucleic acid expression in human endometrial carcinoma grown in nude mice. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166: 206-12.
- 9- Cohen I, Rosen DJ, Shapira J et al. Endometrial changes in postmenopausal women treated with tamoxifen for breast cancer. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993, 100: 567.
- 10- De Muylder X, Never P, De Somer M, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder E. Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. *Int J Obstet Gynaecol*, 1991, 36: 127.
- 11- Ribeiro G, Swindell R. The Christies hospital adjuvant tamoxifen trial. *Monogr natl Cancer Inst*, 1992, 11, 21.
- 12- 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*, 1993, 55: 164-8.
- 13- Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerman 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: 527-37.