

***Máster en Anticoncepción y Salud sexual y  
Reproductiva, 2017.***

***Memoria de fin de Máster:***

***Uso del DIU de Levonorgestrel en  
pacientes que toman Tamoxifeno por Cáncer  
de Mama: ¿Se puede?...***

Silvia Delgado García

DNI 14302515B

## Índice

Prólogo	PAG 3
Introducción	PAG 4
Efectos secundarios del tamoxifeno	PAG 5
Efectos no anticonceptivos del DIU de levonorgestrel	PAG 7
Objetivos	PAG 9
Metodología	PAG 10
Resultados	PAG 11
Estudios que valoran beneficios de DIU-LNG en adyuvancia con tamoxifeno para la prevención de efectos secundarios en el endometrio	PAG 11
Casuística de patología endometrial diagnosticada en el Hospital General Universitario de Alicante desde 2013- 2017	PAG 14
Discusión	PAG 16
Conclusiones	PAG 24
Bibliografía	PAG 25

## Prólogo

En el Consenso Canadiense de Contracepción del 2016<sup>1</sup>, en su capítulo 7 de anticoncepción intrauterina establece en el punto 2:

*“The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) 52 mg by patients taking tamoxifen is not associated with recurrence of breast cancer” (1).*

Transcribiendo: *El uso del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS) 52 mg en pacientes que toman tamoxifeno no se asocia con un aumento de recurrencia de cáncer de mama”.*

Posteriormente, en el punto 3 de sus recomendaciones establece que: *“las pacientes con cáncer de mama que estén tomando tamoxifeno pueden considerar el uso del DIU de levonorgestrel (en adelante DIU-LNG) siempre consultando con su oncólogo”,* con un grado de recomendación fuerte, IA.

Este grado de aseveración tan fuerte hizo que me interesara el tema, por otro lado, controvertido ya que no debemos de olvidar que el padecer cáncer de mama es una contraindicación de este anticonceptivo (DIU-LNG)<sup>2</sup>.

A continuación, expongo una revisión del estado actual del tema.

## Introducción

El cáncer de mama es uno de los principales problemas de salud de nuestro tiempo. Su elevada incidencia y mortalidad, en nuestro país como en gran parte del mundo, suscita un enorme interés social debido por un lado, al impacto físico, mental, familiar y laboral, aspectos del estigma personal que todavía produce en las mujeres; y por otro lado, al creciente gasto sanitario que conlleva su diagnóstico y tratamiento.

El tratamiento del cáncer de mama tiene dos vertientes, una médica y otra quirúrgica. Para mujeres premenopáusicas con cáncer de mama (CM) luminal, una opción es el tratamiento con tamoxifeno durante 5 años que reduce, a 15 años, un 33% el riesgo de recurrencia y un 9% la mortalidad por cáncer de mama independientemente de la edad, la afectación o no de adenopatías axilares y del hecho de recibir o no quimioterapia<sup>3</sup>. La hormonoterapia en postmenopáusicas se inicia con inhibidores de la aromatasa, pero si éstos estuvieran contraindicados se puede optar por tamoxifeno.

El tamoxifeno (TAM) es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) con propiedades agonistas y antagonistas, según el órgano diana. Esta característica está relacionada con acciones en al menos 2 receptores de estrógenos (RE) diferentes cuyas proporciones difieren según el órgano diana.<sup>4,5</sup> Este RE se expresa como 2 isoformas diferentes: RE- $\alpha$  y RE- $\beta$ . Los RE- $\alpha$  se encuentran mayoritariamente en endometrio, en la mama, en el ovario y en el hipotálamo; mientras los RE $\beta$  se expresan más en la próstata en los riñones, cerebro, hueso, corazón, pulmones, mucosa intestinal, próstata y células del endotelio.

Los diversos subtipos de los moduladores selectivos del receptor de estrógeno se unen preferentemente al subtipo alfa o al subtipo beta del receptor. La relación de la concentración de subtipos  $\alpha$  y  $\beta$  podría estar implicada en ciertas patologías.

La mayoría de los estudios disponibles sobre los efectos del tamoxifeno apuntan a su actividad antiestrogénica en el tejido mamario en oposición a la actividad estrogénica en el endometrio, vagina o en el hueso. En el tejido mamario, el TAM inhibe el crecimiento tumoral, mediante la inhibición competitiva del estradiol (E2) a los RE, y expresión de genes regulados por el estradiol, incluyendo factores de crecimiento y factores angiogénicos secretados por el tumor. Así se da una desaceleración de la célula en proliferación. Los efectos endometriales están mediados por el mismo mecanismo de E2 endógeno, que representan la estimulación endometrial. Ésta es la base de la enfermedad endometrial benigna o maligna inicial, particularmente en el caso de la actividad gestagénica sin oposición.<sup>4</sup>

## Efectos secundarios del tamoxifeno

Los sofocos son uno de los efectos secundarios más comunes y molestos del tamoxifeno; se cree que se deben a un efecto antiestrogénico del sistema nervioso central que causa una disfunción termorreguladora<sup>5</sup>. Las mujeres premenopáusicas tienen un mayor aumento de los sofocos después de comenzar el tamoxifeno en comparación con las mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas.<sup>5</sup>

Por otro lado, entre otros estudios, el análisis general del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), ha demostrado que el uso de tamoxifeno se asocia con una mayor tasa de episodios tromboembólicos venosos (TEV) y que tiene un efecto procoagulante adicional significativo cuando se agrega tamoxifeno a la quimioterapia.<sup>6</sup> Los riesgos relativos de tromboembolismo venoso se incrementan de dos a tres veces en mujeres mayores que reciben tamoxifeno. Además, el riesgo elevado de eventos tromboembólicos asociados parece continuar mientras la paciente tome el medicamento.<sup>5,7</sup>

También se ha descrito un aumento del riesgo relativo de cataratas, y alteración del perfil hepático produciendo hipertransaminasemia, incluso hígado graso.<sup>5</sup>

Pero donde toma protagonismo es en el efecto estrogénico que tiene en el útero, ya que puede promover el desarrollo de pólipos endometriales, miomas uterinos e hiperplasia endometrial<sup>8</sup> y causa un aumento de dos veces en el riesgo relativo de cáncer de endometrio. Estos efectos parecen estar en gran medida limitados a las mujeres postmenopáusicas. Las mujeres premenopáusicas no parecen tener un mayor riesgo de cáncer de endometrio mientras toman tamoxifeno.<sup>9,10</sup> Así, en un estudio actualizado con siete años de seguimiento, se presentaron 53 casos de cáncer endometrial en el grupo con tamoxifeno versus 17 en el grupo placebo (RR 3,28). En el grupo con tamoxifeno, los riesgos de cáncer de endometrio fueron aproximadamente 29% más altos, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El aumento en el cáncer de endometrio fue casi exclusivamente en mujeres mayores de 50 años.<sup>7</sup>

Por otro lado, en un metanálisis de 32 ensayos (52,929 pacientes) se asoció el tamoxifeno a un aumento significativo del riesgo de cáncer de endometrio (riesgo relativo [RR] 2,70; IC del 95%: 1,94 a 3,75), cánceres gastrointestinales (CR 1,31; IC del 95%: 1,01 a 1,69), accidentes cerebrovasculares (RR 1,49; IC del 95% , 1.16 a 1.90) y émbolos pulmonares (RR 1.88, IC 95%, 1.77 a 3.01.<sup>11</sup> Este riesgo se mantiene mientras la paciente esté tomando tamoxifeno, y disminuye tras su cese.

De manera similar, en el análisis general EBCTCG de 2011 de datos de pacientes individuales de 20 ensayos clínicos, el uso de tamoxifeno se asoció con un riesgo 2,4 veces mayor de cáncer de endometrio, sin embargo, no hubo diferencias significativas ( $p=0.07$ ) en cuanto a mortalidad. Los resultados parecen demostrar que el riesgo es sobre todo para mujeres postmenopáusicas.<sup>6</sup> Las mujeres premenopáusicas asintomáticas que toman tamoxifeno no parecen tener un mayor riesgo de pólipos, hiperplasia o cáncer de endometrio.<sup>12</sup>

A pesar de este perfil endometrial adverso para el tamoxifeno, los beneficios de tomar tamoxifeno durante cinco años superan los riesgos<sup>6,7</sup> en aquellas mujeres con carcinomas de mama hormonodependientes, incluso también en algunas lesiones benignas de riesgo. Sin embargo, la patología uterina benigna y maligna en usuarios de tamoxifeno es un problema clínico significativo que algunos investigadores han intentado paliar.<sup>9</sup>

La toma de tamoxifeno conduce al aumento del grosor del endometrio. Este puede ocurrir en ausencia de malignidad; por lo tanto, el grosor endometrial solo no debería impulsar a un mayor intervencionismo en mujeres que toman tamoxifeno. Los pólipos endometriales parecen ser la patología endometrial más frecuente.<sup>5</sup>

Un estudio prospectivo que evaluó la ecografía transvaginal semestral para detectar patología endometrial en 247 mujeres asintomáticas que recibían tamoxifeno, obtuvo que el grosor endometrial aumentó en una media de pretratamiento de 3,5 mm a 9,2 mm después de tres años de tamoxifeno.<sup>13</sup> Incluso con un valor de corte de 10 mm para el grosor endometrial anormal, el cribado dio como resultado una alta tasa de falsos positivos y morbilidad iatrogénica sustancial.

Por otro lado, la biopsia endometrial de rutina en mujeres asintomáticas con tamoxifeno tampoco se ha mostrado útil a la hora de reducir la mortalidad por cáncer de endometrio. Se debe hacer biopsias de endometrio sólo en aquellas mujeres menopáusicas que toman tamoxifeno y hayan tenido clínica de sangrado vaginal.<sup>5,14</sup>

Por tanto, ¿Se puede utilizar algún fármaco para prevenir la patología endometrial (sobre todo el cáncer de endometrio) en mujeres que toman tamoxifeno? Existe una corriente<sup>4,15-21</sup> donde se propone el uso de la terapia con progesterona, ya sea vía oral, ya sea intrauterina (DIU-LNG) para contrarrestar el efecto del tamoxifeno. Ahí surge el objetivo del estudio ya que algunas fuentes consultadas hablan de que la protección endometrial contra los

efectos del tamoxifeno puede ser posible con la aplicación local del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

### Efectos no-anticonceptivos del DIU de levonorgestrel

El DIU-LNG libera directamente en el la cavidad endometrial el levonorgestrel a una tasa inicial de 20 mcg/día disminuyendo hacia 10 mcg/día hacia el final del 5º año. Los niveles máximos sistémicos se alcanzan poco después de la inserción, permanecen bastante estables durante las primeras semanas y disminuyen con el tiempo poco a poco. Así los niveles medios séricos de LNG en sangre en mujeres usuarias del Mirena® parecen oscilar entre 100 y 200 pg/ml. Sin embargo, existe una variación intermujeres en función de diversas patologías como la endometriosis, el VIH, la obesidad o la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales.<sup>10,22</sup>

En la cavidad endometrial causa atrofia glandular y decidualización del endometrio. Gracias a esta acción, el Mirena® puede prevenir la aparición de pólipos, hiperplasia endometrial y adenocarcinoma.<sup>1,11,14,15</sup>

Sin embargo, en una revisión Cochrane del 2013 cuyo objetivo era determinar la eficacia y la seguridad del DIU de levonorgestrel como tratamiento para revertir la hiperplasia endometrial atípica, no se encontró suficiente evidencia.<sup>23,24</sup>

La seguridad de usar el DIU de levonorgestrel en el cáncer de mama es incierta. La Organización Mundial de la Salud, en su monográfico sobre Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, contraindica el uso del DIU-LNG en mujeres que padecen un cáncer de mama en el momento actual y, para aquellas con un antecedente de CM (sin enfermedad durante al menos 5 años), los riesgos superan los beneficios.<sup>2</sup> (Figura 1).

Figura 1: Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. WHO. 5th edition.<sup>2</sup>

CONDITION	CATEGORY		CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	I = initiation, C = continuation		
	Cu-IUD	LNG-IUD	
† recommendations reviewed for the MEC 5th edition, further details after this table * additional comments after this table	Cu-IUD = copper-bearing IUD LNG-IUD = levonorgestrel-releasing IUD (20 µg/24 hours)		
<b>BREAST DISEASE*</b>			
a) Undiagnosed mass	1	2	
b) Benign breast disease	1	1	
c) Family history of cancer	1	1	
d) Breast cancer			
i) current	1	4	
ii) past and no evidence of current disease for 5 years	1	3	



## Objetivos

1. Revisar el estado actual de la indicación o no, de usar el DIU e levonogestrel en mujeres que toman tamoxifeno por patología maligna de mama para prevenir los efectos secundarios del tamoxifeno: hiperplasia endometrial, pólipos y adenocarcinoma de endometrio.
2. Objetivo secundario: Revisar la casuística de patología endometrial diagnosticada en el Hospital General Universitario de Alicante desde 2013 hasta la fecha (1 de diciembre de 2017) en la consulta de Histeroscopia en mujeres que toman tamoxifeno por patología maligna de mama.

## Metodología

Se ha realizado una búsqueda en PubMed (punto de corte de búsqueda de datos el 08 de diciembre de 2017). Se hizo con las siguientes palabras clave.

1. “levonorgestrel or intrauterine device or IUD or intrauterine system” and “tamoxifen”.
2. “levonorgestrel-releasing intrauterine system” AND “endometrial pathology” AND “breast cancer”

Se encontraron 55 referencias, de las cuales se seleccionaron 20 referencias. De la búsqueda realizada se seleccionaron aquellos estudios que eran ensayos clínicos (n=6) para responder a la pregunta de si el DIU de levonorgestrel disminuía la incidencia de patología endometrial en mujeres que toman tamoxifeno en el cáncer de mama.

Los criterios de selección de los estudios debían ser:

- Ser realizado en personas
- Tener diagnóstico previo de cáncer de mama infiltrante o in situ.
- Tomar tamoxifeno como tratamiento adyuvante.

Además, se revisaron bases de datos tipo Uptodate y Cochrane Library.

Para la causística de patología endometrial en mujeres que tomaron tamoxifeno en el Hospital General Universitario de Alicante, se ha realizado una base de datos y se ha realizado un estudio descriptivo.

## Resultados

### Estudios que valoran beneficios de DIU-LNG en adyuvancia con tamoxifeno para la prevención de efectos secundarios en el endometrio.

Se han encontrado un total de 6 estudios aleatorizados que se exponen a continuación.

El ensayo clínico aleatorizado de Gardner<sup>16</sup> comparó la vigilancia endometrial sola frente a la vigilancia endometrial antes y después de la inserción de Mirena® durante 12 meses en mujeres posmenopáusicas que habían tomado tamoxifeno durante al menos 12 meses. Los resultados no mostraron diferencias significativas. Se objetivaron 4 casos de pólipos benignos en el grupo control frente a 1 en las mujeres con DIU. 3 casos de miomas en las mujeres del grupo control frente a 1 caso en las mujeres con DIU, y 1 sólo caso de hiperplasia endometrial compleja en el grupo control sin diferencias significativas, OR 0,30, IC del 95%: 0,01 a 7,44. No se evidenció ningún caso de cáncer de endometrio. Además, evidenció que el Mirena® producía una respuesta decidual que protege el endometrio a un año de seguimiento. Tablas 1 y 2.

Posteriormente este autor publica resultados a 4-5 años de seguimiento.<sup>17</sup> Su objetivo fue evidenciar que el DIU-LNG impedía la proliferación del endometrio en pacientes que usan tamoxifeno a largo plazo. La media de seguimiento fue de 26,25 meses en el grupo control y 24,2 meses en el grupo de intervención (DIU-LNG). En el grupo de no intervención, n=42, (o seguimiento o control) se diagnosticaron 8 pólipos nuevos (16%) y 1 hiperplasia endometrial sin atipias frente al grupo intervención, n=47, que se diagnosticaron 3 (6%) y ninguna otra patología. En estas últimas se observó un endometrio decidualizado; 2 de los casos de pólipos en pacientes del grupo intervención ocurrieron en pacientes después de la extracción del DIU-LNG. Los modelos de regresión de Cox identificaron solo el grosor endometrial como variable estadísticamente significativa (HR 1.12, IC 95% 1.02 a 1.22, p = 0.01) para el desarrollo de pólipos. Este estudio confirmó que el DIU-LNG induce cambios endometriales benignos y previene pólipos endometriales, pero solo durante su uso, en mujeres que toman tamoxifeno. Tablas 1 y 2.

El ensayo clínico de Chan<sup>19</sup> comparó la vigilancia endometrial sola versus inserción profiláctica de Mirena® antes del comienzo de tamoxifeno en mujeres pre y posmenopáusicas. Se realizó una histeroscopia antes y a los 12 meses del tratamiento con tamoxifeno. Su objetivo fue la aparición de un evento endometrial de *novó*. Se reclutaron un total de 113 mujeres: 66 pacientes premenopáusicas y 47 postmenopáusicas. Las mujeres en el grupo de tratamiento tenían una menor incidencia de pólipos endometriales (1.8 versus 15.5%, P = 0.017) (riesgo relativo: 0,12; IC del 95%: 0,02-0,91) a los 12 meses de la inserción del DIU. El seguimiento fue

mediante ecografías transvaginales para medir el grosor endometrial y una histeroscopia antes y 12 meses después del tratamiento con tamoxifeno. No hubo diferencias significativas en la incidencia de miomas submucosos entre los dos grupos (1.8 versus 3.4%,  $p = 1,0$ ). Concluyen que el DIU-LNG reduce la aparición de *novo* de pólipos endometriales en mujeres tratadas con tamoxifeno por cáncer de mama.

Kesim et al.<sup>20</sup> llevaron a cabo un estudio con 142 mujeres postmenopáusicas que tomaron tamoxifeno durante al menos 1 año. Su objetivo fue investigar los efectos a largo plazo del DIU-LNG sobre el endometrio y el perfil lipídico de pacientes con cáncer de mama que toman tamoxifeno. Entre los criterios de inclusión, las mujeres debían tener niveles de estradiol  $<30$  pg/ml en sangre. De ellas, 70 llevaron DIU-LNG y fueron seguidas para el control endometrial, mientras que las otras 72 representaron el grupo control. La vigilancia endometrial se realizó mediante ecografía transvaginal y biopsia histeroscópica después de 36 meses de seguimiento. Se analizó la incidencia de pólipos endometriales, miomas submucosa e hiperplasia endometrial sin atipia. La incidencia de pólipos en las mujeres portadoras del DIU fue de 5.7% versus 19% (tratamiento versus control), mioma submucoso 2% versus 6% e hiperplasia endometrial sin atipia 0% versus 5.5%. Así, concluyen que el DIU-LNG actuó de “protector” endometrial. Tablas 1 y 2.

Omar<sup>21</sup> en 2010, realiza un ensayo clínico aleatorizado con 121 mujeres. Su objetivo fue determinar si el uso del DIU-LNG previene la patología endometrial en mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno. El seguimiento fue de 24 meses. Las mujeres del brazo de intervención con el DIU tuvieron una incidencia menor de pólipos endometriales que el grupo control de seguimiento (1.8% vs 16.1%,  $RR=0,18$   $IC95\%: 0,05-0,61$ )  $p = 0.02$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de miomas submucosos entre los dos grupos (6,4% del grupo DIU, 3,3% en el grupo control,  $p = 1,1$ ). Por lo que concluyen que el DIU liberador de levonorgestrel tiene una acción protectora contra la patología endometrial causada por el tratamiento con tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama. Tablas 1 y 2.

Wong et al.<sup>18</sup> realiza otro ensayo clínico aleatorizado de 129 mujeres chinas que tomaron tamoxifeno adyuvante para el cáncer de mama. Las mujeres fueron asignadas al azar al tratamiento (colocación profiláctica del DIU de levonorgestrel antes del inicio del tamoxifeno) o al grupo de control. La cavidad uterina se examinó mediante histeroscopia y biopsia endometrial antes del inicio del tamoxifeno y a los 12, 24, 45 y 60 meses. Un total de 94 mujeres completaron un seguimiento de 5 años. No hubo diferencias significativas en la aparición de miomas submucosos (1 [1.8%] vs 2 [3.4%]) ni hiperplasia endometrial (ambos 0) en los grupos

de tratamiento y control, respectivamente. El DIU-LNG redujo significativamente los pólipos endometriales de novo (RR 0.19, IC 95% 0.07-0.48) en el transcurso de 5 años por intención de tratar. Por tanto, disminuye el riesgo de pólipos endometriales, sin embargo, su papel en la prevención de la hiperplasia endometrial y el adenocarcinoma, así como su efecto sobre el riesgo de recurrencia del cáncer de mama, lo siguen considerando incierto. Tablas 1 y 2.

Tabla 1: Estudios que valoran beneficios de DIU-LNG en adyuvancia con tamoxifeno para la prevención de efectos secundarios en el endometrio.

AUTOR (año)	País	Objetivo	N DIU - LNG	N CONTR OL	Resultados
Gardner <sup>16</sup> (2000) ECA	UK	Vigilancia endometrial sola frente a la vigilancia endometrial antes y después de la inserción del DIU durante 12 meses en mujeres post.	64	58	No encuentra diferencias significativas. OR 0,26 (IC 95%: 0,04-1,55). Seguimiento 12meses.
Chan <sup>19</sup> (2007) ECA	Hong Kong	Vigilancia endometrial sola versus inserción profiláctica de Mirena. Aparición de novo patología endometrial. Pre y post.	58	55	Menor incidencia de pólipo endometrial (1.8 vs 15.5%, P = 0.017) RR: 0,12; IC del 95%: 0,02-0,91). No casos HE ni ACE. Seguimiento 12meses.
Kesim <sup>20</sup> (2008) ECA	Turquía	Investigar efectos a largo plazo del DIU-LNG sobre el endometrio de pacientes post. con CM que toman tamoxifeno	70	72	Menor incidencia de pólipos en las mujeres portadoras del DIU (5.7% vs 19%), mioma submucoso (2% vs 6%) e hiperplasia endometrial sin atipia (0% vs 5.5 %). Seguimiento 36 meses.
Gardner <sup>17</sup> (2009) ECA	UK	Seguimiento de las pacientes a 4,5 años. Detectar la aparición de patología endometrial en mujeres post.	47	52	Grosor endometrial como variable significativa (HR 1.12, IC 95% 1.02 a 1.22, p = 0.01) para el desarrollo de pólipos. DIU-LNG induce cambios endometriales benignos y previene pólipos endometriales, pero solo durante su uso, en mujeres que toman tamoxifeno. Seguimiento 60 meses.
Omar <sup>21</sup> (2010) ECA	Egipto	Determinar si el uso del DIU-LNG previene la patología endometrial en mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno	59	62	Mujeres con DIU menor incidencia de pólipos endometriales que el grupo control de seguimiento (1.8% vs 16.1%, RR=0,18 IC95% 0,05-0,61) p = 0.02). Seguimiento 24 meses.
Wong <sup>18</sup> (2013) ECA	Hong Kong	Estimar la tasa de patología endometrial con el uso profiláctico del DIU-LNG en mujeres pre y post.con CM tratadas con tamoxifeno.	58	60	DIU-LNG redujo los pólipos endometriales de novo (RR 0.19, IC95% 0.07-0.48). Seguimiento 60 meses.

Leyenda: pre: premenopáusicas. Post: postmenopáusicas. HE: hiperplasia de endometrio. ACE: adenocarcinoma de endometrio; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Tabla 2: Casuística de patología endometrial en los estudios revisados.

AUTOR	N  TTO - CONTROL	PÓLIPOS		MIOMAS		HIPERPLASIA ENDOMETRIAL		CA ENDOMETRIO	
		TTO	CONTROL	TTO	CONTROL	TTO	CONTROL	TTO	CONTROL
Gardner <sup>16</sup> 2000	64-58	1	4	1	3	0	1	0	0
Chan <sup>19</sup> 2007	58-55	1	9	1	2	0	0	0	0
Kesim <sup>20</sup> (2008)	70-72	4	14	0	0	0	4	0	0
Gardner <sup>17</sup> (2009)	47-52	3	8	-	-	0	1	0	0
Omar <sup>21</sup> (2010)	59-62	1	10	2	4	0	0	0	0
Wong <sup>18</sup> (2013)	58-60	2	16	1	2	0	0	0	0

### Casuística de patología endometrial diagnosticada en el Hospital General Universitario de Alicante desde 2013- 2017.

A raíz de la revisión realizada, surgió la duda de cuántas mujeres habíamos diagnosticado en nuestro medio de patología endometrial secundaria a la toma de tamoxifeno. Así, se ha realizado una revisión de la patología endometrial diagnosticada desde Enero de 2013 hasta 1 de Diciembre de 2017 en el Hospital General Universitario de Alicante en mujeres que toman tamoxifeno por cáncer de mama. En total, se han realizado 118 histeroscopias diagnósticas. En tres casos no se llegó a realizar biopsia endometrial por no objetivar patología. La media de las mujeres que se sometieron a histeroscopia fue de 53,6 años. La media del grosor endometrial fue de 15mm. En la tabla 3 se puede observar los diagnósticos patológicos de las biopsias realizadas por histeroscopia.

Se diagnosticó un caso de carcinoma endometrial en una mujer de 60 años. En este caso se realizó la histeroscopia por la clínica de manchado vaginal postmenopáusico. El endometrio

medía 7mm. Llevaba 60 meses con tamoxifeno adyuvante por un carcinoma ductal infiltrante grado III.

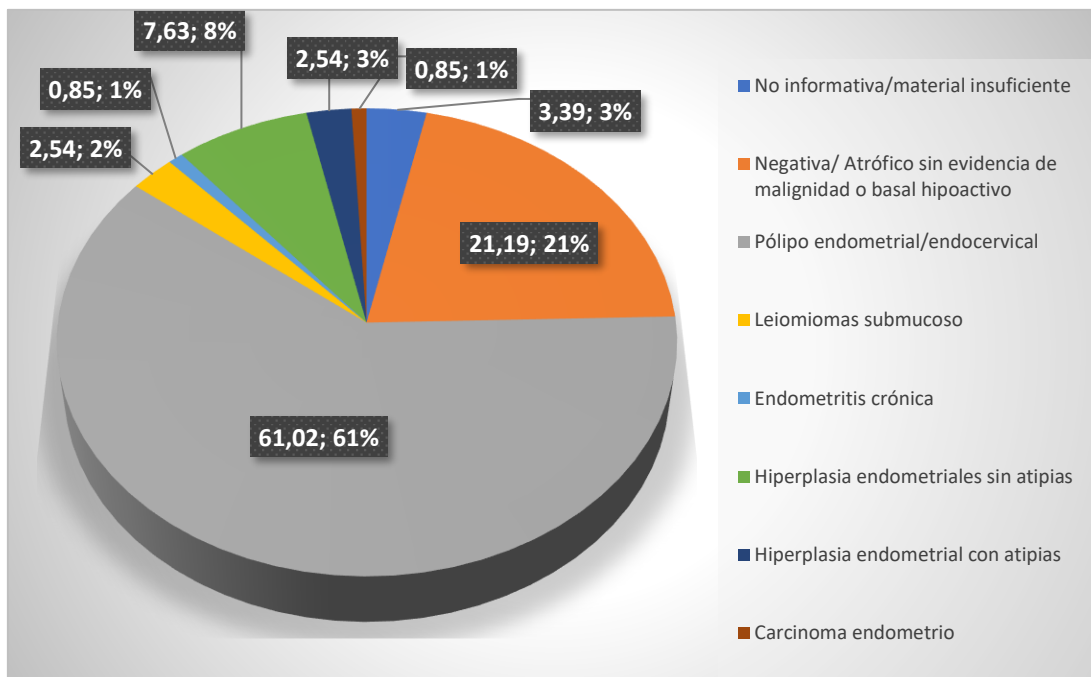
Se diagnosticaron 3 casos de hiperplasia con atipias. En estos casos, los grosores endometriales tenían 39,44 y 13mm. Todas ellas llevaban más de 12 meses con tamoxifeno.

Sólo en el 31,3% se realizaron las histeroscopias por sangrado menstrual postmenopáusico o sangrado menstrual anómalo.

Tabla 3: se puede observar los diagnósticos patológicos de las biopsias realizadas por histeroscopia.

DIAGNÓSTICO	N (%)
No informativa/material insuficiente	4 (3,39%)
Negativa/ Atrófico sin evidencia de malignidad o basal hipoactivo	25 (21,19%)
Pólipo endometrial/endocervical	72 (61,02%)
Leiomiomas submucoso	3 (2,54%)
Endometritis crónica	1 (0,85%)
Hiperplasia endometriales sin atipias	9 (7,63%)
Hiperplasia endometrial con atipias	3 (2,54%)
Carcinoma endometrio	1 (0,85%)

Figura 2: Porcentajes de anatomías patológicas de las biopsias tomadas.



## Discusión

De sobra es conocida la contraindicación de los anticonceptivos hormonales en pacientes con cáncer de mama activo. El DIU de levonorgestrel no es una excepción de momento. De hecho, aparece como contraindicación, en su prospecto, el padecer un tumor maligno de mama. Sin embargo, existen estudios que se han planteado si aumenta o no el riesgo de cáncer de mama, concluyendo que no aumentan el riesgo del mismo.<sup>18,25,26</sup>

Así, en el estudio finlandés epidemiológico de Backman et al.<sup>26</sup>, posterior a la comercialización del Mirena, recopiló 17.360 usuarias del mismo a las que se les mandó una encuesta. Comparó las tasas de incidencia de cáncer de mama en mujeres usuarias del DIU-LNG (inserto durante 1990-1993) versus la población general finlandesa. Los datos los sacan a partir del Registro de Cáncer Finlandés (Finnish Cancer Registry), desde 1990 al 2000 para las usuarias del DIU-LNG, y desde 1998 en el grupo control. Concluyen que no hay diferencias significativas en la incidencia del cáncer de mama en ambos grupos en general. Aunque cuando estratifican por grupos de 5 en 5 años, si que hay una mayor incidencia de cáncer de mama en el grupo de 30 a 39 años, sin diferencias significativas (Figura 3). Además, no hubo asociación aparente entre el tiempo transcurrido desde la inserción del sistema intrauterino hasta 10 años de la insercción y la incidencia anual de cáncer de mama en cualquier categoría de edad. Por tanto, sugieren que el DIU Mirena no incrementa el riesgo de cáncer de mama. No obstante, son cautos y concluyen que se necesitan más estudios para determinar esta afirmación.

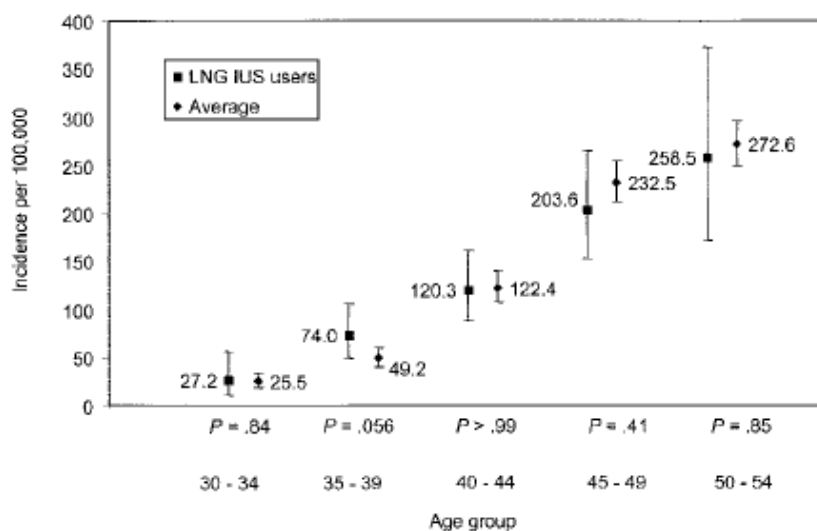


Figura 3: Incidencia de cáncer de mama por 100,000 mujeres/año por grupos de edad en usuarias del DIU-LNG versus población finlandesa en general.



Un estudio retrospectivo posterior de Trinh et al. de 2008,<sup>27</sup> tampoco encontró un mayor riesgo de recurrencia del cáncer de mama asociado con el uso del DIU-LNG con un RR=1.86 (IC 95%, 0.86-4.00, P=0.11). Este estudio comparó un grupo usuario del DIU-LNG (n=79) y un grupo control (n=120). Dentro del grupo de usuarias del DIU, estableció dos subgrupos, uno tenía inserto el DIU al diagnóstico del cáncer de mama y que lo continuó llevando (n=38) y otro grupo (n=41) que inició el DIU-LNG tras el diagnóstico del tumor (finalizado el tratamiento adyuvante, o durante la terapia hormonal adyuvante). El seguimiento fue a 2,8 años y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a recurrencia en ambos grupos: usuarios del DIU- LNG versus grupo control (21.5% vs 16.6%, OR 1.86). Pero en un análisis de subgrupos, sí que se encontró diferencias significativas en un mayor riesgo de recurrencia de cáncer de mama en mujeres que usaban el DIU y que continuó utilizándolo, (RR 3,39; IC del 95%, 1.01-11.35) en comparación con las mujeres que se pusieron el DIU tras el diagnóstico. Así el estudio concluye que se podría poner el DIU tras el diagnóstico del cáncer de mama ya que tenían una curva de supervivencia similar a la del control grupo. Sin embargo, en pacientes que usaban el DIU al diagnóstico si que se asoció a mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad: una hipótesis podría ser que los tumores que se desarrollan durante la exposición al DIU-LNG fueron más agresivos.

Dinger et al.<sup>25</sup> observó un incremento en la población de cáncer de mama y su hipótesis inicial fue que lo relacionaban con el aumento del número de usuarias del DIU de levonorgestrel. Así, con respaldo de las autoridades y con independencia de laboratorios, realizó un estudio retrospectivo de casos (mujeres con cáncer de mama, n=5.113) y controles (mujeres sin CM, n=20.452 del registro nacional de población alemana y finlandesa) emparejados. Dos grupos en cada brazo: portadoras del DIU-LNG y portadoras de DIU de cobre, en mujeres alemanas y finlandesas menores de 50 años. Establecen una proporción 1 caso: 4 controles. Como objetivos secundarios, compararon el riesgo de cáncer de mama estimado con el riesgo relacionado con los no usuarios de métodos anticonceptivos y con el riesgo de otros métodos solo gestágenos u otros anticonceptivos hormonales combinados. Los resultados muestran diferencias significativas entre casos y controles de los factores de riesgo para cáncer de mama conocidos como paridad, lactancia materna, edad de la menarquia, actividad física o antecedentes familiares. El RR para mujeres usuarias de DIU-LNG comparadas con el DIU de cobre en el grupo de CM fue de 0,99 (IC95%: 0,88-1,12) y por tanto sin diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias significativas ni en el tipo de CM al diagnóstico, ni en el estadio, ni en las OR crudas ni ajustadas a edad o características tumorales. Así se concluye que no existe un mayor riesgo de cáncer de mama para los usuarios del DIU de levonorgestrel.

Como objetivo secundario, Wong et al.<sup>18</sup> en su ensayo clínico concluye que no hubo un aumento estadísticamente significativo en la tasa de recurrencia del cáncer de mama (10 [17,2%] en comparación con 6 [10,0%]) ni muertes relacionadas con cáncer (6 [10,3%] en comparación con 5 [8,3%]) en el grupo de tratamiento. Sin embargo, los autores recomendaron interpretar el hallazgo con precaución porque el tamaño de la muestra no fue suficiente para abordar estos resultados.

Lyytinen et al.<sup>28</sup> realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en mujeres finlandesas con diagnóstico primario de cáncer de mama invasivo entre 50 y 62 años (casos) y población general (controles). A partir de éstas miraron retrospectivamente el uso de anticonceptivos hormonales. En Finlandia, el uso de anticonceptivos se realiza bajo prescripción facultativa y por tanto, miraron el historial farmacológico de las pacientes para ver si había usado, al menos durante 6 meses, terapia hormonal. Quedó excluido el uso de estrógenos vaginales. El estudio no mostró un mayor riesgo de cáncer de mama cuando se compararon las usuarias de sólo estrógenos o sólo gestágenos con la población no usuaria de terapia hormonal. Pero sí se encontró un mayor riesgo (OR: 1,53, IC 95% 1,33-1,75 P<0,001) para las usuarias del DIU-LNG. Sin embargo, los autores comentan que sus resultados pueden presentar un sesgo de selección relacionado con el estado endometrial antes de la inserción de DIU, y que las mujeres seleccionadas podrían estar en mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama por sí mismas debido al estado hiperestrogénico, la obesidad, o la edad avanzada en la menopausia. También mostró un aumento del riesgo las mujeres que tomaron terapia hormonal combinada (OR 1,36; IC del 95%: 1,27 a 1,46).

En 2014 Soini et al.<sup>29</sup>, publicaron un estudio donde comprobaron que el DIU-LNG estaba asociado con un riesgo ligero pero estadísticamente significativo con el CM. Su objetivo era examinar la asociación entre el uso premenopáusico del DIU liberador de levonorgestrel y la incidencia de cáncer en Finlandia. Así reclutó todas las mujeres finlandesas de 30-49 años que usaban un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel para el tratamiento de la menorragia en 1994-2007 (n = 93.843) se identificaron en el Registro Nacional de Reembolso y se relacionaron con los datos del Registro Finlandés de Cáncer. La incidencia de cánceres en los usuarios del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel se comparó con la de la población general. Se detectaron un total de 2.781 casos de cáncer en usuarias del DIU de levonorgestrel durante el seguimiento de 855,324 mujeres-años. La razón de incidencia estandarizada (relación observada-esperada) para el adenocarcinoma endometrial fue de 0,50 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,35-0,70; se observó 34 en comparación con 68 casos esperados) La tasa de incidencia estandarizada para el cáncer de mama entre todos los usuarios del sistema

intrauterino liberador de levonorgestrel fue 1,19 (IC del 95%: 1,13 a 1,25;). Se observaron 1.542 frente a 1.292 casos esperados. Así concluyen que el DIU-LNG se asoció con una incidencia menor de cánceres de endometrio, ovario, páncreas y pulmón de la esperada, pero con una incidencia de cáncer de mama superior a la esperada.

Posteriormente, este mismo autor<sup>30</sup> publica en 2016 otro estudio centrándose en el posible riesgo del DIU-LNG con el cáncer de mama y más específicamente con los diferentes subtipos histológicos del CM. Los datos los saca a partir del registro existente de prescripción del DIU para el tratamiento de menorragias entre 30 y 49 años desde 1994 al 2007 (n= 93.843). En cuanto a los casos de cáncer se recogieron del Registro Nacional del Cáncer que existe en Finlandia. En el grupo de usuarias del DIU se diagnosticaron un total de 2015 mujeres con cáncer de mama. Concluyeron que las usuarias del DIU tenían un mayor riesgo de cáncer de mama, tanto ductal como lobulillar, con un índice de incidencia estandarizada de 1,20 (IC del 95% 1,14-1,25), e índice de incidencia estandarizada de 1,33 (IC 95% 1,20-1,46) respectivamente, en comparación con la población femenina en general.

Recientemente Siegelmann-Danieliet al.<sup>31</sup> realiza un estudio de cohortes en mujeres premenopáusicas para evaluar la asociación entre el uso del DIU liberador de levonorgestrel y el riesgo de cáncer de mama. Así consideró casos las usuarias del DIU-LNG y controles las no usuarias de igual edad. Los criterios de exclusión incluyeron: diagnóstico previo de CM, utilización previa (en los 5 años anteriores al estudio) de tratamientos hormonales o tamoxifeno. El análisis incluyó 13.354 usuarias del DIU-LNG y 27.324 controles. No se observaron diferencias significativas a 5 años para el riesgo general de CM (incluido el in situ)(1,8% casos vs 1,1% controles, p=0,23). Sin embargo, hubo una tendencia hacia un mayor riesgo de CM invasivo en las usuarias de DIU (1,06% frente a 0,93%, p = 0,051). Esta diferencia vino principalmente de las mujeres más jóvenes (40-45 años, 0,88% vs. 0,69%, p = 0,014), mientras que en las mujeres mayores (46-50 años), no fue significativa (1,44% vs. 1,21%; p = 0,26. Concluye que en las mujeres peri-menopáusicas, el DIU-LNG no se asoció con un mayor riesgo total de CM, aunque en el subgrupo de mujeres en sus primeros 40 años, se asoció con un riesgo ligeramente mayor de tumores invasivos.

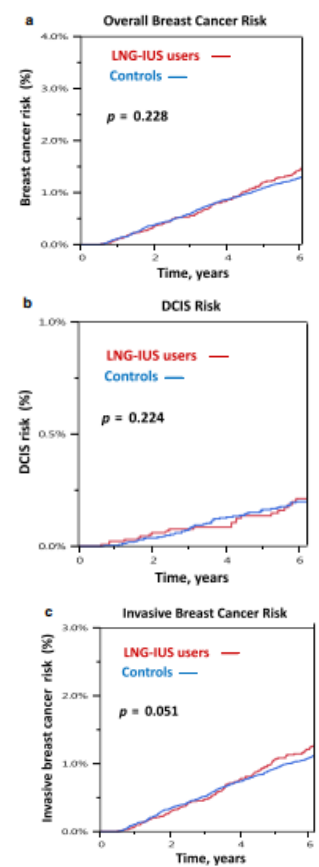


Figura 4: Curvas de Kaplan Meyer de desarrollar un cáncer de mama en general (a), in situ (b) e invasivo (c). Sacados del estudio de Siegelmann-Danieli et al.<sup>31</sup>

Tabla 4: Estudios que valoran el riesgo de recurrencia del cáncer de mama como objetivo primario, al asociar el DIU-LNG en adyuvancia con tamoxifeno.

Autor (año)	Tipo de estudio	Población	Metodología	Resultados
Backman <sup>26</sup> 2005	Estudio epidemiológico	23.885	Recogida mediante encuesta 17.360 mujeres usuarias del DIU.	30-34 años: 27,2 vs 25,5 por 100.000 (DIU-LNG vs pob general) p=0,84 35-39 años: 74 vs 49,2 por 100.000 (DIU-LNG vs pob general) p=0,056 40-44 años: 120,3 vs 122,4 por 100.000 (DIU-LNG vs pob general) p>0,99 45-49 años: 203,6 vs 232,5 por 100.000 (DIU-LNG vs pob general) p=0,41 50-54 años: 258,5 vs 272,6 por 100.000 (DIU-LNG vs pob general) p=0,85.
Trinh <sup>27</sup> (2008)	Estudio retrospectivo de cohortes. Seguimiento.	Pacientes con CM que usaron DIU (97,4% premenopáusicas y 2,6% postmenopáusicas)	grupo usuario DIU-LNG (n=79): A: 41 antes del diag CM, B:38 tras o durante adyuvancia grupo control (n=120)	Recurrencia CM: 21,5% vs 16,6% (DIU-LNG vs control) % de quimioterapia: 84 vs 51% (subgrupo A vs B). % afectación axilar 47,4% vs 29,3% (subgrupo A vs B).
Lyytinen <sup>28</sup> (2010)	Estudio de cohortes retrospectivo	Mujeres finlandesas diagnosticadas de CM desde 1995-2007	Casos n=9956 Controles 29868.	Usuarias del DIU-LNG vs no usuarias de terapia hormonal OR: 1,53, IC 95% 1,33-1,75 P<0,001). N=329 casos CM, n= 708 controles.
Dinger <sup>25</sup> (2011)	Casos y controles retrospectivo	Casos: Mujeres con diagnóstico de CM o in situ <50años. Control: población general sin CM.	Casos 5113: 1085 DIU-LNG(22%), 1130 DIU cobre (22%). Controles 20.452: 4261DIU-LNG 21%), 4298 DIU cobre (21%). Mediante encuestas.	Diferencias en factores de riesgo para CM ya conocidos. RR 0,99 (IC95%: 0,88-1,12)
Soini (2014)	Epidemiológico	Asociación entre el uso premenopáusic o del DIU-LNG y la incidencia de cáncer en Finlandia.	Mujeres finlandesas 30-49 años con DIU-LNG (n = 93.843), con datos del Registro Finlandés de Cáncer	Tasa de incidencia estandarizada para el cáncer de mama entre usuarios DIU-LNG: 1,19 (IC del 95%: 1,13 a 1,25);. Se observaron 1.542 frente a 1.292 casos esperados.
Soini (2016)	Epidemiológico	Asociación entre el uso premenopáusic o del DIU-LNG y la incidencia de cáncer de mama en Finlandia.	mujeres finlandesas de 30-49 años que usaban DIU-LNG (n = 93.843 y se relacionaron con los datos del Registro Finlandés de Cáncer	Usuarias del DIU mayor riesgo de CM, tanto ductal como lobulillar, con un índice de incidencia estandarizada de 1,20 (IC del 95% 1,14-1,25), y 1,33 (IC 95% 1,20-1,46) respectivamente, en comparación con la población femenina en general.
Siegelman-Danieli <sup>31</sup>	Estudio de cohortes	Asociación entre el uso del DIU-LNG y riesgo de cáncer de mama.	13.354 casos (DIU-LNG) y 27.324 controles (no usuarias)	No se observaron diferencias significativas a 5 años para el riesgo general de CM (1,8% casos vs 1,1% controles, p=0,23).

Como ya se ha explicado en el apartado de introducción, el tamoxifeno ha sido aprobado por la FDA para la adyuvancia del cáncer de mama, reduciendo el índice de recurrencia.<sup>4</sup> Este fármaco es bien tolerado con un bajo porcentaje de abandonos. Además, los efectos secundarios más frecuentes son síntomas propios de la menopausia. Sin embargo, el efecto secundario más importante es el potencial maligno que ejerce sobre el endometrio (siendo el cáncer de endometrio su vertiente más grave), sin olvidar otra sintomatología incómoda para la mujer como son los sangrados vaginales por pólipos o hiperplasias endometriales.

Algunos autores hipotetizan acerca de que los tumores diagnosticados en portadoras de DIU-LNG son más agresivos quizás por la influencia hormonal; sin embargo, el uso a posteriori, bien finalizado el tratamiento adyuvante, bien mientras se usa la hormonoterapia no aumenta el riesgo de recurrencia del cáncer de mama.<sup>4,27</sup>

Queda patente en la revisión realizada que el DIU de levonorgestrel reduce significativamente el riesgo de pólipos endometriales en mujeres con tamoxifeno al año de tratamiento, incluso a más largo plazo. También queda recogida esta afirmación en distintas revisiones sistemáticas.<sup>4,15</sup> En todos los estudios revisados, la tolerancia al DIU fue aceptablemente buena. En los grupos de tratamiento con el DIU de levonorgestrel se registró un aumento del spotting durante los 6 primeros meses (con diferencias significativas) que las pacientes toleraron bien. Y una normalización del mismo a los 12 meses.<sup>16-21</sup> Estos resultados están en consonancia con la bibliografía reportada en usuarias de Mirena® que no toman tamoxifeno.<sup>16,19</sup>

De hecho, en el metanálisis de Shi et al.<sup>32</sup> hacen una revisión de todos los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta 2014 sobre la eficacia del DIU-LNG para prevenir la patología endometrial en mujeres tratadas con tamoxifeno por cáncer de mama. Se obtuvo una reducción significativa de pólipos endometriales (OR = 0.22, IC del 95%: 0,13 a 0,37, p <0,00001) y también una reducción en la incidencia de hiperplasia endometrial (OR = 0.13, IC 95% 0.03-0.58, p =0.007). Por lo que este metanálisis concluye que, si bien se produce un aumento del sangrado vaginal anormal para las usuarias del DIU-LNG, se produce una reducción significativa de la hiperplasia endometrial y de la formación de pólipos endometriales.

De manera paralela, también en 2014, Fu et al.<sup>33</sup> realizan un metanálisis llegando a las mismas conclusiones que los anteriores. Sólo les sale significativa en la prevención de pólipos de novo (P <0.0001, OR 0.18, IC 95%: 0.08-0.42).

En la última revisión de la Cochrane<sup>34</sup> donde revisan el uso del DIU-LNG en mujeres que toman tamoxifeno por cáncer de mama, se incluyeron 543 mujeres, obtienen como resultados

que en usuarias de tamoxifeno, el DIU-LNG condujo a una reducción en la incidencia de pólipos endometriales durante un período de 12 meses (OR 0,22; IC del 95%: 0,08 a 0,64) considerando los resultados como de evidencia moderada. También se redujo la incidencia de hiperplasia endometrial durante un período de seguimiento de 24 a 60 meses (OR 0.13, IC 95% 0.03 a 0.67). Sin embargo, refieren que debe tenerse en cuenta que el número de eventos de hiperplasia endometrial fue bajo (n = 6) y por tanto se debe ser cauto. Ninguno de los ensayos incluidos en esta revisión tuvo la potencia suficiente para detectar si el DIU producía o no cambios significativos en la incidencia de cáncer de endometrio en las usuarias de tamoxifeno. Tampoco encontraron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento con DIU-LNG y el control en el número de recidivas de cáncer de mama (n = 18) o muertes relacionadas con el cáncer de mama (n = 16). La calidad de la evidencia se consideró moderada, debido a los tamaños de muestra limitados y las bajas tasas de eventos para las comparaciones de resultados.

En resumen, los estudios no pueden concluir con suficiente evidencia el hipotético papel del DIU en la prevención del carcinoma de endometrio en pacientes que toman el tamoxifeno.<sup>4</sup> Ninguno de los estudios revisados<sup>16,18-20</sup> muestran casos de carcinoma de endometrio, quizás porque los tamaños muestrales fueron pequeños. Los tamaños muestrales de todos los grupos controles de los estudios revisados fueron inferiores a nuestro tamaño muestral de la revisión de histeroscopias (serían a semejanza los controles) que sí que evidenciamos un caso de carcinoma de endometrio de las 118 mujeres revisadas. Por tanto, se abre la duda de realizar estudios con tamaños muestrales más grandes para poder responder a la pregunta más importante por su trascendencia clínica: ¿el Mirena® puede reducir la probabilidad de cáncer de endometrio en mujeres que toman tamoxifeno?.

Tampoco queda claro el protocolo de seguimiento endometrial en mujeres que toman tamoxifeno.<sup>17</sup> No existe un punto de corte a partir del cual exista una correlación con histología endometrial. Esto está en consonancia con nuestros resultados ya que el único caso de carcinoma de endometrio que hemos diagnosticado tenía un grosor endometrial de 7mm. Y sin embargo, dos de las tres hiperplasias con atipias superaban los 35mm de grosor endometrial. Lo que si deja claro es que al menos, en mujeres que toman tamoxifeno, es recomendable un seguimiento endometrial,<sup>14,17</sup> y ahí es donde entraría en juego el posible papel del DIU\_LNG.

Pero en realidad, donde se debe de incidir en primer lugar es en aclarar realmente si la presencia de levonorgestrel en el plasma tendría un impacto sistémico perjudicial en términos de recidiva del cáncer de mama.<sup>35</sup>

En general, podemos afirmar que el uso de anticoncepción hormonal aumenta ligeramente el riesgo para cáncer de mama, RR 1.24 (IC 95%: 1,15-1,33). Este riesgo queda igualado a la población general tras los 10 años del cese de la misma.<sup>36,37</sup>

Por otro lado, los niveles plasmáticos de anticonceptivos combinados que usan levonorgestrel son 10 veces más altos que los niveles plasmáticos de levonogestrel en el DIU-LNG<sup>27,38</sup>. Además, los riesgos de cáncer de mama en paciente usuarias de gestágenos no están del todo claros ya que los estudios publicados hasta la fecha no incluyen los preparados y formulaciones que tenemos hoy en día.

Se han expuesto numerosos estudios que afirman que el DIU de levonorgestrel no influye en el riesgo de recidiva.<sup>18,25-27</sup> De hecho, algunos autores proponen ya, en sus protocolos de manejo de la hemorragia uterina anormal, el DIU-LNG para mujeres que toman tamoxifeno con biopsias endometriales benignas.

En contra, existen otros estudios donde sí que parece que influya en el riesgo de recidiva.<sup>28-30</sup> Incluso Mirkin et al.<sup>40</sup> demuestran in vitro, que el levonorgestrel podría estimular la carcinogénesis. Ahora bien, este estudio debe evaluarse con cautela ya que está realizado in vitro y no deja claro qué niveles son necesarios de levonorgestrel en sangre para inducir la carcinogénesis.

La mayoría de los estudios que buscan si existe o no aumento del riesgo de cáncer de mama o aumento de recidiva en usuarias del DIU\_LNG, son estudios observacionales, y por tanto, existen posibles sesgos (de memoria por ejemplo). Es decir, la capacidad de inferir causalidad es limitada. Por tanto, hay que ser prudente en las negaciones categóricas de cualquier aumento riesgo de cáncer de mama. De hecho, no existe ningún estudio con suficiente evidencia como para poder determinar la seguridad del DIU-LNG en el cáncer de mama.<sup>24</sup>

## Conclusiones

Si bien el DIU-LNG puede prevenir pólipos endometriales entre las mujeres que toman tamoxifeno, no queda claro si puede disminuir el riesgo de cáncer de endometrio e hiperplasia con atipias.

Además, debe ser imperativo la necesidad de asegurar su seguridad en la no recurrencia del cáncer de mama.

Por tanto, son necesarios ensayos clínicos prospectivos sobre farmacodinámica y la farmacocinética de Mirena® con el fin de evaluar si los niveles sistémicos de progesterona en estas mujeres podrían aumentar la tasa de recidiva del cáncer de mama.

Valorando los riesgos...:

- Demostrada la prevención de pólipos endometriales (patología benigna en todo caso);
- No demostrada la prevención de hiperplasia con atipias y cáncer de endometrio;
- No demostrada la no influencia del DIU-LNG n la posible recurrencia del cáncer de mama;

Y hasta que haya más datos disponibles, se sugiere desde este estudio, no administrar DIU-LNG como profilaxis endometrial en mujeres que toman tamoxifeno por cáncer de mama. En todo caso, se tendrá que individualizar cada caso, consensuando con la mujer, y llevarlo a un Comité de Patología Mamaria.



## Bibliografía

1. Black A, Guilbert E, Costescu D, Dunn S, Fisher W, Kives S, Mirosh M, Norman W, Pymar H, Reid R, Roy G, Varto H, Waddington A, Wagner MS, Whelan AM, Mansouri S. Canadian contraception consensus (part 3 of 4): Chapter 7—Intrauterine contraception. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016 feb;38(2):182-222. doi:10.1016/j.jogc.2015.12.002. epub 2016 feb 26. english, french. PubMed PMID:27032746. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.*
2. World health organization (WHO). medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. 2015. available at:[Http://Www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/MEC-5](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5). .
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *The Lancet.* 2005;365(9472):1687-1717.
4. Gizzo S, Di Gangi S, Bertocco A, et al. Levonorgestrel intrauterine system in adjuvant tamoxifen treatment: Balance of breast risks and endometrial benefits—systematic review of literature. *Reproductive Sciences.* 2014;21(4):423-431.
5. Suzanne D Conzen M. Managing the side effects of tamoxifen. <https://www.uptodate.com/>. Updated 2017. Accessed Oct 2017, .
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet.* 2011;378(9793):771-784.

7. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1652.

8. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *gynecologic oncology* 2004;94(2):256–66. .

9. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Update of study BIG 1-98. *Journal of clinical oncology.* 2007;25(5):486-492.

10. Mansour D. The benefits and risks of using a levonorgestrel-releasing intrauterine system for contraception. *Contraception.* 2012;85(3):224-234.

11. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *Journal of general internal medicine.* 2003;18(11):937-947.

12. Buijs C, Willems PH, de Vries EG, Ten Hoor KA, Boezen HM, Hollema H, Mourits MJ. Effect of tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. . *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(4):677-681.

13. Gerber B, Krause A, Müller H, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: A prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *Journal of Clinical Oncology.* 2000;18(20):3464-3470.

14. *Cáncer de endometrio. 2016. ONCO-SEGO. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. SEGO, SEOM, SEOR, seap-iap.*

15. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4.

16. Gardner F, Konje J, Abrams K, et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: A randomised controlled trial. *The Lancet.* 2000;356(9243):1711-1717.

17. Gardner FJ, Konje JC, Bell SC, et al. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system: Long-term follow-up of a randomised control trial11A grant from trent NHS research and development, with support from the university of leicester and the university hospitals of leicester NHS trust. *Gynecol Oncol.* 2009;114(3):452-456.

18. Wong AW, Chan SS, Yeo W, Yu MY, Tam WH. Prophylactic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with breast cancer treated with tamoxifen: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):943-950.

19. Chan S, Tam W, Yeo W, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2007;114(12):1510-1515.

20. Kesim M, Aydin Y, Atis A, Mandiraci G. Long-term effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on serum lipids and the endometrium in breast cancer patients taking tamoxifen. *Climacteric.* 2008;11(3):252-257.

21. Omar H, Elkhayat W, Aboukasem M. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in prevention of endometrial pathology in women with breast cancer treated with tamoxifen. *Archives: The International Journal of Medicine.* 2010;3(1):327-331.

22. Mattson L. Cost effectiveness in obstetrics and gynecology: The levonorgestrel intrauterine system. *Minn Med.* 2012;95(3):51-54.
23. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N, eds. *Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia.* Wiley Online Library; 2011. New, published in Issue 6, 2013.; No. 6.
24. Ewies AA, Alfhaily F. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the prevention and treatment of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(11):726-733.
25. Dinger J, Bardenheuer K, Do Minh T. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception.* 2011;83(3):211-217.
26. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;106(4):813-817.
27. Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, Buytaert G, Weyler J, van Dam PA. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril.* 2008;90(1):17-22.
28. Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala EI. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in finland: Intrauterine system carries a risk as well. *International journal of cancer.* 2010;126(2):483-489.
29. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, Maenpaa J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in finland. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):292-299.

30. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncol.* 2016;55(2):188-192.

31. Siegelmann-Danieli N, Katzir I, Landes JV, Segal Y, Bachar R, Rabinovich HR, Bialik M, Azuri J, Porath A, Lomnicki Y. Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in peri-menopausal women? an HMO perspective. *breast cancer res treat.* 2017 sep 14. doi:10.1007/s10549-017-4491-2. [epub ahead of print] PubMed PMID: 28913650. .

32. Shi Q, Li J, Li M, Wu J, Yao Q, Xing A. The role of levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer taking tamoxifen. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(5):492-498.

33. Fu Y, Zhuang Z. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(10):6419-6429.

34. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *cochrane database syst rev.* 2015 dec 9;(12):CD007245. doi:10.1002/14651858.CD007245.pub3. review. PubMed PMID: 26649916. .

35. Boutet G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (mirena) and breast cancer: What do we learn from literature for clinical practice? *Gynecol Obstet Fertil.* 2006;34(11):1015-1023.

36. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with

breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet*. 1996;347(9017):1713-1727.

37. Wendy Y Chen, MD, MPH. Factors that modify breast cancer risk in women. uptodate 2014. <http://www.uptodate.com/contents/search>. Updated 2014. Accessed Nov/2014, .

38. Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB. Neoplasia with use of intrauterine devices. *Contraception*. 2007;75(6):S60-S69.

39. Bakkum-Gamez JN, Laughlin SK, Jensen JR, Akogyeram CO, Pruthi S. Challenges in the gynecologic care of premenopausal women with breast cancer. *mayo clin proc*. 2011 mar;86(3):229-40. doi: 10.4065/mcp.2010.0794. epub 2011 feb 9. review. erratum in: *Mayo clin proc*. 2011 apr;86(4):364. PubMed PMID: 21307388; PubMed central PMCID: PMC3046944. .

40. Mirkin S, Wong BC, Archer DF. Effect of 17 $\beta$ -estradiol, progesterone, synthetic progestins, tibolone, and tibolone metabolites on vascular endothelial growth factor mRNA in breast cancer cells. *Fertil Steril*. 2005;84(2):485-491.