

Gestación espontánea en una paciente infértil en tratamiento con tamoxifeno por cáncer de mama

Spontaneous pregnancy in infertile patient with breast cancer under tamoxifen therapy

Asensio Vañó A, Nohales Alfonso F, Carmona Moral J.V.

Servei d'Obstetrícia i Ginecologia. Hospital Francesc de Borja, Gandia.

Resumen

El tamoxifeno es utilizado por sus efectos antiestrogénicos en el tratamiento del cáncer de mama. También ha sido empleado como inductor de la ovulación en pacientes infértiles. Su estructura química es similar al dietilestilbestrol por lo que sus posibles efectos teratogénicos no pueden descartarse. Presentamos el caso de una mujer con infertilidad previa estudiada y tratada sin éxito que quedó gestante tras veinte meses de terapia adyuvante con tamoxifeno por cáncer de mama. El embarazo correspondía a 21 semanas y prosiguió con normalidad tras la suspensión del fármaco. En el recién nacido no se evidenciaron malformaciones. El tamoxifeno es un agente eficaz en la inducción de la ovulación. Aunque la fertilidad de las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama está disminuida tras el tratamiento con quimioterapia, éstas deben ser informadas de la posibilidad de gestación si toman tamoxifeno. El uso de este fármaco durante el embarazo no se asocia necesariamente a malformaciones fetales.

Palabras clave: Tamoxifeno. Gestación. Cáncer de mama. Infertilidad.

Summary

Tamoxifen is used in the treatment of breast cancer for its antiestrogenic action. It has also been used to induce ovulation in sterile patients. Its chemical structure is similar to diethylstilbestrol, so it might also have some teratogenic effects. We can show the case of an infertile woman previously studied and treated, who became pregnant after a twenty month long adjuvant therapy with tamoxifen to treat a breast cancer. The treatment was suspended on the 21st week and the pregnancy continued with normality. The newborn did not show any malformations. Tamoxifen is an effective agent when inducing ovulation. Although fertility levels in premenopausal patients with breast cancer is reduced as a result of the chemotherapy treatment, they should still be informed of the risk of becoming pregnant if they take tamoxifen. The use of this drug during pregnancy is not directly linked to embryo malformations.

Key words: Tamoxifen. Pregnancy. Breast cancer. Infertility.

Correspondencia: Dra. Anna Asensio Vañó.

Servei d'Obstetrícia i Ginecologia.

Hospital Francesc de Borja.

Passeig de les Germanies, 71

46702 Gandía (Valencia)

INTRODUCCIÓN

El tamoxifeno (tmx) es un compuesto no esteroideo con efectos antiestrogénicos que se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama. Su estructura es similar al clomifeno y se ha utilizado como inductor de la ovulación en pacientes infértiles. El cáncer de mama es un tumor frecuente en mujeres jóvenes. Los efectos teratogénicos potenciales del tmx en el caso de una eventual gestación no son bien conocidos. Se presenta el caso de una mujer con historia de infertilidad que quedó gestante durante el tratamiento con tmx por cáncer de mama. Se analizan los efectos hormonales del fármaco y su papel en la inducción de la ovulación, así como el riesgo de afectación fetal si el embarazo tiene lugar.

CASO CLÍNICO

Paciente de 38 años en tratamiento con tmx por cáncer de mama. En sus antecedentes personales destaca esterilidad primaria estudiada a los 32 años donde se evidenció anovulación por síndrome de ovario poliquístico (SOP). Siguió tratamiento de estimulación ovárica e inducción de ovulación con clomifeno + gonadotropina coriónica humana (HCG) 6 ciclos y posteriormente con FSH recombinante + HCG sin éxito. A los 36 años se detectó tumoración de 5 cm en mama izquierda con punción (PAAF) positiva para carcinoma. Se practicó tumorectomía + linfadenectomía axilar con resultado de carcinoma ductal infiltrante con receptores estrogénicos positivos 90% y receptores de progesterona positivos 80%. Ganglios axilares afectos 3/15 (pT2pN2pM0). Recibió quimioterapia (QMT) adyuvante (Taxol-Adriamicina 4 ciclos + Ciclofosfamida 4 ciclos) y radioterapia locoregional. Continuó con tamoxifeno 20 mg/día. La paciente presentó amenorrea desde el primer ciclo de QMT refiriendo dos episodios de sangrado vaginal escaso. A los 20 meses de iniciar tmx consultó en nuestro servicio por aumento progresivo del perímetro abdominal. Se evidenció gestación intrauterina acorde a 21 semanas. Se informó a los padres de posibilidad de efectos teratogénicos por el uso de tmx. La paciente decidió continuar el embarazo. El resultado de la amniocentesis fue normal (46XX) y se suspendió tmx. Los controles obstétricos periódicos fueron normales. A las 40 semanas se obtuvo una recién nacida mediante parto vaginal sin anomalías aparentes. Las exploraciones practicadas a la niña, que ahora tiene 4 años, no han apreciado alteraciones. La paciente reinició tmx postparto y actualmente se encuentra libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos derivado del trifeniletileno, al igual que el clomifeno. Se une competitivamente al receptor estrogénico impidiendo la unión de los mismos. Por su acción antiestrogénica se utiliza ampliamente como medicación adyuvante en el cáncer de mama. El tmx es útil tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas, con afectación ganglionar o no y prolonga la supervivencia, sobretudo, en tumores altamente positivos para receptores de estrógenos (1). A nivel de la mucosa vaginal y el endometrio presenta una acción estrogénica. También se ha descrito su uso en la inducción de la ovulación (2).

Se han monitorizado los niveles hormonales en ovario e hipófisis en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama en estadio I y II y en tratamiento con tmx como agente único durante 4 - 72 meses tras la cirugía (3). Las pacientes ovularon y menstruaron. La hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) permanecieron normales. Los niveles de estradiol, estrona y progesterona se elevaron de una a tres veces. La prolactina (PRL) disminuyó un 30 - 40% y los niveles de proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) no se alteraron. Esto indica que las pacientes premenopáusicas en tratamiento con tmx pueden gestar.

Nuestra paciente fue diagnosticada de infertilidad por anovulación. Siguió tratamiento con citrato de clomifeno (cc) seis ciclos sin conseguir gestación. Boostanfar, en un estudio prospectivo randomizado con tmx o cc en mujeres con anovulación sin otras causas de infertilidad, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la tasa de ovulación (44,2% en el grupo tmx y 45,1% en el de cc). Al igual que en estudios de cohortes previos (5, 6), la efectividad de tmx fue similar al cc. Hubo 10 gestaciones en el grupo tmx y 6 en el de cc. A pesar de la tendencia a la mejora de las tasas de gestación con tmx el estudio no tuvo la suficiente potencia para demostrar este hallazgo.

En un meta-análisis reciente, Steiner también comprobó similares resultados. Aunque la tasa de gestación fue mayor con tmx, este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Esto podría explicarse por la acción agonista del tmx en los receptores de estrógenos de la mucosa vaginal y el endometrio, a diferencia del cc.

El tmx también se ha utilizado con seguridad en la estimulación ovárica y posterior fecundación in vitro (FIV) en pacientes con cáncer de mama (8). En com-

paración con un grupo control retrospectivo de mujeres con cáncer de mama y ciclo natural de FIV, el número total de ovocitos maduros fue mayor con tmx, al igual que el número total de embriones, con una diferencia estadísticamente significativa. Todas las pacientes del grupo tmx obtuvieron embrión (12/12), no así las del grupo control (3/5).

Wu encontró menor incidencia de aborto espontáneo en mujeres infértiles con disfunción en fase lútea tratadas con tmx en comparación con cc sin apreciar diferencias en la tasa de gestación. Otros estudios (Buvat, Ruiz-Velasco) hallaron tasas de aborto mayores con tmx que con cc.

El tmx está contraindicado en el embarazo y se recomienda el uso de métodos contraceptivos de barrera durante su tratamiento y hasta dos meses después, tiempo necesario para eliminar sus metabolitos.

La estructura química del tmx es parecida al dietilstilbestrol (DES) y produce efectos teratogénicos similares.

En nuestro caso, los padres fueron informados de la posibilidad de afectación fetal y decidieron continuar la gestación tras suspender el tratamiento.

Hay 6 casos publicados de forma detallada del uso de tmx en la gestación (11). Sólo uno de ellos (Tewari et al.) confirmó los estudios que en modelos animales mostraban anomalías en el tracto genital de fetos femeninos expuestos (tabla 1). Los resultados de niños no afectados tras la exposición, como nuestro caso, tam-

bién son pocos, posiblemente sesgados por ser menos atractivos para su publicación que los resultados adversos.

En la literatura tan sólo hemos encontrado un caso descrito de paciente infértil conocida que gestó durante el tratamiento adyuvante con tmx. Lo había tomado durante 15 meses. Se suspendió al conocer la gestación y, al igual que en nuestra paciente, dio a luz a un niño sano (Öksüzoglu).

No existen datos a largo plazo de niños expuestos, por lo que la posibilidad de manifestaciones tardías adversas, similares al carcinoma de células claras postpuberal tras exposición a DES, no deben ser excluidas.

CONCLUSIÓN

Tamoxifeno ha demostrado ser un agente eficaz en la inducción de la ovulación. A pesar de que las pacientes perimenopáusicas con cáncer de mama que han seguido tratamiento con quimioterapia presentan disminución de la fertilidad, han de ser informadas de la posibilidad de gestación siguiendo tratamiento con tamoxifeno y se les ha de recomendar anticoncepción de barrera.

La experiencia en humanos del uso de tamoxifeno en la gestación es limitada y existen evidencias de que la exposición podría inducir proliferación de los tejidos sensibles a la acción estrogénica alterando el de-

Tabla 1
Exposición a tamoxifeno durante la gestación. Casos publicados

Paciente	Indicación del fármaco	Duración de la exposición	Resultados de la gestación	Observaciones
Frederickson	Indicación no especificada	2 meses	gestación normal	gestación normal y nacimiento de niño sano
Chen et al.	Indicación no especificada	2 meses	gestación normal	gestación normal y nacimiento de niño sano
Frederickson	Indicación no especificada	2 meses	gestación normal	gestación normal y nacimiento de niño sano
Frederickson	Indicación no especificada	2 meses	gestación normal	gestación normal y nacimiento de niño sano
Frederickson	Indicación no especificada	2 meses	gestación normal	gestación normal y nacimiento de niño sano
Frederickson	Indicación no especificada	2 meses	gestación normal	gestación normal y nacimiento de niño sano
Frederickson	Indicación no especificada	2 meses	gestación normal	gestación normal y nacimiento de niño sano

sarrollo del tracto genital fetal. Sin embargo, al igual que en nuestro caso, otros estudios publicados no han observado efectos adversos en fetos expuestos. El uso de tamoxifeno en el embarazo no está asociado necesariamente a malformaciones fetales y la gestación puede continuar si los padres aceptan este riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Speroff L, Glass RH, Kase NG.:** Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 71-5.
2. **Williamson JG, Ellis JD.:** The induction of ovulation by tamoxifen. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973; 80: 844-7.
3. **Jordan VC, Fritz NF, Langan-Fahey S, Thompson M, Tormey DC.:** Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long-term adjuvant therapy with tamoxifen as the single agent. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83(20): 1488-91.
4. **Boostanfār R, Jain JK, Mishell DR Jr, Paulson RJ.:** A prospective randomized trial comparing domiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction. *Fertil Steril* 2001; 75(5): 1024-6.
5. **Ruiz-Velasco V, Rosas-Arceo J, Matute M.:** Chemical inducers of ovulation: comparative results. *Int J Fétil* 1979; 24: 61-6.
6. **Borstein R, Shoham Z, Yemini M, Barash A, Fienstein M, Rozenman D.:** Tamoxifen treatment in women with failure of clomiphene citrate therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989; 29: 173-5.
7. **Steiner AZ, Terplan M, Paulson RJ.:** Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: a meta-analysis. *Hum Reprod* 2005; 20(6): 1511-5.
8. **Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z.:** Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod* 2003; 18(1): 90-5.
9. **Wu CH.:** Less miscarriage in pregnancy following Tamoxifen treatment of infertile patients with luteal phase dysfunction as compared to clomiphene treatment. *Early Pregnancy* 1997; 3(4): 301-5.
10. **Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G, Ardaens-Boulier K.:** Antiestrogens as treatment of female and male infertilities. *Horm Res* 1987; 28(2-4): 219-29.
11. **Barthelmes L, Gateley CA.:** Tamoxifen and pregnancy. *Breast* 2004; 13: 443-51.
12. **Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM.:** Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350(9072): 183.
13. **Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM.:** Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *J Am Med Assoc* 1994; 271(24): 1905-6.
14. **Öksüzoglu B, Güler N.:** An infertile patient with breast cancer who delivered a healthy child under adjuvant tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104(1): 79.
15. **Koizumi K, Aono T.:** Pregnancy alter combined treatment with bromocriptine and tamoxifen in two patients with pituitary prolactinomas. *Fertil Steril* 1986; 46(2): 312-4.
16. **Isaacs RJ, Hunter W, Clark K.:** Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy-Case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 80(3): 405-8.
17. **Clark S.:** Prophylactic tamoxifen. *Lancet* 1993; 342:168.