



CASO CLÍNICO

Tamoxifeno y tumoraciones anexiales complejas en paciente transplantada renal con carcinoma *in situ* de mama

V. García Pineda^a, E. Martínez Gómez^{a,*}, F. Arnanz Velasco^a, P. Ramos Guillen^b,
A. Couso González^a y Á. Zapico Goñi^a

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 12 de abril de 2011; aceptado el 19 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 8 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE

Tamoxifeno;
Cáncer mama;
Tumoraciones
anexiales complejas;
Transplante renal

Resumen El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, utilizado con la intención de reducir las tasas de recurrencia y mortalidad de pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos. A nivel de ovario y endometrio actúa como agonista estrogénico por lo que no está exento de efectos secundarios. Presentamos un caso clínico de una paciente con cáncer de mama, premenopáusica hasta el inicio del tratamiento, que desarrolló tumoraciones anexiales complejas que obligaron a indicar una laparoscopia diagnóstica y a descartar un nuevo proceso oncológico a nivel de ambos ovarios. La paciente, además, presentaba como antecedentes un trasplante renal por nefropatía y tratamiento inmunosupresor. Hemos revisado la bibliografía al respecto valorando las posibles asociaciones entre dichos procesos.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Tamoxifen;
Breast cancer;
Kidney transplant;
Adnexal complex
mass

Tamofixen and complex adnexal cysts in a renal transplant recipient with *in situ* carcinoma of the breast

Abstract Tamoxifen is a selective modulator of estrogen receptors and is used to reduce recurrence and mortality rates in breast cancer patients with positive hormone receptors. This drug acts as an estrogen receptor agonist in the ovaries and endometrium and can produce some adverse effects. We report the case of a breast cancer patient, who was premenopausal until the beginning of the treatment and who developed bilateral complex adnexal cysts, requiring a diagnostic laparoscopy to exclude a new oncologic process in the ovaries. The patient had previously received a kidney transplant for nephropathy and immunosuppressive therapy. We review the literature on the topic and evaluate the possible associations between these processes.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emartinezgo@segovia.es (E. Martínez Gómez).

Introducción

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos que muestra actividad antiestrogénica en el tejido mamario y actúa como agonista estrogénico en otras localizaciones como el endometrio y el ovario, favoreciendo el desarrollo de pólipos, hiperplasia e incluso cáncer a nivel endometrial y la formación de quistes a nivel ovárico¹. No obstante, el tamoxifeno es ampliamente utilizado como hormonoterapia adyuvante en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos, tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas, ya que reduce las tasas de recurrencia y mortalidad¹.

La incidencia de cáncer en pacientes trasplantadas renales es mayor que en la población general, siendo el riesgo de padecer cáncer de mama en estas pacientes similar al de aquellas mujeres 20-30 años mayores que la población no trasplantada. Las terapias inmunosupresoras que reciben son la principal causa del aumento de cáncer e infecciones en este grupo de pacientes.

Caso clínico

Paciente de 45 años que fue remitida a consulta de Ginecología del Hospital Príncipe de Asturias por presentar microcalcificaciones extensas sospechosas de malignidad en cuadrante inferoexterno de mama derecha, en agosto de 2009. Como antecedentes personales fue sometida a transplante renal en 1995 por nefropatía intersticial, y posteriormente realizó tratamiento crónico con inmunosupresores. Entre sus antecedentes ginecológicos encontramos miomectomía, tipo menstrual 4/28 y nuligesta. En septiembre se realizó biopsia dirigida por arpón de dichas calcificaciones que se diagnosticaron anatomo-patológicamente de carcinoma intraductal (CID) grado III, de 15 mm que alcanzó bordes quirúrgicos. Ante el diagnóstico de un CID extenso (fig. 1) y con bordes afectos, se indicó una mastectomía total simple de mama derecha y reconstrucción inmediata con prótesis junto con biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC). La BSGC fue informada de negativa para malignidad. El estudio inmunohistoquímico reveló positividad del 70% para receptores de estrógenos y progesterona y ki 67 del 15%. Tras presentar el caso en el Comité de tumores se decidió ofertar tratamiento hormonal adyuvante con tamoxifeno. En la primera revisión, abril



Figura 2 Ecografía de tumoración compleja ovario.

de 2010, a los 6 meses de la cirugía, la paciente refirió amenorrea sin clínica climatérica, en la exploración ginecológica, se objetivó un discreto aumento de tamaño de los ovarios que fue confirmado mediante el estudio ecográfico. En la ecografía transvaginal se detectaron tumoraciones anexiales bilaterales de 35 mm y 67 mm respectivamente, de aspecto funcional. Se solicitaron marcadores tumorales (CEA, Ca 125, Ca 19,9) que resultaron normales. Tras 2 meses, se reexploró a la paciente y se constató el crecimiento de ambas tumoraciones anexiales, (fig. 2) con tamaños de 105 mm y 73 mm respectivamente, de aspecto complejo y endometrio de aspecto irregular ligeramente engrosado. Ante dichos hallazgos, se indicó laparoscopia (LPS) diagnóstico-terapéutica y retirada de tamoxifeno. En la LPS diagnóstica se objetivaron 2 tumoraciones anexiales sin características quirúrgicas de malignidad, se realizó toma de citología peritoneal, anexectomía bilateral, extracción de piezas quirúrgicas intrasaco endoscópico y biopsia intraoperatoria que fue informada de benignidad, junto con histeroscopia y biopsia en el mismo acto quirúrgico. El estudio anatomo-patológico en diferido estableció el diagnóstico de quiste simple (fig. 3) en ambos ovarios, ambas trompas sin alteraciones relevantes y en la biopsia de endometrio hiperplasia simple endometrial. Actualmente, recibe tratamiento inmunosupresor y acude a revisiones ginecológicas. Se ha realizado ecografía de control confirmándose un endometrio lineal de 2 mm y biopsia ambulatoria de control con diagnóstico de endometrio atrófico.

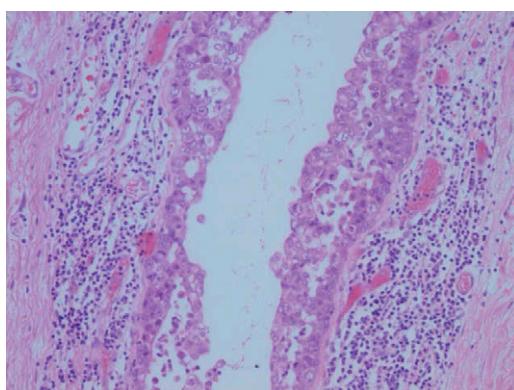


Figura 1 Carcinoma in situ, estudio anatomo patológico.

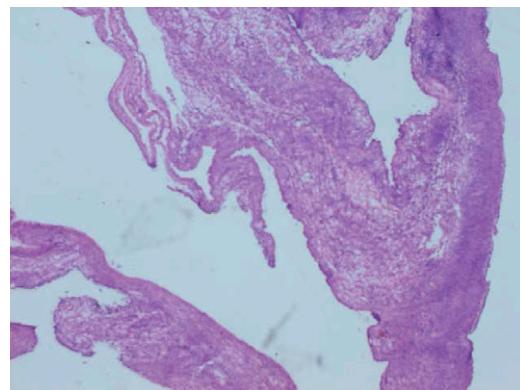


Figura 3 Quiste seroso, estudio anatomo patológico.

Discusión

Actualmente, la hormonoterapia adyuvante en el cáncer de mama se recomienda en todas las pacientes en las que los tumores muestran signos de hormonosensibilidad, es decir, la presencia de cualquier nivel de receptores hormonales detectable. En casos de CID hormonosensible se recomienda la hormonoterapia con tamoxifeno durante 5 años ya que ha demostrado reducir el riesgo de recurrencia de tumor en la mama ipsilateral y de la aparición de cáncer en la mama contralateral. La relación riesgo-beneficio del tamoxifeno varía con la edad y resulta más favorable en mujeres premenopáusicas^{2,3}.

Aunque la hormonoterapia con tamoxifeno es ampliamente utilizada en la clínica habitual porque evita la progresión de la enfermedad, la experiencia revela efectos secundarios relevantes a nivel endometrial y ovárico. Se ha demostrado que el tamoxifeno favorece la aparición de quistes ováricos, sobre todo en pacientes premenopáusicas, tras la toma del mismo durante más de 3 meses^{1,4-6}. Se ha observado que el tamoxifeno induce una esteroidogénesis masiva a nivel ovárico que produce niveles suprafisiológicos de 17 β - Estradiol, y que lo hace actuando directamente en el ovario ya que las cifras de FSH y LH suelen ser normales. Esta acción directa sobre los ovarios puede ser la causa de la aparición de quistes en los mismos, produciéndose una estimulación excesiva de folículos ováricos y por tanto niveles elevados de estradiol y múltiples ovulaciones. Este efecto del tamoxifeno suele producirse en ovarios capaces de responder al mismo, sobre todo, en pacientes premenopáusicas que no hayan recibido altas dosis de quimioterapia. La mayoría de casos presentes en la literatura suelen ser quistes ováricos asintomáticos y de aspecto ecográfico funcional^{4,5}. A nivel endometrial, el tamoxifeno estimula la proliferación del mismo incrementando el riesgo de pólipos, hiperplasia y carcinoma endometrial entre 2-4 veces el riesgo de aquellas pacientes que no lo reciben. El riesgo de este aumenta en pacientes posmenopáusicas, se incrementa con la dosis acumulada y la duración del tratamiento^{1,6}.

Por estos efectos adversos descritos, todas las pacientes tratadas con tamoxifeno han de someterse a un control ginecológico. En casos en los que aparezcan quistes ováricos, la discontinuación del tratamiento con tamoxifeno y/o la administración de agonistas de la GnRH junto con seguimiento ecográfico son las conductas a tomar en la mayoría de estas pacientes, reservando la cirugía a aquellas que presentan quistes persistentes, bilaterales, de gran tamaño o complejidad. Siendo datos de complejidad las alteraciones morfológicas como quistes multiloculados, excrecencia papilar o elementos sólidos, junto con alteraciones en la ecografía doppler color con flujos vasculares con un índice de resistencia <0,4 y/o índice de pulsatilidad <1^{4,5}.

En los pacientes con trasplante renal, como es nuestro caso, o en tratamiento con diálisis, la aparición de cáncer está favorecida por el estado urémico crónico y la exposición a inmunosupresores. La incidencia de cáncer en estos pacientes está incrementada, siendo el riesgo de aparición de los tumores más comunes, entre ellos el cáncer de ovario, tres veces el riesgo de la población general⁷⁻⁹. En cuanto al cáncer de mama, el riesgo se asemeja al riesgo de

las mujeres de la población general 20-30 años mayores¹⁰, por lo que sería interesante el estudio de la incidencia, tratamiento y supervivencia del cáncer de mama en dicha población de trasplantados renales para así establecer un correcto método de screening.

La tasa de supervivencia en estos pacientes tras la aparición de cáncer, excluyendo los carcinomas cutáneos, es del 38% a los 5 años, respecto al 82,5% de la población no transplantada^{7,8}.

Los fármacos inmunosupresores inhabilitan la capacidad del sistema inmune de eliminar células transformadas que desarrollarán un tumor y además tienen efecto oncogénico directo, como se ha objetivado en pacientes tratados con ciclosporina. En pacientes en tratamiento con inmunosupresores y quimioterapia, el tratamiento y ajuste de dosis es todavía hoy un auténtico dilema, plantear reducir la dosis de los primeros para limitar la mielosupresión y la toxicidad farmacológica, puede suponer por contrapartida un aumento del riesgo de rechazo al órgano transplantado, se requieren más estudios que puedan aportar nuevas alternativas a situaciones tan particulares¹⁰.

La existencia de un trasplante renal obliga según la bibliografía a un screening más precoz y continuado en dichas pacientes, dado que, como ya hemos comentado, el estado inmunosupresor puede favorecer la aparición de diversos cánceres, entre ellos debemos considerar por su frecuencia, el de mama y el de ovario.

Cuando coexisten en la misma paciente un estado inmunosupresor, con la toma de tamoxifeno, el seguimiento debe ser especialmente cuidadoso y si aparecen nuevos procesos tumorales deben practicarse todas las pruebas diagnósticas pertinentes que ayuden a descartar la presencia de otra neoplasia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sung Kim H, Tark Jeon Y, Beom Kim Y. The effect of adjuvant hormonal therapy on the endometrium and ovary of breast cancer patients. *J Gynecol Oncol.* 2008;19:256-60.
2. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Recomendaciones sobre el tratamiento: informe del Consenso de Expertos Internacionales de St Gallen sobre Tratamiento Primario del Cáncer de Mama temprano 2009. *Ann Oncol.* 2010;21:430-1.
3. Kaufmann M, Morrow M, Von Minckwitz G, Harris JR. Locoregional Treatment of Primary Breast Cancer. *Cancer.* 2010;116:1184-91.
4. Metindir J, Aslan S, Bilir G. Ovarian Cyst Formation in Patients Using Tamoxifen for Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35:607-11.
5. Mourits MJE, de Vries EGE, Willemse PHB, ten Hoor KA, Hollema H, Sluiter WJ, et al. Ovarian cysts in women receiving tamoxifen for breast cancer. *British Journal of Cancer.* 1999;79:1761-4.
6. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging.* 2008;8:135-45.
7. Wisgerhof H, van der Geest L, de Fijter J, Haasnoot G, Claas F, le Cessie S, et al. Incidence of cancer in kidney-transplant

- recipients: A long-term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiology*. 2010; doi:10.1016.
8. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying High Risk Groups and Quantifying Absolute Risk of Cancer After Kidney Transplantation: A Cohort Study of 15183 Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2007;7:2140–51.
9. Amado A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Critical reviews in Oncology/Hematology*. 2005;56:71–85.
10. Self M, Dunn E, Cox J, Brinker K. Managing breast cancer in the renal transplant patient. a unique dilemma. *Am Surg*. 2006;72:150–3.