

# Trattamento con tamoxifene e rischio di embolia polmonare: un caso clinico e revisione della letteratura

## *Tamoxifen treatment and pulmonary embolism: a case report and literature review*

Gregoriana Zanini, Benedetta Fontanella, Marco Racheli,  
Monica Bortolotti, Gian Franco Pasini

**ABSTRACT:** *Tamoxifen treatment and pulmonary embolism: a case report and literature review. G. Zanini, B. Fontanella, M. Racheli, M. Bortolotti, G.F. Pasini.*

Breast carcinoma is becoming a spread disease that needs a specific therapy. Tamoxifen is the first line treatment in patients with positivity of expression of estrogen receptors. The

risk of thromboembolism is high in patients treated with tamoxifen independent from the neoplastic disease. This work focuses the attention on tamoxifen mechanism of thrombosis.

**Keywords:** *thrombosis, tamoxifen, pulmonary embolism.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2013; 80: 42-44.*

U.O. C. Cardiologia/UTIC, Ospedale La Memoria di Gavardo (Brescia).

Corresponding author: G. Zanini; U.O. C. Cardiologia/UTIC, Ospedale La Memoria di Gavardo, Via Gosa 74, I-25085 Gavardo (Brescia), Italy; tel. e fax 0365/378325; E-mail: gregoriana.zanini@aod.it

### Introduzione

L'associazione tra tromboembolismo venoso (TEV) e malattie neoplastiche è noto da anni, tanto che ad esami autoptici più del 50% di pazienti affetti da neoplasia presenta TEV.

Il tamoxifene, un modulatore selettivo dei recettori per estrogeni, viene utilizzato efficacemente per ridurre il rischio di recidiva di neoplasia mammaria in pazienti con neoplasia mammaria e positività di espressione dei recettori per estrogeni. Trial clinici dimostrano che 4 anni di terapia con tamoxifene riducono del 50% il rischio di carcinoma mammario invasivo e non invasivo.

Anche se il meccanismo patogenetico è complesso, esistono chiare evidenze della relazione fra trombosi venose profonde ed embolie polmonari in pazienti affette da carcinoma mammario in terapia con tamoxifene.

La stima del rischio di eventi trombotici in tali pazienti varia dal 1.3 a 7.0% con il picco di incidenza nelle pazienti in post-menopausa.

L'associazione poi di chemioterapia, radioterapia ed altre comorbidità come l'ipertensione arteriosa incrementano ulteriormente il rischio di TEV in pazienti in terapia con tamoxifene.

### Caso clinico

Giunge alla nostra osservazione una donna di 76 anni, ipertesa, nota per pregresso intervento (circa 1 anno e mezzo prima) di resezione di eteroplasia mammaria sinistra sottoposta a successiva chemio e radioterapia, attualmente in terapia adiuvante

con tamoxifene 20 mg/die. Da alcuni giorni lamentava dispnea ed episodi lipotimici. D-dimero > 4500 ug/L FEU (v.n. <500) e minimo screezio dei valori di troponina I (0.32 ng/ml con v.n. 0-0.14). All'emogras arterioso ipossiemia e normocapnia (pH 7.46; pCO<sub>2</sub> 35 mmHg; pO<sub>2</sub> 54 mmHg; HCO<sub>3</sub>-24.9 mmol/l, saO<sub>2</sub> 89%). Elettrocardiogramma non significativo (Figura 1) ed ecocardiogramma transtoracico senza significativa dilatazione delle sezioni dx con lieve ipertensione polmonare (Figura 2). All'angio-TC evidenza di embolia polmonare bilaterale delle diramazioni segmentarie (Figura 3 e 4). Dati i valori di pressione arteriosa stabili la paziente è stata trattata con eparina frazionata s.c. secondo peso, età e funzione renale embricata a terapia anticoagulante orale. Il Doppler venoso degli arti inferiori è risultato negativo per trombosi venosa profonda e l'ecografia addome non ha rilevato la presenza di trombosi cavale né di lesioni espansive. È stata condotta anche un'ecografia transvaginale nei limiti. Dopo consulenza oncologica si decide di modificare la terapia con tamoxifene (in atto a domicilio) per gli effetti protrombotici del farmaco e sostituirla con un inibitore delle aromatasi.

### Discussione

La trombosi è una problematica comune nei pazienti affetti da malattie neoplastiche e il maggiore determinante del rischio di trombosi è lo stage della malattia neoplastica [1].

Il tamoxifene, un modulatore selettivo dei recettori per estrogeni, è il farmaco più utilizzato nel trattamento di tutti gli stadi di carcinoma mammario ed

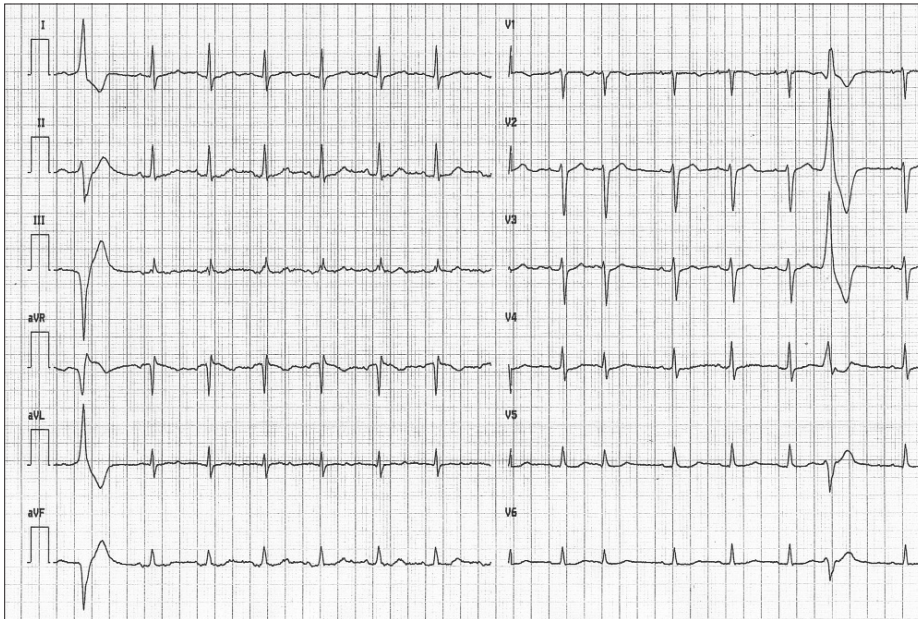


Figura 1. - Elettrocardiogramma senza significative alterazioni.

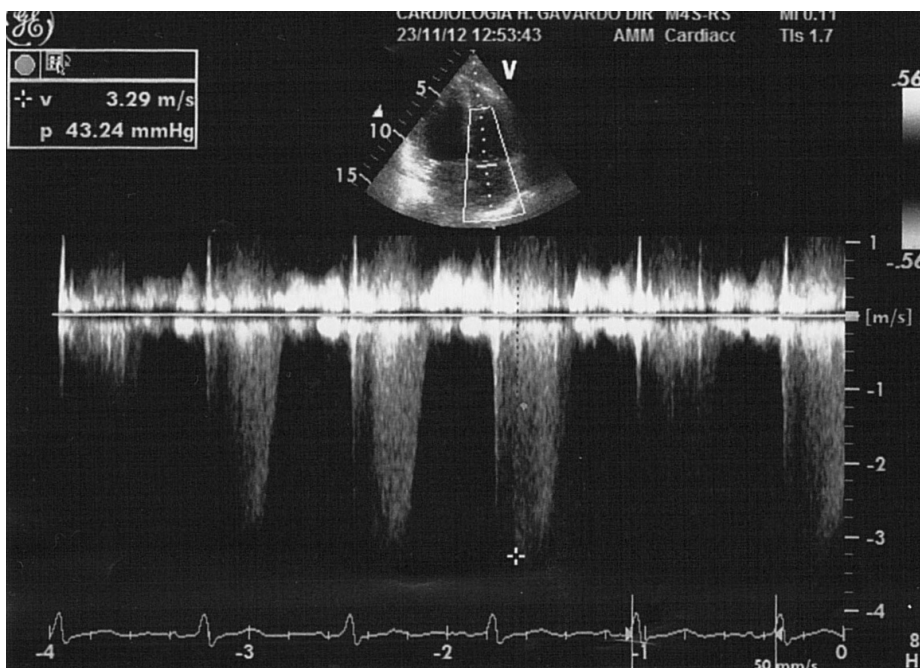


Figura 2. - Ecocardiogramma transtoracico: lieve ipertensione polmonare.

è inoltre approvato per la prevenzione del carcinoma mammario in donne sane ad elevato rischio di malattia con età  $\geq 35$  aa. Il Breast Cancer Prevention Trial ha dimostrato che 4 anni di terapia con tamoxifene porta alla riduzione del 50% del rischio di carcinoma mammario invasivo e non invasivo [2]. Sfortunatamente la terapia con tamoxifene porta anche ad eventi avversi tra cui il rischio di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare. Il National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial ha evidenziato un incremento dell'incidenza di tutti gli eventi trombotici nelle pazienti in terapia con tamoxifene, incluso un incremento di 4 volte dei casi di TVP ed embolia polmonare [3].

Il rischio di tromboembolismo incrementa inoltre nelle donne in post-menopausa ed è tanto maggiore quanto più è la durata della terapia con ta-

moxifene soprattutto nei primi 2 anni e fino a 5 anni e se associata a chemioterapia [4].

Rohini K. Hernandez *et al.* [5] dell'University School di Boston, hanno condotto uno studio su 16.289 donne del database del Danish Breast Cancer Cooperative Group nel periodo 1990-2004, affette da carcinoma mammario positivo per il recettore estrogenico (ER+) allo stadio I o II, di età compresa tra i 45 e i 69 anni. Il trattamento con tamoxifene ha fatto registrare nei primi 2 anni un aumentato rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare (RR=3.5). Nei primi 5 anni, poi, il rischio è stato dell'1.2%, rispetto allo 0.50% delle donne che non avevano assunto il farmaco. Successivamente, il rischio non è particolarmente aumentato (RR=1.5). Inoltre, durante i primi 2 anni di trattamento il rischio è apparso più elevato nelle più anziane, rispetto alle donne più giovani. Lo studio sembra indicare, pertanto, che i primi 2 anni di terapia con tamoxifene rappresentano il periodo cruciale per il monitoraggio del rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, in particolare nelle donne anziane [5].

Il meccanismo di trombosi associato all'utilizzo del tamoxifene non è chiaro: presumibilmente è legato al medesimo meccanismo con cui gli estrogeni determinano trombosi.

Il tamoxifene sembra ridurre i valori di anti-trombina e di proteina S. Alcuni studi inoltre evidenziano come il deficit del gene che codifica per il fattore V di Leiden predispone le donne in terapia con tamoxifene ad incrementato rischio di trombosi [6].

Esistono però anche effetti non genomici del tamoxifene, quindi non legati allo specifico effetto di inibizione competitiva del 17-beta estradiolo nel tessuto mammario: sono effetti non mediati dall'interazione con i recettori per gli estrogeni che insorgono rapidamente e non sono coinvolti nella mutazione dell'espressione genica [2].

Il tamoxifene sembra infatti in grado di generare specie reattive dell'ossigeno nelle linee cellulari negative per l'espressione di recettori per estrogeni.

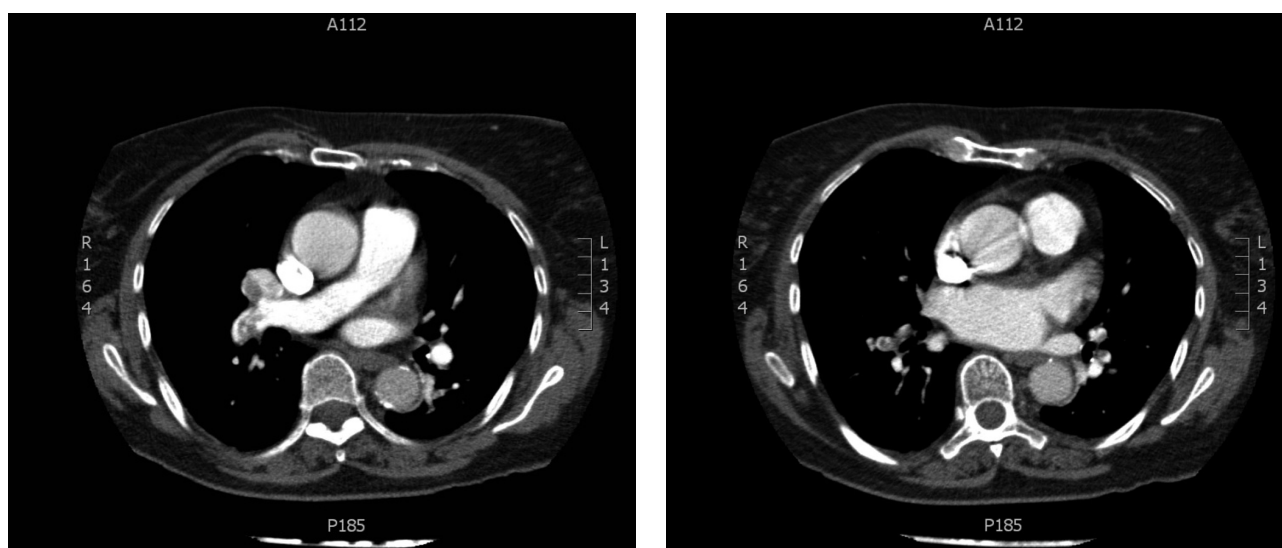


Figure 3 e 4. - Angio-TC polmonare: embolia polmonare bilaterale delle diramazioni segmentarie.

Una pubblicazione di Vitseva *et al.* [7] ha evidenziato come il tamoxifene e i suoi metabolici aumentano il rilascio di superossido dalle piastrine attraverso il meccanismo dipendente dal NADPH ossidasi, in tal modo incrementando l'aggregabilità piastrinica. Shah *et al.* [2] hanno invece dimostrato un incremento del flusso intracellulare piastrinico del calcio e un aumento del rilascio di calcio intracellulare dal reticolo endoplasmatico mediato dal tamoxifene e dai suoi metaboliti con meccanismo non ben definito ma probabilmente mediato dalla fosfolipasi C e dalla fosfoinositol-3 chinasi.

Decensi *et al.* [8] hanno individuato le tromboflebiti superficiali come le manifestazioni più frequenti di trombosi nelle pazienti in terapia con tamoxifene e come la maggiore incidenza di eventi trombotici sia associata ai noti fattori di rischio cardiovascolare (l'età, il peso, l'ipercolesterolemia e l'ipertensione arteriosa).

Infine recenti trial clinici hanno mostrato come nelle donne che ricevono terapia endocrina adiuvante con inibitori delle armatasi per l'early breast cancer, il rischio di trombosi si riduca sostanzialmente rispetto al gruppo di pazienti trattate con tamoxifene. Non è ancora ben definito se gli inibitori delle armatasi siano completamente liberi da effetti collaterali. L'utilizzo poi di nuovi farmaci quali il trastuzumab e ebvacizumab ha generato molto entusiasmo anche se alcuni studi indicano un incremento degli eventi trombotici nel distretto arterioso con quest'ultimo farmaco [1].

### Conclusioni

Il tamoxifene è un farmaco utilizzato per il trattamento del carcinoma mammario con ottimi risultati su tale problematica ma effetti collaterali per quanto riguarda il rischio aumentato di TVP. Il rischio è maggiore nei primi 2 anni di terapia ed è alto fino ai primi 5 anni, è legato all'età della paziente e ai fattori di rischio cardiovascolare associati.

È importante quindi valutare nel complesso la paziente e i rischi/benefici della terapia con tamoxifene per poter prevenire gli effetti collaterali e personalizzare la terapia antitumorale.

### Riassunto

*Il carcinoma mammario è una problematica altamente diffusa che richiede uno specifico trattamento adiuvante/coadiuvante alla terapia chirurgica. Il Tamoxifene è farmaco di prima linea nel trattamento, rivolto a quelle pazienti con positività di espressione dei recettori per estrogeni. Il rischio di tromboembolia è alto nelle pazienti trattate con tamoxifene indipendentemente dalla malattia neoplastica. Questo lavoro focalizza l'attenzione sul meccanismo trombotico del tamoxifene.*

*Parole chiave: trombosi, tamoxifene, embolia polmonare.*

### Bibliografia

1. Levine M. Adjuvant therapy and thrombosis: how to avoid the problem? *The Breast* 2007; 16: S169-S174.
2. Shah V, Chegini H, Vishneski S. *et al.* Tamoxifen promotes superoxide production in platelets by activation of PI3-Kinase and NADPH oxidase pathways. *Thrombosis research* 2012; 129: 36-42.
3. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, *et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
4. Pritchard Ki, Paterson AH, Paul NA, Zee B, *et al.* Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996; 14 (10): 2731-7.
5. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, *et al.* Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer* 2009 Oct 1; 115 (19): 4442-9.
6. Cushman M, Costantino JP, Bivill EG, *et al.* Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the Breast Cancer Prevention Trial. *Br J Haematol* 2003; 120: 109-16.
7. Vitseva O, Flockhart DA, Jin Y, *et al.* the effects of tamoxifen and its metabolites on platelet function and release of reactive oxygen intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 1144-50.
8. Decensi A, Maisonneuve P, rotmensz N, *et al.* Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer Prevention Trial. *Circulation* 2005; 111: 650-656.