

# Meme Kanserli Hastalarda Tamoksifenin Over Fonksiyonu ve Gebelik Üzerine Etkisi

Jale METİNDİR

Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

Received 18 June 2005; received in revised form 09 January 2006; accepted 16 January 2006

## Abstract

### Impact of Tamoxifen on the Ovarian Function and Pregnancy in Breast Cancer Patients

Tamoxifen is a synthetic, non-steroidal, anti-estrogenic drug that is widely used for the treatment of metastatic breast cancer patients with positive estrogen receptor proteins. Its use results a high response rate in both premenopausal and postmenopausal patients. Currently, tamoxifen is being used for prophylaxis against breast cancer in high-risk healthy women, in the treatment of benign breast disease, and in the induction of ovulation in infertile women.

Breast cancer is the most common malignancy in women of reproductive age, 25% occur before menopause and 15% are diagnosed in the reproductive age group (<45 years of age). Therefore, tamoxifen is being used more frequently with premenopausal breast cancer patients; one should consider that women taking tamoxifen are potentially fertile.

In breast cancer patients, ovarian cyst formation during tamoxifen has been reported in cases and in series of tamoxifen-treated breast cancer patients. The menstrual cycle in premenopausal tamoxifen-treated patients is often disturbed: irregular cycles, oligomenorrhea and amenorrhea occur in almost half of the patients. Even in patients with amenorrhea while taking tamoxifen, contraceptives (barriers or intrauterine devices) are necessary because pregnancies have been described. Also, according to some case reports, tamoxifen might be teratogenic, as it can act as an anti-estrogenic agent on the developing fetus.

**Keywords:** tamoxifen, pregnancy, ovary, physiopathology, breast neoplasms

## Özet

Tamoksifen pozitif östrojen reseptörü bulunan, erken ve metastatik meme kanserli hastalarda yaygın olarak kullanılan sentetik, nonsteroid, antiöstrojen bir ilaçtır. Pre ve postmenopozal hastalarda yüksek cevap hızına sahiptir. Son zamanlarda tamoksifen yüksek riskli sağlıklı bireylerde meme kanseri profilaksisinde, benign meme hastalıklarının tedavisinde ve infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonunda da kullanılmaktadır.

Meme kanseri fertil yaştaki kadınların en yaygın malignitelerindedir. Bunların %25'i premenopozal, %15'i 45 yaş altı fertil çağıdaki kadınlardır. Bu nedenle tamoksifen premenopozal meme kanserli hastalarda sıklıkla kullanılır. Bu, tamoksifen kullanan kadınların potansiyel olarak fertil olduğunun göz önünde bulundurulmasını gerektirir.

Tamoksifen kullanan meme kanserli hastalarda tamoksifen kullanımı sırasında over kisti oluşumuna dair olgular bildirilmiştir. Tamoksifen kullanımı sırasında bu kadınların menstrual siklusları düzensizdir. Vakaların yarısında oligomenore ve amenore görülebilir. Amenore olsa da, gebelik riskine karşı hastaların bariyer yöntemleri ve rahim içi araç gibi kontrasepsiyon yöntemlerini kullanmaları gerekir. Çünkü, tamoksifenin teratojenik olabileceğini gösteren vakalar mevcuttur.

**Anahtar sözcükler:** tamoksifen, gebelik, over fonksiyonu, fizyopatoloji, meme kanseri

## Giriş

Tamoksifen yapı olarak klomifen sitrata benzeyen, trifenilen derivesi, non-steroid bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Bu yapısal benzerliğin yanısıra her iki ajanın ovulasyon indüksiyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. İdiyopatik oligospermi ve luteal faz yetmezliği olgularında ovulasyon indüksiyonunda kullanılmaktadırlar (1).

Tamoksifen, ilk kez 1960 yılında İngiltere'de bir kontraseptif ajan olarak sentez edilmiştir (2), fakat aynı zamanda anovuluar kadınlarda ovulasyonu indüklediği saptanmıştır (3). Bir kaç yıl sonra farelerde meme tümörlerinde kanseri baskıladığı keşfedilmiştir (4). Bu deneysel çalışmalar, klinik çalışmalara dönüştürülmüş ve 1977 yılında postmenopozal kadınlarda metastatik meme kanseri tedavisi için Amerika'da FDA (Food Drug Administration) onayı almıştır. Tamoksifenin, östrojen reseptör pozitif premenopozal meme kanserli hastalarda, hastaliksız intervali arttırdığının ve karşı memede meme kanseri gelişimini azalttığının çalışmalarla gösterilmesi 15 yıl almıştır (5). Son dönemlerde tamoksifen pre- ve postmenopozal meme

**Corresponding Author:** Dr. Jale Metindir  
Mithatpaşa Cad. No: 48/12, Kızılay, 06420 Ankara, Türkiye  
Phone : +90 312 431 95 85  
E-mail : jmetindir@ttnet.net.tr

kanserli kadınların tüm evrelerinde endokrin tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.

Tamoksifenin, meme kanserini tedavi edici etkisi antiöstrojenik etkisi ile ilişkilidir. Östrojen duyarlı dokularda, tamoksifene cevap farklılık göstermektedir. Bu doku spesifik davranış, meme kanseri için antikanser bir ajan olan tamoksifen için endometriyumda karsinojenik etkiden dolayı bir paradoks oluşturmaktadır (6). Tamoksifen, endometriyal doku üzerine östrojenik etki ile endometriyal hiperplazi, endometriyal polip, endometriyal sarkom ve özellikle endometriyum kanseri gibi endometriyal patolojiler geliştirici yan etkilere sahiptir (6).

Meme kanserli hastalarda, tamoksifen tedavisine bağlı over kisti gelişimi raporlanmıştır (7-14). Tamoksifen kullanımı sırasında yüksek serum E<sub>2</sub> düzeyleri fonksiyonel over kistlerinin göstergesi olabilir (12). Tamoksifen kullanan premenopozal hastaların yarısında irregüler, oligo ve amenoreik sikluslar görülür (15). Amenoresi olsa da gebelik riskine karşı hastaların kontrasepsiyon yöntemlerini (rahim içi araç gibi) kullanmaları gerekir. Çünkü, tamoksifenin gelişen fetus üzerine antiöstrojenik etki oluşturarak teratojenik olabileceğini gösteren vakalar mevcuttur (16,17).

#### Tamoksifen ve Overler

Tamoksifenin insan overleri üzerine etkisi ilk olarak Klopper ve Hall tarafından 1971 yılında gösterildi (3). Kontraseptif amaçlı çalışmalar yapılırken, anovuluar infertil kadınlarda ovulasyonu indüklediği saptandı. Anti-östrojen diğer bir ajan klomifen sitrat (CC) gibi tamoksifen verilmesi de, serum östrojen ve progesteron seviyelerinde yükselmeye yol açtı. Bununla beraber, klomifen, östrojenin “feedback” inhibisyonu ile hipofiz hormonları olan follükül situmule edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormonun (LH) serum seviyelerini artırırken, bu “feedback” inhibisyon tamoksifen kullanımında görülmemiştir. Tamoksifen premenopozal overlerde östrojen yapımını uyarmasına karşın, FSH ve LH seviyelerini değiştirmez. Bu sonuç tamoksifenin premenopozal kadınlarda overlere direk etki ettiğini (12), hipotalamus-hipofiz-over aksı üzerinden etkisini göstermediğini ortaya koymuştur (18).

Tamoksifen, İngiltere’de yapılan çalışmalar sonunda (1,19-26) anovuluar infertilite tedavisinde kullanılmak üzere lisans almıştır (27). Anovuluar infertilite üzerine yapılan 10 çalışmada, 280 kadın infertilite için tamoksifen kullanmış 76 gebelik oluşmuş, bunların 10 (%13) tanesi düşükle sonuçlanmıştır (1, 19-26). Bu düşük oranı spontan düşük oranından fazla bulunmamıştır (28).

#### Kontrasepsiyon ve Medikal Düşük Yaptırıcı Etki

Tamoksifen orijinal olarak kontraseptif bir ajan olarak geliştirilmiştir (2). Hayvan çalışmaları, tamoksifenin kontraseptif etkisinin, uterusu blastokist implantasyonunu engelleyerek oluşturduğunu göstermiştir (27).

İnsan çalışmaları tamoksifenin erken gebelik terminasyonunda etkisini sonuçsuz bırakmıştır. Yüz kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, 92 kadının 4’ü, 4 gün 20 mg tamoksifen ala-

rak düşük yapmıştır (28). Seksen kadın kombine misoprostol kullanarak düşük yapmıştır. Çift kör randomize bir çalışmada tek başına misoprostol ile karşılaştırıldığında tamoksifenin belirgin abortif etkisi gösterilmiştir (30). Mifepreston ile karşılaştırıldığında daha etkili bulunmamıştır (31).

#### Tamoksifen ve Gebelik

Tamoksifen premenopozal meme kanserli hastalarda sık kullanılmaktadır. Potansiyel fertil hastalarda tamoksifen kullanımı, tamoksifen gebelik ilişkisi sorusunu ortaya çıkarmaktadır.

Tamoksifen, IBIS çalışması (International Breast Cancer Intervention Study) (31), Marsden çalışması (32) ve NSABP-P1 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çalışmalarında (33), 50 yaş altı 5142 kadında 5 yıl süreyle kullanılmıştır. Bu hasta grubunda gebeliğe rastlanmamıştır.

Tamoksifen kullanımı meme kanserli hastalarda 5 yıl süreyle önerilmektedir. Bu da, gebe kalmak isteyen kadınlarda bu süre kadar gebeliğin gecikmesi anlamına gelir. Gebelik için tamoksifenin erken kesilmesi ise, meme kanseri tedavisinin yararını azaltacaktır.

Wu’nun (1) raporunda, luteal-faz disfonksiyonu olan kadınlarda tamoksifen tedavisi klomifene göre daha az düşüğe neden olmaktadır. Ruiz-Velasco ve arkadaşları (20), CC ile tedavi edilen kadınlara göre tamoksifenle daha yüksek spontan düşük saptamışlardır. Ancak bu oran, istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tamoksifen, klomifene ters olarak anormal postkoital testli kadınlarda servikal mukus skorunu düzeltmiştir (34). Bu, tamoksifenin alt genital yoldaki artmış östrojenik stimülasyonuna bağlanmıştır.

Oktay ve arkadaşları (35) meme kanseri teşhisinden sonra, fertilitenin korunması ve kemoterapiye bağlı infertilitenin tedavisi için embriyonun dondurularak *in vitro* fertilizasyon (IVF) ile transferinde ovarian stimülasyon için tamoksifen kullanımını bildirmişlerdir. Tamoksifenin hem ovarian stimülasyon, hem de anti-neoplastik etkisinden yararlanarak meme kanserli hastalarda yüksek sayıda embriyo elde etmişlerdir (35).

#### Tamoksifen ve Teratojenik Etkileri

Gebelik sırasında tamoksifen kullanımının sürdürülmesi, hastalık progresyon riskine rağmen, potansiyel teratojenik etkileri nedeniyle kolay değildir (5). Tamoksifenin teratojenik etkilerini gösteren olgular olmasına rağmen, bunların çoğu hayvan çalışmalarına ait indirekt göstergelerdir (36-39). İnsandaki anomaliler nadirdir.

Neonatal dönemde tamoksifene maruz kalmış farelerde epitelial değişiklikler, dietilstilbesterolde görülene benzemektedir (37). İnsanda stilbesterol teratojenitesi dışı çocukta genital yol anomalileri ve ileri yaşlarda maligniteye yol açabilirken, erkek çocukta bu değişiklikler bildirilmemiştir (40).

Kemirgenlerde yapılan bir çalışmada tamoksifene bağlı "kinky ribs" (39) anomalisi ve intrauterin gelişme geriliği saptanmıştır (38). Tamoksifenin insanda teratojenik etkisine dair kanıtlar sınırlı gözükmemektedir.

Gebelik sırasında tamoksifen kullanımına bağlı 6 vaka ile ilgili detaylı veriler mevcuttur (16,17,41-43). Olguların tümünde konsepsiyon ve gebeliğin ilk üç ayında ya da daha uzun tamoksifen kullanılmıştır. Dört kadın sağlıklı bebek doğurmuşlardır. Bir olguda genital yol anomalisi saptanmıştır (16). Diğer olguda kokain, marihuana, kemik sintigrafisi gibi tamoksifen dışı fetusa toksik ajanlar da kullanılmıştır. Bu bebek kraniyofasiyal defektle doğmuştur (17). Astra-Zeneca tamoksifenle beraber gebeliği olan 50 olguyu araştırmıştır ve bu araştırmada sekiz olguda gebelik sonlanmış, 19 sağlıklı bebek dünyaya gelmiş, 10 fetal veya neonatal hastalık (2 kongenital kraniyofasiyal defekt) saptanmıştır ve 13 olgunun takibi ise bilinmemektedir (16).

Meme kanseri için yüksek riskli, sağlıklı kadınlara profilaktik tamoksifen verilirken, gelişen 85 gebelikte fetal anomaliye rastlanmamıştır (44).

Hayvan çalışmaları dışında, tamoksifene maruz kalmış dişi bir fetusta genital yol anomalisi, insanda yalnız bir olguda gösterilmiştir (16). Gebelik sırasında tamoksifene maruz kalmış normal doğum raporları, gebelik sayısının azlığı nedeniyle yalnızca birkaç tanedir (42-44). Fetal gelişim sırasında, tamoksifene maruz kalmış çocuklara ait uzun süreli takipler yoktur. Dietilstilbestrolün yaşamın geç dönemlerinde çıkan yan etkilerinin önemi düşünülürse, uzun süreli takip sonuçlarına ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Meme kanseri hastalarında, tamoksifen kullanımına bağlı over kisti oluşumu bildirilmektedir (7-14). Bu, tamoksifenin overler üzerine direkt etkisi ile oluşmakta, hipotalamus-hipofiz-over aksı kullanılmadığı için FSH ve LH serum seviyeleri değişmeden premenopozal overlerde östrojen yapımı uyarılmaktadır.

Tamoksifen, premenopozal meme kanserli hastalarda sık kullanılmaktadır. Potansiyel fertil hastalarda tamoksifen kullanımı, tamoksifen-gebelik ilişkisi sorusunu ortaya çıkarmaktadır.

Hayvan deneyleri ve bazı olgu sunumlarında gösterilen tamoksifene bağlı kongenital anomaliler nedeniyle, gebeliği denemeden önce tamoksifen kesilmelidir. Bununla beraber, tamoksifen kullanırken gebeliği düşünen kadınların tümü için böyle bir öneri çok katı olabilir. Tamoksifenin majör metabolitlerinin yarılanma ömrü 8 haftada elimine olmaktadır (45). Çocuk doğuracak kadınlar bu konuda bilgilendirilmelidir. Eğer istemeyerek bir gebelik oluşmuşsa fetus ve yenidoğanda oluşabilecek potansiyel riskler tartışılmalıdır. Gebelik sırasında tamoksifene maruz kalmış çocuklar karsinogenik risk açısından uzun süre (20 yıl) takip edilmelidir (45). Tamoksifenin over fonksiyonu, gebelik ve teratojenik etkilerinin açıklanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. 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.
2. Harper MJK, Walpole AL. Contrasting endocrine activities of cis and Trans isomers in a series of substituted triphenylethylenes (letter). *Nature* 1966; 212:87.
3. Klopfer A, Hall M. New synthetic agent for the induction of ovulation: Preliminary trial in women. *BMJ* 1971;2:152-4.
4. Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46, 474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. *Eur J Cancer* 1976;12:419-24.
5. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Systematic treatment of early breast hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 2400 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:71-85.
6. Neven P, De Muller X, Van Belle Y, Van Erick G, De Milder E. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1988;2:375.
7. Jolles CJ, Smotkin D, Ford KL, Jones KP. Cystic ovarian necrosis complicating tamoxifen therapy for breast cancer in a premenopausal woman: a case report. *J Reprod Med* 1990;35:299-300.
8. Barbieri RL, Ferracci AL, Drosch JN, Rochelson BL. Ovarian torsion in a premenopausal woman treated for breast cancer. *Fertil Steril* 1993;59:459-60.
9. Seoud MAF, Johnson J, Weed JC. Gynecologic tumors in tamoxifen-treated women with breast cancer. *Obstet Gynecol* 1993;82:165-9.
10. Terada S, Uchida K, Suzuki N, Akasofu K. A follicular cyst during tamoxifen therapy in a premenopausal breast cancer women. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35:62-4.
11. Cohen I, Rosen DJD, Altaras MM, Beyth Y, Shapira J, Yigael D. Tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients may be associated with ovarian over-stimulation, cystic formations and fibroid overgrowth. *Br J Cancer* 1994;69:620-1.
12. Metindir J, Aslan S, Bilir G. Ovarian cyst formation in patients using tamoxifen for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:607-11.
13. Shushan A, Peretz T, Uziely B, Lewin A, Mor-Yosef S. Ovarian cysts in premenopausal tamoxifen treated women with breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:141-4.
14. Mourits MJE, De Vries EGE, Willemse PHB, Ten Hoor KA, Hollema H, Sluiter WJ, De Bruijn HWA, Van Der Zee AGJ. Ovarian cysts in women receiving tamoxifen for breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79:1761-4.
15. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1283-97.
16. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994;271: 1905-6.
17. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997;350:183.
18. Wolf DM, Fuqua SAW. Mechanisms of action of anti-estrogens. *Cancer Treatm Rev* 1995;21:247-71.
19. Williamson JG, Ellis JD. The induction of ovulation by tamoxifen. *J Obstet Gynaecol Br Common* 1973;80:844-7.
20. Ruiz-Velasco V, Rosas-Arceo J, Matute M. Chemical inducers of ovulation: comparative results. *Int J Fertil* 1979;24:61-6.
21. Gerhard I, Runnebaum B. Comparison between tamoxifen and clomiphene therapy in women with anovulation. *Arch Gynecol* 1979;227:279-88.
22. Fukushima T, Tajima C, Fukuma K, Maeyama M. Tamoxifen in the treatment of infertility associated with luteal phase deficiency. *Fertil Steril* 1982;37:755-61.
23. Weseley AC, Melnick H. Tamoxifen in clomiphene-resistant hypothalamic anovulation. *Int J Fertil* 1987;32:226-72.
24. Borenstein R, Shoham Z, Yemini M, Barasz A, Fienstein M, Royenman D. Tamoxifen treatment in women with failure of clomiphene citrate therapy. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1989;29:173-5.
25. Suginami H, Yano K, Kitagawa H, Matsubara K, Nakahashi N. A clomiphene citrate and tamoxifen citrate combination therapy: a novel therapy for ovulation induction. *Fertil Steril* 1993;59:976-9.
26. Boostanfar R, Jain JK, Mishell DR, Paulson JP. A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction. *Fertil Steril* 2001;75:1024-6.
27. Pugh DM, Sumano HS. The anti-implantation action of tamoxifen in mice. *Arch Toxicol* 1982;5:209-13.
28. Mishell Jr DR, Jain JK, Byrne JD, Lacarra MD. A medical method of early pregnancy termination using tamoxifen and misoprostol. *Contraception* 1998;58:1-6.

29. Group EBCTC. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
30. Jain JK, Meckstroth KR, Park M, Mishell Jr DR. A comparison of tamoxifen and mifepristol to misoprostol alone for early pregnancy termination. *Contraception* 1999;60:353-6.
31. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthom S, Coates A, Hamed A, Powles T; IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. *Lancet* 2002;360:24.
32. Powles TJ, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tiddy A, Viggers J, Davey J. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
33. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux XA, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wu S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-87.
34. Roumen FJ, Doesburg WH, Rolland R. Treatment of infertile women with a deficient postcoital test with two antiestrogens: clomiphene and tamoxifen. *Fertil Steril* 1984;41:237-43.
35. 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;18:90-5.
36. Hilakivi-Clarke L, Cho E, Onojafe I, Liao J, Clarke R. Maternal exposure to tamoxifen during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumor genesis among female rat offspring. *Clin Cancer Res* 2000;6:305-8.
37. Sweet DL Jr, Kinzie J. Consequences of radiotherapy and antineoplastic therapy for the fetus. *J Reprod Med* 1976;17:241-6.
38. Sadek S, Bell SC. The effects of the antihormones RU486 and tamoxifen on fetoplacental development and placental bed vascularisation in the rat: a model for intrauterine fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:630-41.
39. Furr BJ, Valcaccia B, Challis JR. The effect of Nolvadex (tamoxifen citrate; ICI 46, 474) on pregnancy rabbits. *J Reprod Fertil* 1976;48:367-9.
40. Mittendorf R. Teratogen update: carcinogenesis and teratogenesis associated with exposure to diethylstilbestrol (DES) in utero. *Teratology* 1995;51:435-45.
41. 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;104:79.
42. Koizumi K, Aono T. Pregnancy after combined treatment with bromocriptine and tamoxifen in two patients with pituitary prolactinomas. *Fertil Steril* 1986;46:312-4.
43. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as a systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy-case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;80:405-8.
44. Clark S. Prophylactic tamoxifen. *Lancet* 1993;342:168.
45. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Fifth ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1988 p. 997-1002.