

## Casos Clínicos

### Trombocitopenia inducida por tamoxifeno y letrozol.

M<sup>a</sup> del Mar Bueno G.<sup>1</sup>, Álvaro López S.<sup>2</sup>, María Isabel Urbano R.<sup>1</sup>, Almudena Martínez M.<sup>1</sup>, Manuel Remezal S.<sup>3</sup>, Juan Pedro Martínez C.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médico Interno Residente del Servicio Ginecología y Obstetricia Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena.

<sup>2</sup> Facultativo Especialista Adjunto del Servicio Ginecología y Obstetricia Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena.

<sup>3</sup> Facultativo Especialista Adjunto del Servicio Ginecología y Obstetricia Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

<sup>4</sup> Jefe de Sección de Ginecología. Facultativo Especialista Adjunto del Servicio Ginecología y Obstetricia Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena.

#### RESUMEN

El tamoxifeno y el letrozol son fármacos muy utilizados en el tratamiento del cáncer de mama. Está descrito que la trombocitopenia (recuento plaquetario inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>) es un efecto secundario raro tras el tratamiento con tamoxifeno. Sin embargo, no es un efecto adverso conocido del letrozol. Presentamos dos casos clínicos en los que tras tratamientos prolongados con estos fármacos nos encontramos con que las pacientes desarrollan trombocitopenia. En ambos casos, este efecto adverso desaparece en pocas semanas tras la retirada del fármaco.

**PALABRAS CLAVE:** Trombocitopenia. Tamoxifeno. Letrozol. Cáncer de mama.

#### ABSTRACT

Letrozole and tamoxifen are drugs used in the treatment of breast cancer. It is reported that thrombocytopenia (less than 100,000 / mm<sup>3</sup> platelet count) is a rare side effect of tamoxifen. However, it is not a known side effect of letrozole. We present two cases in which after prolonged treatment with these drugs we found that the patients develop thrombocytopenia. In both cases, this adverse effect disappears a few weeks after drugs were stopped.

**KEYWORDS:** Thrombocytopenia. Tamoxifen. Letrozole. Breast cancer.

#### INTRODUCCIÓN

El Tamoxifeno y el letrozol son fármacos muy utilizados en la terapia hormonal para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, siendo uno de los mejores ejemplos de quimioprevención (1). Ambos medicamentos tienen varios efectos secundarios conocidos, como son irregularidad menstrual,

hipercoagulabilidad, sangrado uterino anómalo, cáncer endometrial, etc.

No obstante, la trombocitopenia es una complicación muy infrecuente, existiendo pocos casos descritos en la literatura con el tamoxifeno y ninguno en el caso del letrozol. (2-4). Presentamos aquí dos casos clínicos en los que se presentó esta rara complicación durante la terapia hormonal.

## MATERIAL Y METODO:

Hemos seleccionado dos casos clínicos en función de la variable resultado trombocitopenia tras tratamiento con alguno de los fármacos previamente descritos (tamoxifeno y letrozol). Ambos casos han tenido lugar en nuestro centro hospitalario y las pacientes han dado su conformidad para la publicación de su caso clínico.

## RESULTADOS:

A continuación presentamos los dos casos clínicos en cuestión:

### Caso 1:

La primera paciente es una mujer de 49 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos reseñables. En el año 2011 fue diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante multicéntrico de mama izquierdo, con estadio FIGO IIB. Se realizó mastectomía izquierda preservadora de piel y linfadenectomía tras una BSGC que resultó positiva. Posteriormente recibió quimioterapia con 6 ciclos de esquema TC y 6 sesiones de radioterapia. Dado que los receptores de progesterona y estrogénicos eran positivos, se inició a los 6 meses de la intervención el tratamiento con tamoxifeno 20mg diarios.

A los dos años de tratamiento aparece en las analíticas de control por primera vez la trombocitopenia, con valores por debajo de 100.000 plaquetas. Los controles posteriores vieron un descenso que llegó a valores mínimos de 65.000 plaquetas, momento en el que se decide retirar el tamoxifeno. Dos meses después de su retirada, las plaquetas volvieron a rangos normales por encima de 100.000 plaquetas. Se valoró la situación y se decidió retirada definitiva del fármaco. Actualmente se encuentra en seguimiento por oncología médica y ginecología sin presentar recidiva de la enfermedad ni de la trombocitopenia.

### Caso 2:

La segunda paciente es una mujer de 60 años, que presenta como antecedentes insuficiencia tricuspídea y aórtica, episodio de tromboembolismo pulmonar, y enfermedad de Hodgkin tratada hacía 30 años con quimioterapia, radioterapia y linfadenectomía axilar izquierda.

En el año 2014 se diagnosticó en la paciente un carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda, estadio FIGO IIB. Se realizó mastectomía izquierda simple y fue tratada con 6 ciclos de quimioterapia en esquema TC. La radioterapia se desestimó por los antecedentes presentados. Dado que los receptores de progesterona y estrógenos fueron positivos, se inició a los 4 meses de la intervención el tratamiento con Loxifan® (letrozol), un comprimido diario.

A los trece meses del tratamiento se evidenció en los controles una trombocitopenia sin repercusión clínica, que progresó hasta llegar a niveles severos de 8.000 plaquetas. Tras descartarse otras posibles causas, se procedió a la retirada del tratamiento hormonal con Loxifan® y seguimiento estrecho. Los niveles de plaquetas se fueron elevando y 5 semanas después se habían normalizado por encima de 100.000 plaquetas. Actualmente la paciente se encuentra libre de enfermedad y en seguimiento en consultas de oncología.

## DISCUSIÓN

El tamoxifeno es un fármaco utilizado en la prevención del cáncer de mama, tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas. Pertenece al grupo de los SERM (Moduladores selectivos de receptores de estrógeno), que actúa uniéndose a receptores de estrógeno, impidiendo que el estrógeno se una a ellos. Como los SERM se unen a los receptores de estrógeno, tienen la posibilidad de servir como antagonistas del estrógeno y como agonistas. El tamoxifeno bloquea los efectos del estrógeno en tejido mamario, pero actúa como estrógeno en el útero y en los huesos (11). La trombocitopenia inducida por el tratamiento hormonal con tamoxifeno es una complicación poco frecuente y que suele presentarse como trombocitopenia leve (2). La trombocitopenia inducida por tamoxifeno puede explicarse por mecanismos inmunes y no inmunes. Es frecuente que se produzca por infiltración de la médula ósea. En su trabajo, Candido et al (4), plantearon la hipótesis de que la trombocitopenia puede ser causada por mecanismos inmunes al descubrir anticuerpos antiplaquetarios en un paciente que desarrolló trombocitopenia durante su tratamiento con tamoxifeno. El anticuerpo desapareció al retirar el tratamiento y reapareció tras la reexposición. Además, se sugirió que la membrana plaquetaria resulta destruida por el tamoxifeno.

La incidencia de trombocitopenia en los ensayos no aleatorios (1) en los que se usó tamoxifeno para el

tratamiento hormonal del cáncer de mama avanzado ha variado entre un 0% y un 25%. Su incidencia en los ensayos aleatorios más amplios, ha oscilado entre el 0,3% y el 10% (7,8,9,10,11,12).

El letrozol es otro de los fármacos utilizados en la hormonoterapia del cáncer de mama. Se trata de un inhibidor de la aromatasa, cuya función es bloquear a esta enzima impidiendo la producción de estrógenos. Los inhibidores de la aromatasa suelen utilizarse en mujeres posmenopáusicas, ya que los ovarios de mujeres premenopáusicas producen demasiada aromatasa para que los inhibidores puedan bloquearla eficazmente.

La trombocitopenia como efecto secundario tras tratamiento con letrozol no está descrita como un evento frecuente en la literatura y no se conoce adecuadamente su mecanismo de acción. Sí se han evidenciado varios casos y se están llevando a cabo diversos estudios en la actualidad (5,6).

En conclusión, hay que tener en cuenta que el tamoxifeno puede causar trombocitopenia, que es una situación clínica en la que deben excluirse otras causas como la infiltración de la médula ósea. Ante la presencia de trombocitopenia se ha demostrado que, tras la retirada del fármaco causante, ya sea tamoxifeno o letrozol, se produce una recuperación paulatina del pool plaquetario hasta alcanzar cifras normales en torno a los dos meses de la retirada del tratamiento. Cuando se desarrolla trombocitopenia en pacientes que reciben tamoxifeno o letrozol como adyuvante hay que ponderar los posibles riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con estos fármacos, ya que pueden llegar a causar trombocitopenia severa.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Yao JC, Thomakos N, McLaughlin P, et al. Tamoxifen-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:529–32
- 2) Nasiroğlu N, Pamukçuoğlu M, Abali H, Oksüzoğlu B, Uner A, Zengin N. Tamoxifen induced-thrombocytopenia: it does occur. *Med Oncol* (2007) 24:453–454
- 3) Ragaz J, Buskard N, Manji M. Thrombocytopenia after combination therapy with aminoglutethimide and tamoxifen: which drug is to blame? *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 1015–165.
- 4) Candido A, Bussa S, Tartaglione R, et al. Tamoxifen-induced immune-mediated platelet destruction: a case report. *Tumori* 1993; 79: 231–234
- 5) Phase I Study of Panobinostat (LBH589) and Letrozole in Postmenopausal Metastatic Breast Cancer Patients. Tan WW, Allred JB, Moreno-Aspitia A, Northfelt DW, Ingle JN, Goetz MP, Perez EA. *Clinical breast cancer*. ISSN 1526-8209. 2015 Nov 17
- 6) The oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer: results of a phase I study with pharmacokinetics. Awada A, Cardoso F, Fontaine C, Dirix L, De Grève J, Sotiriou C, Steinseifer J, Wouters C, Tanaka C, Zoellner U, Tang P, Piccart M. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990). ISSN 0959-8049. 2008 Jan. Vol: 44. Num: 1. Pag: 84-91.
- 7) Lerner HJ, Band PR, Israel L, Leung BS. Phase II study of tamoxifen: report of 74 patients with stage IV breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 1431–5.
- 8) Tormey DC, Simon RM, Lippman ME, et al. Evaluation of tamoxifen dose in advanced breast cancer: a progress report. *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 1451–5.
- 9) Henningsen J, Amberger H. Anti-oestrogen treatment of metastasizing carcinoma of the breast. *Dtsch Med Wochenschr* 1977; 102: 713–6
- 10) De Lena M, Brambilla C, Jirillo A. Tamoxifen efficacy in advanced breast cancer previously treated with endocrine and cytotoxic therapy. *Tumori* 1980; 66: 339–48
- 11) Semiglasov VF, Ghershanovich ML, Kondratyev VB, Moiseyenko VM. Application of tamoxifen in treatment of disseminated and localized breast cancer. *Vopr Onkol* 1984; 30: 39–43
- 12) Bliss JM, Wils J, Blijham G, et al. Toxicity analysis of a randomized trial comparing tamoxifen versus tamoxifen plus epirubicin in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. *Ann Oncol* 1990; 1(Suppl): 20.