

Tamoxifene – L02BA01

Antiestrogeno non steroideo, utilizzato anche come induttore dell'ovulazione (Ruiz-Velasco 1979). Emivita di 7 giorni, metabolizzato a livello epatico, con formazione di metaboliti attivi con emivita anche fino a 8 settimane. Determina nelle donne in premenopausa, un aumento dei livelli circolanti di estrogeni (fino a 6 volte il valore basale) e di progesterone, lieve diminuzione di FSH, LH, PRL. Disponibile in Italia dal 1989.

Segnalazioni di casi

- Tewari et al (1997): 1 nata esposta nelle prime 20 settimane di gravidanza con genitali ambigui.
- Koizumi e Aono (1986), Lai et al (1994): 3 nati sani esposti da prima del concepimento fino al momento della diagnosi di gravidanza.
- Isaacs et al (2001): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.
- Andreadis et al (2004): 1 nato sano seguito fino ad 1 anno di vita, esposto prima del concepimento e nel 1° trimestre a fluorouracile, epirubicina e ciclofosfamide; alla 17° settimana di gestazione a 28 Gy di radioterapia; nel 2° e 3° trimestre a tamoxifene e acido zolendronico.

Studi di coorte senza controlli

- Ruiz-Velasco et al (1979): 9 nati sani da gravidanze indotte con tamoxifene; 5 aborti spontanei in esposizioni a tamoxifene dopo il concepimento.
- Cullins et al (1994), ditta produttrice: 37 nati esposti: 8 IVG, 19 nati sani, 10 nati/feti con difetti congeniti (2 con difetti craniofacciali e 1 con microtia ed microsomia di metà volto [sindrome di Goldenhar]).

Scheda tecnica: "controindicato in gravidanza. Sebbene non sia stata stabilita alcuna relazione causale con il farmaco, sono stati segnalati pochi casi di aborti spontanei, anomalie congenite e morti fetali in pazienti che avevano assunto il prodotto. Negli studi di tossicità sul ciclo riproduttivo nel ratto, coniglio e scimmia, il tamoxifene non ha mostrato potenziale teratogeno. Nei modelli sperimentali di sviluppo del tratto riproduttivo fetale del roditore, tamoxifene è stato associato a modificazioni simili a quelle causate da estradiolo, etinilestradiolo, clomifene e dietilstilbestrolo (DES). Sebbene la rilevanza clinica di tali modificazioni non sia nota, alcune di queste, specialmente l'adenosi vaginale, sono simili a quelle osservate nelle donne giovani che, nella vita intrauterina, avevano subito l'esposizione a DES e che hanno un rischio di 1:1000 di sviluppare un carcinoma a cellule chiare della vagina o della cervice. Solo un piccolo numero di pazienti è stato esposto a tamoxifene in corso di gravidanza. Non è stato riportato che tale esposizione abbia causato una successiva adenosi vaginale o carcinoma a cellule chiare della vagina o della cervice nelle donne giovani che avevano subito l'esposizione a tamoxifene nella vita intrauterina.

Le pazienti devono essere informate della necessità di evitare una gravidanza durante il trattamento con il prodotto e, se sessualmente attive, devono usare contraccettivi di barriera o altri metodi contraccettivi non ormonali. Le pazienti in pre-menopausa, prima di iniziare il trattamento, devono essere sottoposte ad attenti controlli per escludere la possibilità di una gravidanza in atto. Le pazienti devono essere informate dei rischi potenziali per il feto qualora si instaurasse una gravidanza durante il trattamento o nei due mesi successivi all'interruzione della terapia".

Conclusioni: In letteratura sono limitati gli studi specifici sull'uso del tamoxifene nella gravidanza umana, pur tuttavia data l'analogia chimico-farmacologica con il dietilstilbestrolo può essere associata ad un simile effetto sullo sviluppo dei genitali anche a distanza. La sostanza non ha mostrato azione teratogena sugli animali di laboratorio (ratto, coniglio), ma è carcinogena nei roditori (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione, non disponibile nelle banche dati).

Bibliografia

- Andreadis C, Charalampidou M, Diamantopoulos N, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and first two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:252-255.
- Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994;271:1905-1906.
- 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: 405-408.
- Koizumi K, Aono T. Pregnancy after combined treatment with bromocriptine and tamoxifen in two patients with pituitary prolactinomas. *Fertil Steril* 1986;46: 312-314.
- Lai CH, Hsueh S, Chao AS, Soong YK. Successful pregnancy after tamoxifen and megestrol acetate therapy for endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:547-549.
- Ruiz-Velasco V, Rosas-Areco J, Matute MM. Chemical inducers of ovulations: comparative results. *Int J Fert* 1979;24:61-64.

- Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350:183.

Aggiornamento
05-febbraio-2005
Andreadis et al (2004)