

Moduladores seletivos do receptor estrogênico e redução do risco de câncer de mama: tamoxifeno e raloxifeno

Selective estrogen receptor modulators and breast cancer risk reduction: tamoxifen and raloxifene

Juliana Oliveira¹
Oswaldo Luís Bracco¹
Márcia Jehá Kayath¹
Ezio Novais²
Almir Urbanetz³
Maurício Magalhães Costa⁴

Resumo

Os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (Serms: *selective estrogen receptor modulators*) são medicamentos que se ligam aos receptores de estrógeno e atuam como agonistas em determinados tecidos (p. exemplo tecido ósseo) e como antagonistas do estrógeno em outros (útero e mamas). Pelo fato de atuarem como antagonistas estrogênicos na mama, os SERMs têm se mostrado eficazes na redução do risco de câncer de mama positivo para receptores de estrógeno. O uso do tamoxifeno na prevenção do câncer de mama foi avaliado em quatro principais estudos clínicos e demonstrou-se que o tamoxifeno, usado por cinco anos, reduz a incidência de câncer de mama positivo para receptor de estrógeno de forma estatisticamente significativa em mulheres com alto risco. O aumento do risco de câncer de endométrio após cinco anos de uso da medicação torna importante a seleção de pacientes onde os benefícios sejam claramente maiores que os eventuais riscos decorrentes da terapia. O cloridrato de raloxifeno é um SERM de segunda geração que se liga com alta afinidade aos receptores estrogênicos e apresenta intensa atividade antiestrogênica no útero e mamas e atividade estrogênica no tecido ósseo. No principal estudo realizado com raloxifeno, o More, observou-se redução de risco de 76%, estatisticamente significativa, de casos de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, após três anos. Estes resultados confirmaram-se também após quatro anos. Os dados de redução de risco de câncer de mama com o raloxifeno, em mulheres na pós-menopausa, abrem uma nova perspectiva à redução do risco de câncer de mama.

Abstract

Serms (*selective estrogen receptor modulators*) are agents that bind to estrogen receptors and act as estrogen agonists in some tissues (bone), and as estrogen antagonists in other tissues (uterus and breast). Because they act as estrogen-receptors in breast, SERMs have shown to be effective in reducing the risk of breast cancer. The use of tamoxifen in breast cancer prevention was evaluated in four major clinical trials and it has been demonstrated that tamoxifen, used for 5 years, significantly decreases the incidence of breast cancer in high-risk women. The increase in the incidence of endometrial cancer makes it important to select correctly the patients who will benefit from tamoxifen therapy. Raloxifene is a second-generation SERM that binds to estrogen receptors with high affinity. It has estrogen antagonistic activity on the breast and uterus, and estrogen-like activity on bone. In the More study, the main clinical trial done using raloxifene, a significant reduction in the relative risk of breast cancer of 76% was demonstrated, in postmenopausal women with osteoporosis, after three years of follow-up. These results were confirmed after four years of follow-up. The breast cancer risk reduction with raloxifene supports a new perspective in reducing the risk of breast cancer and optimize women's health.

Unitermos

Raloxifeno
Cancer de mama
SERM

Key words

Raloxifene
Breast cancer
SERM

Aceito para publicação em setembro de 2003.

¹Divisão Médica Eli Lilly do Brasil, São Paulo-SP.

²Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM); Serviço de Ginecologia e Mastologia do Hospital São Rafael, Salvador-BA.

³Ambulatório de Climatério do Serviço de Ginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR.

⁴Setor de Ginecologia Oncológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ), Rio de Janeiro-RJ.

Introdução

O câncer de mama, primeira causa de morte por câncer em mulheres no Brasil, constitui um problema de saúde pública. Portanto drogas que possam levar à redução da sua incidência representam uma perspectiva importante no contexto da doença. A quimioprevenção do câncer de mama tem sido objeto de investigação de diversos estudos⁽⁸⁾. Está demonstrada, por evidências clínicas, laboratoriais e epidemiológicas, a relevância do estrogênio no aumento do risco da doença. Por isso substâncias antiestrogênicas, ou que tenham ação antagonista ao estrogênio, representam importantes alternativas para quimioprevenção⁽²⁰⁾.

Os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (Serms) são medicamentos que se ligam aos receptores de estrogênio, atuando como agonistas em determinados tecidos (por exemplo, tecido ósseo) e como antagonistas em outros (útero e mamas).

Os Serms poderiam reduzir o risco de doenças estrogênio-dependentes das mamas por atuarem como antagonistas estrogênicos neste tecido. O tamoxifeno, Serm de primeira geração, reduz o risco de câncer de mama em mulheres com alto risco para a doença⁽³⁾. O raloxifeno, Serm de segunda geração, com indicação para prevenção e tratamento da osteoporose da pós-menopausa, reduz o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa^(6, 7).

Na presente revisão serão abordados aspectos da redução de risco de câncer de mama com a utilização destes dois Serms. Revisaremos os dados clínicos existentes e os provenientes de estudos em andamento.

Estrógeno e câncer de mama

O estrogênio é um hormônio esteróide relacionado à diferenciação, à função e ao crescimento dos órgãos reprodutores femininos, incluindo mamas, útero e ovários⁽²⁰⁾. Embora não seja oncogênico, o estrogênio estimula o crescimento de células neoplásicas em tecido uterino e mamário, e esta ação é mediada por receptores específicos^(5, 17, 19). O estrogênio tem sido associado ao câncer de mama desde o final do século 19, quando Beatson *et al.* demonstraram o benefício da ooforectomia no tratamento de mulheres na pré-menopausa com câncer de mama⁽²⁾. Em 1936, Lacassagne sugeriu que, se o câncer de mama era causado por uma sensibilidade especial ao estrogênio, então medicamentos que fossem antagonistas estrogênicos poderiam ser usados na prevenção e no tratamento da doença através do bloqueio do receptor estrogênico⁽¹⁶⁾.

Serms

Serms são compostos não-esteróides que se ligam aos receptores estrogênicos, podendo atuar como agonistas ou antagonistas do estrogênio. Os Serms ligam-se aos receptores com alta afinidade, levando a alterações conformacionais que resultam nas ações de agonista ou antagonista estrogênico em diferentes tecidos⁽²⁰⁾.

Observações laboratoriais pré-clínicas geraram os fundamentos para o conceito de Serms, como a inibição do crescimento de um tumor transplantado de mama associada ao crescimento de um tumor transplantado de endométrio após administração de tamoxifeno, num mesmo rato⁽²⁰⁾.

A ação agonista/antagonista está relacionada ao órgão de localização do receptor, sendo que os Serms são agonistas do estrogênio principalmente nos ossos e no metabolismo lipídico, atuando como antagonistas estrogênicos principalmente no tecido mamário⁽²⁰⁾. Pelo fato de atuarem como antagonistas estrogênicos na mama, os Serms têm se mostrado eficazes na redução do risco de câncer de mama positivo para receptores de estrogênio⁽²⁰⁾.

Tamoxifeno

O objetivo da utilização de um antiestrogênio no tratamento do câncer de mama resultou no desenvolvimento do tamoxifeno, primeiro Serm a ser usado como adjuvante no tratamento⁽¹⁾.

O citrato de tamoxifeno, um derivado do trifeniletileno, é um Serm de primeira geração cuja ação antiestrogênica foi descrita pela primeira vez *in vitro* utilizando-se uma linhagem humana de células de câncer de mama⁽¹³⁾. O tamoxifeno liga-se ao receptor de estrogênio, atuando como antagonista do estrogênio nas mamas, tem atividade agonista na densidade mineral óssea e no metabolismo dos lipídeos e tem efeito agonista parcial no útero⁽²²⁾.

O uso do tamoxifeno na prevenção do câncer de mama foi avaliado em quatro principais estudos clínicos: Breast Cancer Prevention Trial (BCPT), realizado pelo National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project (NSABP P-1), o Royal Marsden Trial, o Italian National Trial (INT) e o International Breast Cancer Intervention Study (Ibis)⁽²³⁾.

No NSABP foram avaliadas 13.388 mulheres, e os resultados mostraram redução de aproximadamente 50% na incidência de câncer de mama invasivo e não-invasivo em mulheres com risco aumentado para câncer de mama⁽¹²⁾, o que levou à aprovação do medicamento em 1998 pela Food and Drug Administration (FDA) para a redução da incidência de câncer de mama nesta população de maior risco. Além disso, esse estudo mostrou uma redução de risco de cerca de 80% de câncer de mama

invasivo naquelas pacientes com diagnóstico prévio de hiperplasia atípica. No entanto as mulheres com mais de 50 anos em uso do tamoxifeno apresentaram risco 2,5 vezes maior de desenvolver câncer de endométrio, além de maior risco relativo, de aproximadamente três vezes, para tromboembolismo pulmonar⁽²³⁾.

Os estudos europeus Royal Marsden Trial e INT não reproduziram os resultados obtidos no NSABP, o que se justificou pelo tamanho da amostra da população selecionada (baixo risco para câncer de mama). Observou-se redução do risco de câncer de mama no subgrupo de mulheres em terapia de reposição hormonal (TRH) no início do estudo, ou que tinham iniciado a TRH durante este⁽²⁴⁾. Numa metanálise dos três estudos clínicos evidenciou-se **redução estatisticamente significativa de 38% no risco de câncer de mama com o tamoxifeno**⁽²²⁾.

Em resumo, o tamoxifeno, usado por cinco anos, reduz a incidência de câncer de mama de forma estatisticamente significativa em mulheres com alto risco. Esta diminuição ocorreu pela menor incidência de tumores positivos para receptores de estrógeno, sendo que não houve diferença em comparação ao placebo nos casos que não expressavam receptores de estrógeno. No entanto a toxicidade com tamoxifeno e a presença de eventos adversos, como ondas de calor e aumento do risco de embolia pulmonar e de câncer de endométrio, tornam importante a seleção de pacientes em que os benefícios sejam claramente maiores que os eventuais riscos decorrentes desta terapia⁽²¹⁾.

Raloxifeno

O cloridrato de raloxifeno é um Serm de segunda geração que se liga com alta afinidade aos receptores estrogênicos, apresentando **intensa atividade antiestrogênica no útero e nas mamas e atividade estrogênica no tecido ósseo**^(6, 7).

Estudos pré-clínicos evidenciaram que, além da ação no tecido ósseo, o raloxifeno era um potente inibidor do crescimento de células de câncer de mama. Estudos em ratos demonstraram que ele inibe o crescimento de câncer de mama induzido por dimetilbenzatraceno e reduz a incidência de tumores induzidos por N-nitro-metil-uréia⁽¹³⁾.

Em humanos, o raloxifeno está indicado para a prevenção e o tratamento da osteoporose na pós-menopausa, diminuindo de maneira estatisticamente significativa (68%) o risco de fraturas vertebrais clínicas em no primeiro ano de tratamento, sendo esta ação mantida ao longo do tempo, com redução de fraturas vertebrais em 55% após três anos e ainda de 50% durante o quarto ano, além de diminuir o risco de fraturas não-vertebrais em 47% naquelas pacientes com prévias fraturas vertebrais graves^(9, 10, 18).

O Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (**More**) foi um estudo multicêntrico realizado em 25 países, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, que avaliou o uso do raloxifeno em 7.705 mulheres na pós-menopausa com osteoporose por um período de quatro anos. O objetivo primário desse estudo foi avaliar a eficácia do raloxifeno na redução de fraturas vertebrais, sendo que a diminuição do câncer de mama era um dos objetivos secundários do estudo.

As pacientes participantes do More foram também submetidas a mamografias anuais. Observou-se redução estatisticamente significativa de casos de câncer invasivo e não-invasivo de mama, com receptor de estrógeno positivo, nas mulheres do grupo em uso do raloxifeno em comparação com o grupo placebo⁽⁷⁾. Esta diminuição de risco relativo de cerca de 76% mostrou-se estatisticamente significativa. Quando somente os casos de tumores com receptores de estrógeno (ER+) foram analisados, a redução do risco relativo foi de 84%, demonstrando uma não-seleção de tumores sem receptores de estrógeno (ER-) após três anos de tratamento. Estes resultados foram confirmados ao final de quatro anos de acompanhamento⁽⁶⁾. Sessenta e um casos foram diagnosticados como carcinomas invasivos, significando que 93 mulheres osteoporóticas na pós-menopausa teriam que ser tratadas para que se prevenisse um caso de câncer de mama invasivo (NNT = 93).

O raloxifeno não aumentou a densidade do tecido mamário. Já está demonstrado que aumento na densidade mamária eleva o risco do câncer de mama⁽⁴⁾. Boyd *et al.* demonstraram que isto ocorre pela maior proporção de tecido mais denso na mama⁽⁴⁾. O efeito do raloxifeno na densidade mamária foi avaliado num estudo envolvendo 280 mulheres na pós-menopausa com osteopenia ou osteoporose, divididas em dois grupos: terapia de reposição hormonal combinada (TRHc) e raloxifeno. No primeiro grupo, 27,4% das mulheres apresentaram aumento da densidade mamária à mamografia, contra 0,9% no grupo raloxifeno. Portanto, em mulheres na pós-menopausa com baixa massa óssea, a terapia com raloxifeno por 12 meses, ao contrário da TRH, não aumenta a densidade mamária à mamografia⁽¹⁴⁾.

O raloxifeno mostrou ter pouca ação estrogênica no útero de ratos. Em estudo onde se avaliaram os efeitos do raloxifeno no útero de mulheres com osteopenia, demonstrou-se que ele não aumenta a espessura endometrial⁽¹⁵⁾. No More, após quatro anos de acompanhamento, a incidência de sangramento vaginal e de câncer de endométrio foi semelhante ao grupo em uso de placebo⁽⁶⁾, dados compatíveis com a ação antagonista do estrógeno no endométrio.

Em resumo, o uso do raloxifeno está associado à redução do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, sem estímulo endometrial. Estes resultados eram objetivos secundários do More. Aguardam-se os resultados do estudo Continuous

Outcomes Relevant to Evista (Core), cujo objetivo primário é a redução do risco de câncer de mama em mulheres com osteoporose na pós-menopausa.

Study of Tamoxifen and Raloxifene (Star)

Este estudo tem por objetivo avaliar o efeito do raloxifeno em comparação com o tamoxifeno na redução do risco de câncer de mama em mulheres com alto risco para a doença. Como objetivos secundários serão analisados os eventos adversos com cada um dos compostos. Este estudo avaliará 19 mil mulheres na pós-menopausa e terá o poder estatístico de evidenciar se há eficácia superior de algum dos agentes ou equivalência entre os compostos na incidência de câncer de mama primário em mulheres com alto risco determinado pelo modelo de Gail. Sua finalização está prevista para 2008⁽¹¹⁾.

Tolerabilidade e segurança geral

O raloxifeno é um medicamento bem tolerado, não aumentando a incidência de mastalgia, sangramento vaginal ou carcinoma de endométrio. Há um aumento no risco relativo de tromboembolismo relacionado ao uso do raloxifeno de três vezes, sendo o risco absoluto de 0,8%. Este aumento ocorre na mesma proporção de casos que a terapia de reposição hormonal e que o tamoxifeno⁽⁹⁾.

Conclusão

Os dados de menor incidência de risco de câncer de mama com o raloxifeno em mulheres na pós-menopausa abrem uma nova perspectiva na redução do risco de câncer de mama.

Referências bibliográficas

1. ABE O, ABE R, ENOMOTO K et al. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998; 351: 1451-67.
2. BEATSON GT. On the treatment of inoperable cases of the carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896; ii: 104-7.
3. BENTREM DJ, CRAIG J. Tamoxifen, raloxifene and the prevention of breast cancer. Minerva Endocrinol 2002; 27: 127-39.
4. BOYD NF, DITE GS, STONE J et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 886-94.
5. CAULEY J, LUCAS FL, KULLER LH et al. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Ann Intern Med 1999; 130: 270-7.
6. CAULEY J, NORTON L, LIPPMAN M et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: four-year results from the More trial. Breast Cancer Res Treat 2001; 65: 125-34.
7. CUMMINGS SR, ECKERT S, KRUEGER KA. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the More randomized trial. JAMA 1999; 281: 2189-97.
8. DALTON RR, KALLAB AM. Chemoprevention of breast cancer. South Med J 2001; 94: 7-15.
9. DELMAS PD, ENSRUD KE, ADACHI JD et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3609-17.
10. DELMAS PD, GENANT HK, CRANS GG et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the More trial. Bone 2003; 33: 522-32.
11. DUNN BK, FORD L. From adjuvant therapy to breast cancer prevention: BCPT and Star. Breast J 2001; 7: 144-57.
12. FISHER B, CONSTANTINO 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.
13. GOTTARDIS MM, JORDAN C. Antitumor actions of keoxifeno and tamoxifen in the N-nitrosimethylurea-induced rat mammary cancer model. Cancer Res 1987; 48: 4020-4.
14. JACKSON VP, SAN MARTIN J, SECREST RJ et al. Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 389-94.
15. JOLLY EE, BJARNASON NH, NEVEN P. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for five years. Menopause 2003; 10: 337-44.
16. LACASSAGNE A. Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. Am J Cancer 1935; 27: 217-25.
17. LIPPMAN ME, BOLAN G. Oestrogen-responsive human breast cancer in long-term tissue culture. Nature 1975; 256: 592-3.
18. MARICIC M, ADACHI JD, SARKAR S, WU W, WONG M, HARPER KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at twelve months in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Intern Med 2002; 162: 1140-3.

19. OSBORNE CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. Breast Cancer Res Treat 1998; 51: 227-38.
20. PARK W-C, JORDAN C. Selective estrogen receptor modulators (Sermes) and their roles in breast cancer prevention. Trends Mol Med 2002; 8: 82-8.
21. PRITCHARD K. Breast cancer prevention with selective estrogen receptor modulators: a perspective. Ann N Y Acad Sci 2001; 949: 89-98.
22. SMITH RE, GOOD BC. Chemoprevention of breast cancer and the trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project and others. Endocr Relat Cancer 2003; 10: 347-57.
23. STRASSER-WEIPPL K, GOSS PE. Prevention of breast cancer using Sermes and aromatase inhibitors. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia 2003; 8: 5-18.
24. VERONESI U, MAISONNEUVE P, COSTA A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the italian randomised trial among hysterectomised women. Lancet 1998; 352: 93-7.

Endereço para correspondência

Juliana Helena Abreu de Oliveira
Av. Morumbi 8.264 - Morumbi
CEP 04703-002 - São Paulo-SP
Tel: (11) 5532-6139
e-mail: oliveira_juliana_a_nontilly@lilly.com

CURSO TEÓRICO-PRÁTICO DE ATUALIZAÇÃO NO EXTERIOR

**Instituto Europeu de Oncologia
'Current Management of Breast Cancer'**

Local: Milão, Itália

Data: 6 a 10 de setembro de 2004

Coordenação: Diógenes L. Basegio (Brasil)
Alberto Luini (Itália)
Antonio L. Frasson (Brasil)
Bruno Ferrari (Brasil)
Ézio Novais Dias (Brasil)

Programa científico teórico

- Investigação experimental
- Epidemiologia
- Quimioprevenção
- Anatomia patológica
- Fatores prognósticos
- Mamotomia
- Mamografia

- Ressonância magnética
- Medicina nuclear
- US mamária
- Tratamento cirúrgico
- Linfonodo sentinela
- Lesões não-palpáveis
- DCIS
- Cirurgia plástica de mama
- Radioterapia tridimensional
- Braquiterapia
- Hormonoterapia

Informações

Tels.: (21) 2220-7711 / 2220-7111

E-mail: secretaria@sbmastologia.com.br
(falar c/Cida)

ÚLTIMAS VAGAS!!!



**SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA**