

El raloxifeno tiene bajo RR de cáncer endometrial

Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. J Clin Oncol 2008; 26 :4151-4159.

DEMICHELE A, TROXEL AB, BERLIN JA, ET AL.

Nivel de evidencia: II-2

Abstract copyright © 2008 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. Used with permission.

Propósito: el raloxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama en mujeres con osteoporosis, y ambos, raloxifeno y tamoxifeno previenen el cáncer de mama en mujeres en alto riesgo. Sin embargo, en vitro, el raloxifeno no comparte el efecto proestrogénico del tamoxifeno en el endometrio. Estudios aleatorizados de estos compuestos han dado información limitada acerca del riesgo de cáncer endometrial en la población general. Pensamos comparar los riesgos de cáncer endometrial asociados con raloxifeno, tamoxifeno, y no usuarios de un modulador selectivo de receptores estrógenos (SERM) en la población general y caracterizar los tumores endometriales que se presenten en estos grupos.

Métodos: realizamos un estudio caso-control de mujeres blancas y afroamericanas entre 50 y 79 años de edad en el área de Philadelphia. Las pacientes fueron diagnosticadas con cáncer de endometrio entre julio de 1999 y junio de 2002.

Los controles fueron identificados a través de marcación digital al azar.

Resultados: analizamos 547 casos y 1.410 controles. Entre los casos, 3.3% habían tomado raloxifeno; 2.4% habían tomado tamoxifeno. Después de ajustar para otros factores de riesgo, los RR para cáncer endometrial entre las usuarias de raloxifeno fueron 50% de las no usuarias (RR, 0.50; IC 95% 0.29-0.85), mientras las usuarias de tamoxifeno tenían tres veces los RR de desarrollar cáncer de endometrio comparadas con las usuarias de raloxifeno (RR 3.0; IC 95%, 1.3-6.9).

Los tumores endometriales en las usuarias de raloxifeno tenían un perfil histológico más

favorable y fueron predominantemente estado I y de bajo grado de la International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Conclusión: las usuarias de raloxifeno tenían RR significativamente menores de cáncer endometrial comparadas con usuarias de tamoxifeno y las no usuarias de SERMs, sugiriendo el papel preventivo del raloxifeno en la prevención de cáncer endometrial y la individualización de la terapia con SERM.

Comentario: este estudio confirma en un ambiente clínico lo que previamente se encontró en la biología molecular; hay diferencias sutiles en la acción agonista y antagonista de los SERMs en el mismo o en tejidos diferentes^{2,3}. Un SERM puede tener una actividad estrogénica agonista en el hueso y ser también un estrógeno antagonista en el endometrio. Los dos SERMs bajo investigación, el tamoxifeno y el raloxifeno, han mostrado tener actividad agonista estrogénica en la densidad mineral ósea^{4,5}.

Sin embargo, la ventaja del tamoxifeno es su uso como antiestrógeno para intervención terapéutica en mujeres con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos (RE+)⁶. El estudio subsecuente de tamoxifeno y raloxifeno (Study of Tamoxifen and Raloxifen, STAR) mostró que ambos compuestos reducían significativamente el riesgo de cáncer de mama RE+ en un 50% en mujeres con un riesgo alto de desarrollar cáncer de mama. La diferencia notable en el estudio STAR fue de que parece que hay menos casos de cáncer de endometrio en el grupo de mujeres que usaron raloxifeno comparadas con las de tamoxifeno, y que los cánceres con tamoxifeno tuvieron tendencia a ser sarcomas en lugar de adenocarcinomas⁷.

El presente estudio de DeMichele y col. indica que el raloxifeno causa alrededor de 50% menos ocurrencia de adenocarcinoma de endometrio, mientras el tamoxifeno aumentó

ese riesgo por un factor de tres. Estos datos son similares a los hallazgos en el modelo de roedores en los que el raloxifeno tiene una mínima cantidad de actividad RE agonista en el útero de la ooforectomizada, y que este hallazgo es mayor comparado con el bazedoxifeno, otro SERM⁸. El tamoxifeno en humanos tiene una actividad agonista de RE en situaciones relacionadas con bajos niveles de estrógenos endógenos, como durante la menopausia¹. La interacción entre el SERM individual y los RE no solo altera específicamente la configuración de la molécula ligando-receptor, sino que tiene implicaciones significantes en el cambio de activadores y correpresores nucleares⁹. Por lo tanto, nos es inapropiado encontrar que, entre SERMs, uno tiene un resultado clínico diferente que otro en tejidos blanco específico.

El mensaje para llevar a casa para los clínicos es que el raloxifeno tiene menos efectos endometriales (cáncer) que el tamoxifeno y podría ser la terapia preferida para mujeres con riesgo de cáncer de mama y en mujeres posmenopáusicas que requieren un SERM para la preservación del hueso.

David F. Archer, MD
 Director, CONRAD Clinical Research Center
 Eastern Virginia Medical School
 Norfolk, VA
 Credentialed NAMS Menopause Practitioner 5

Referencias

1. McDonnell DP, Chang CY, Norris JD. Capitalizing on the complexities of estrogen receptor pharmacology in the quest for the perfect SERM. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949: 16-35.
2. Kharode Y, Bodine PV, Miller CP, Lyttle CR, Komm BS. The pairing of a selective estrogen receptor modulator, bazedoxifene, with conjugated estrogens as a new paradigm for the treatment of menopausal symptoms and osteoporosis prevention. *Endocrinology* 2008; 149: 6084-6091.
3. Peano BJ, Crabtree JS, Komm BS, Winneker RC, Harris HA. Effects of various SERMs with or without conjugated estrogens on mouse mammary gland. *Endocrinology* 2008 Nov 20 [Epub ahead of print].
4. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 852-856.
5. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
6. 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: 1371-1388.
7. Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741.
8. Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, Harris HA, Miller CP, Lyttle CR. Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology* 2005; 146: 3999-4008.
9. Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 2004; 25: 45-71.