



Revisión

Beneficio extraóseo de los moduladores selectivos del receptor estrogénico de tercera generación: II, acción en el endometrio

Joaquín Calaf Alsina^{a,*} y Pluvio J. Coronado Martín^b^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma, Barcelona, España^b Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de julio de 2012

Aceptado el 4 de octubre de 2012

On-line el 29 de diciembre de 2012

Palabras clave:

Moduladores selectivos del receptor estrogénico
 Bazedoxifeno
 Tamoxifeno
 Raloxifeno
 Adenocarcinoma de endometrio

Keywords:

Selective estrogen receptor modulators
 Bazedoxifene
 Tamoxifen
 Raloxifene
 Endometrial carcinoma

RESUMEN

Los *selective estrogen receptor modulators* (SERM, «moduladores selectivos del receptor estrogénico») son moléculas que se vinculan a los receptores de estrógenos ejerciendo un efecto estrogénico o antiestrogénico, según su estructura y el tipo de tejido. Desde el descubrimiento del efecto preventivo en cáncer de mama del tamoxifeno y el raloxifeno (RLX), el SERM ideal sería el que indujera efectos estrogénicos a nivel óseo o en el sistema nervioso central y antiestrogénicos en la mama y el endometrio. Sin embargo, uno de los inconvenientes más importantes para la consolidación de tamoxifeno ha sido su relación con la aparición de cáncer de endometrio. Por ello, se inicia la búsqueda de una molécula con efectos neutros o protectores a este nivel. Así aparecieron ospemifeno, arzoxifeno, lasofoxifeno (LFX) y bazedoxifeno (BZA) como SERM de tercera generación. De todos ellos, tan solo BZA ha alcanzado la etapa de utilización clínica. Los datos experimentales y clínicos tanto para RLX como para los SERM de tercera generación de los que se dispone de información (BZA y LFX) muestran neutralidad o incluso antagonismo frente a los estrógenos a nivel endometrial. El BZA ha demostrado un comportamiento equivalente al vehículo en distintas condiciones experimentales y actúa como un antagonista de los estrógenos en diseños en los que se coadministran estradiol o estrógenos equinos conjugados (EEC). En los estudios de referencia a 7 años se detectaron diferencias significativas en la incidencia de adenocarcinoma de endometrio a favor de BZA comparado con placebo. En un ensayo clínico para valorar en mujeres posmenopáusicas el efecto de la combinación de EEC y BZA sobre la sintomatología, se comprobó la capacidad de dosis de BZA de 20 mg o superiores para evitar la presentación de hiperplasia inducida por 0,625 o 0,450 de EEC.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Third generation selective estrogen receptor modulators: benefits beyond bone. II, endometrial action

A B S T R A C T

The selective estrogen receptor modulators (SERMs) are substances with estrogenic/anti-estrogen effect that act differently depending on the tissue and composition. Since the discovery that tamoxifen and raloxifene (RLX) had a breast cancer preventive effect, the search for the perfect SERM has been the goal. The evidence that tamoxifen significantly increased the risk of endometrial cancer as compared to placebo made this tissue the center of interest in developing new SERMs. Thus, ospemifene, arzoxifene, lasofoxifene (LFX) and bazedoxifene (BZA) appeared as third-generation SERMs but only BZA reached the stage of clinical use. Both experimental and clinical data available on the effects of RLX or third-generation SERMs reaching clinical stage (LFX and BZA) show either neutrality or anti-estrogenic effects at endometrial level. BZA has shown to be equivalent to vehicle in several experimental conditions and acts as anti-estrogen in models where estrogens (conjugated equine estrogens [CEE] or E₂) were co-administered. In a 7 years pivotal study the incidence of endometrial adenocarcinoma has been significantly lower in the BZA than in the placebo group. Moreover, in a clinical trial to evaluate the ability of a combination of BZA and CEE to prevent hot flushes in symptomatic postmenopausal women, doses of 20 mg or higher of BZA have significantly decreased the risk of presenting endometrial hyperplasia when co-administered with either 0.650 or 0.450 mg of CEE.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcalaf@santpau.cat (J. Calaf Alsina).

Introducción

Como se ha comentado en el artículo anterior de esta serie¹, los *selective estrogen receptor modulators* (SERM, «moduladores selectivos del receptor estrogénico») utilizan la red de receptores estrogénicos para ejercer su acción en todos los tejidos del organismo dotados de estas estructuras. Sin embargo, al tener cada molécula de esta familia una forma distinta de actuar en cada uno de los potenciales órganos diana, se deben realizar estudios experimentales y clínicos de sus efectos en cada tejido².

En el caso del endometrio, estas circunstancias son especialmente relevantes ya que se trata del órgano diana de los estrógenos por excelencia. Durante la vida reproductiva, la menstruación es el marcador biológico más evidente de una impregnación estrogénica adecuada, y en la posmenopausia, la producción excesiva y no compensada de estrógenos endógenos es la causa de riesgo más frecuente del adenocarcinoma de endometrio. Por otra parte, los distintos SERM evaluados para su utilización clínica han presentado resultados diferentes a nivel endometrial, que van desde la evidencia de la inducción de neoplasias hasta los efectos protectores frente al hiperestrogenismo³.

Por esta razón, cualquier nueva molécula de esta clase que entra en aplicación clínica debe ser evaluada respecto a su indicación terapéutica, pero también sobre los posibles riesgos o beneficios, a nivel endometrial, en su población diana. Estos son los aspectos que vamos a cubrir en el presente artículo de revisión.

El endometrio en la mujer posmenopáusica

Existe la tendencia a pensar que, una vez instaurada la menopausia, los estrógenos desaparecen de la circulación en la mujer y, como consecuencia, disminuye el riesgo de aparición de neoplasias endometriales dependientes de estrógenos. Ello conduce a atribuir, de forma casi automática, cualquier lesión de este tipo que se detecte al tratamiento que se esté realizando.

Por ello, es importante recordar que en la posmenopausia la mujer sigue produciendo estrógenos que son la consecuencia de la metabolización periférica de los precursores que provienen de la teca del ovario o bien de la corteza suprarrenal. Por otra parte, en las obesas el riesgo es mayor. A su mayor capacidad de aromatización periférica se suma una mayor biodisponibilidad de los estrógenos, dado que tanto el hiperandrogenismo como el hiperinsulinismo que frecuentemente le acompaña, así como la propia obesidad, determinan de forma independiente una disminución de la *sex hormone-binding globuline* (SHBG, «globulina portadora de esteroides sexuales») y por tanto una mayor proporción de estrógenos biodisponibles.

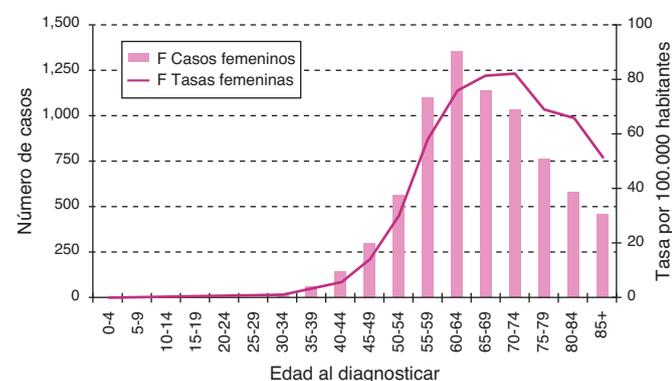


Figura 1. Número de nuevos casos y tasas específicas de edad en cáncer de útero, Reino Unido, 2007. La incidencia de adenocarcinoma de endometrio se incrementa a partir de los 40 años, para hacerse máxima en las décadas de los 50 y 60 años de edad. Fuente: Cancer Research UK⁶.

Cuando vamos a la observación clínica se verifica esta hipótesis. En las mujeres que presentaron adenocarcinoma de endometrio se detectaron valores superiores de estrógenos y andrógenos y menores de SHBG que en el grupo control⁴, y las mujeres obesas y con un índice cintura/cadera anormal a favor de una obesidad de tipo central presentan un 36% más de probabilidad de presentar un cáncer de endometrio⁵.

En estudios epidemiológicos se observa también un incremento en la incidencia de cáncer de endometrio después de la menopausia, consecuencia tanto de una posible impregnación estrogénica anormal durante la vida reproductiva (no compensada por la función normal del cuerpo lúteo), como de una producción mayor en la posmenopausia (fig. 1)⁶. Por lo tanto, el endometrio, incluso sin intervención, es un objetivo de prevención y diagnóstico precoz en la mujer menopáusica.

Antecedentes de los efectos endometriales de los moduladores selectivos del receptor estrogénico

Tamoxifeno

Inicialmente, la indicación de tamoxifeno (TMX) en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con receptores de estrógenos se basaba en la idea de que su acción era antiestrogénica en todas las localizaciones. Se pretendía una «castración farmacológica».

De la misma forma que la observación del efecto protector sobre el hueso abrió la puerta al concepto SERM⁷, los investigadores detectaron incrementos significativos en la incidencia de cáncer de endometrio que en algunas series alcanzaron un riesgo relativo de hasta 4 veces superior al observado en la población general⁸.

Desde las etapas iniciales del uso de esta molécula se observaron modificaciones en las imágenes ecográficas que sugerían un engrosamiento del endometrio y una incidencia superior de quistes subendometriales, pólipos o miomas, en ocasiones muy llamativos⁹. De hecho, la mayoría de estas lesiones eran predominantemente benignas. Hasta que no se llegó a esta conclusión, la detección de estas imágenes llevó a una sobreexposición de las mujeres tratadas con TMX a exploraciones más invasivas o a cirugía innecesaria. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la *American Society of Clinical Oncology*^{10,11} emitieron sendos comunicados resaltando que tan solo las mujeres posmenopáusicas que presentaban sangrado debían ser sometidas a procedimientos más invasivos.

Sin embargo, lo más preocupante es la capacidad de inducir un mayor número de cánceres de endometrio y, eventualmente, de mayor gravedad que en la población no tratada.

El estudio NSBP-P1, que se diseñó para explorar la capacidad de TMX para evitar el cáncer de mama en un grupo de pacientes con alto riesgo de presentar esta enfermedad de acuerdo con los criterios de Gail¹², demostró que el riesgo relativo de presentar un cáncer de endometrio para las mujeres que recibieron TMX, en comparación con el grupo placebo, fue 2,53 veces mayor, cifra que se confirma en un metaanálisis de los estudios publicados en mujeres tratadas con TMX con cualquier indicación¹³.

Además, cada vez aparecen más estudios señalando una mayor incidencia de tipos histológicos de mayor agresividad entre las mujeres tratadas previamente con TMX, comparados con los que aparecen en la población general.

Recientemente, en un estudio de Yasue et al.¹⁴ se observó que en las mujeres que recibieron TMX predominó la incidencia de mutaciones de *p53* (3 de 5 casos) comparado con las que no recibieron (2 de 15). Sin embargo, los casos tratados presentaron también coexistencia con hiperplasia y su conclusión fue que los carcinomas que aparecen durante o después del tratamiento con

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3801415>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3801415>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)