

Drospirenona versus acetato de noretisterona (NETA) combinado com estradiol: A densidade mamográfica e a proliferação de células mamárias podem prever o risco de câncer de mama?

Drospirenone vs. NETA combined with estradiol: can mammographic density and breast cell proliferation predict the risk of breast cancer?

Tradução e Comentários: Prof Dr Benedito Fabiano dos Reis

Comitê de Anticoncepção e Climatério

SBRH

Resumo

Um estudo recente de Hirschberg et al [1] investigou os efeitos da drospirenona (DRSP) em comparação ao acetato de noretisterona (NETA) na densidade mamográfica quantitativa digitalizada em computador e na proliferação de células epiteliais da mama coletadas por biópsia por aspiração com agulha fina no início do estudo e após seis meses de tratamento. O grupo A recebeu 1 mg de estradiol oral em combinação com 2 mg de DRSP diariamente; o grupo B recebeu 1 mg de estradiol oral em combinação com 0,5 mg de NETA diariamente. O desenho do estudo foi prospectivo, randomizado, com dois grupos paralelos. Cento e trinta e quatro mulheres após a menopausa foram avaliadas quanto à elegibilidade, 120 foram randomizadas 1:1, sendo que 53 mulheres em cada um dos grupos completaram o estudo. Os grupos foram comparáveis em relação à idade, pressão arterial, status da menopausa, índice de Kupperman e dosagens hormonais. No período de seis meses do estudo, a densidade mamária aumentou em ambos os grupos ($p < 0,001$), especificamente 5,5% no grupo E2 / DRSP e 2,3% no grupo E2 / NETA. A diferença entre os dois grupos não foi significativa. Da mesma forma, a proliferação de células epiteliais da mama aumentou nos dois grupos ($p < 0,001$), 2,5% no grupo E2 / DRSP e 0,7% no grupo E2 / NETA. Para o objetivo deste estudo, a diferença entre os dois grupos foi significativa ($p < 0,05$).

Comentários

Os autores foram cautelosos ao tirar conclusões definitivas. Eles afirmaram que "as alterações na densidade e proliferação da mama nos dois tratamentos foram relativamente pequenas, mas não desprezíveis", o que provavelmente significa que, na opinião dos autores, os resultados podem ser clinicamente relevantes. Obviamente, os autores da famosa Unidade de Pesquisa em Saúde da Mulher Karolinska na Suécia estão cientes de que seus dois pontos finais de estudo (densidade mamográfica e proliferação de células epiteliais da mama) são apenas "marcadores substitutos" para o risco de câncer de mama e não podem substituir os estudos clínicos de desfecho. Até agora, os estudos mostraram que o E2 / NETA determina um risco aumentado de 1,5 a 3 vezes de câncer de mama [2]; sugeriu-se que a combinação TH com NETA pode conferir o maior risco de câncer de mama [3]. Não havia dados publicados avaliando o risco de câncer de mama com o tratamento com E2 / DRSP. Os autores declaram em seu trabalho que também não existem dados anteriores sobre os efeitos desse tratamento nos marcadores substitutos da mama. No entanto, um estudo usando a terapia E2 / DRSP por 12 meses em mulheres na perimenopausa descreveu um aumento na densidade mamográfica no grupo tratado versus o grupo controle; os autores não avaliaram a proliferação epitelial de células da mama [4].

Existem outros dados experimentais sobre a mama usando apenas DRSP. Por exemplo, demonstramos que o DRSP aumenta a proliferação de células MCF7 de maneira dose-dependente, semelhante ao NETA, e também notavelmente em relação ao levonorgestrel e desogestrel, que são todos progestógenos de ação androgênicos (enquanto não houve proliferação com progesterona, nomegestrol, acetato de clormadinona). Na presença de PGRMC1, a proliferação aumentou ainda mais, especialmente com NETA e DRSP [5]. Um editorial que discute os resultados anteriores sugeriu que o forte efeito proliferativo, também encontrado para o MPA na presença de PGRMC1, poderia explicar os resultados do estudo WHI (braço combinado) [6]. Recentemente, confirmou-se esses resultados usando células de câncer de mama T47D e encontrou-se um maior efeito proliferativo para DRSP e NETA, maior do que com outros sete progestágenos [7]. Em dois estudos prospectivos diferentes de xenoenxerto controlado por placebo, randomizados, demonstraram a forte proliferação de tumores de camundongos usando E2 mais NETA (em contraste com progesterona ou diidrogesterona) [7,8]; no entanto, não testou o E2 mais DRSP.

No entanto, com base nos resultados do estudo de Hirschberg et al [1], pode-se esperar que o risco de câncer de mama durante a terapia com E2 / DRSP seja semelhante ou até maior em comparação com o uso de E2 / NETA. A densidade mamográfica é um dos fatores de risco independentes mais fortes para câncer de mama, e pode haver uma diferença preditiva para pacientes com alta densidade alcançada durante o uso da Terapia Hormonal em comparação com outras causas (por exemplo, geneticamente) de aumento da densidade mamográfica [9,10]. No entanto, considerando dados recentes do estudo Women's Health Initiative (WHI), a densidade mamográfica também deve ser considerada preditiva do risco de câncer de mama durante o uso de TH, uma vez que um aumento de 1% na densidade parece estar associado a um aumento de 3% no risco de câncer de mama sob TH combinada [11].

O grupo Karolinska também avaliou a proliferação de células mamárias in vivo usando a técnica bem validada de biópsia percutânea de aspiração com agulha fina do quadrante lateral superior da mama esquerda [1]. Pode-se argumentar que apenas a proliferação de células pré-existentes de câncer de mama levaria ao desenvolvimento de câncer de mama, enquanto no estudo de Karolinska, a proliferação benigna de células da mama foi avaliada. No entanto, uma alta taxa de proliferação pode induzir a erros durante a replicação do DNA, o que pode levar a células pré-cancerosas [12], embora essa taxa deva ser tão alta que os mecanismos de reparo sejam prejudicados. Após a transformação da primeira célula neoplásica, outros 10 a 15 anos de proliferação contínua seriam necessários para que o câncer clínico pudesse ocorrer [13] e, durante esse longo período, mecanismos carcinoprotetores, como mecanismos de defesa imunológica ou apoptose induzida por estrogênio [14], pode interromper o desenvolvimento final em câncer clínico [15].

Apesar dessa limitação, a avaliação da proliferação das células mamárias e a densidade mamográfica são consideradas bons marcadores substitutos para o câncer de mama, pois ambos estão aumentados com diferentes tipos de TH [11,16-20]. Os aumentos são dose-dependentes [19,21] e mais fortes com a terapia combinada de estrogênio / progestogênio em comparação à terapia apenas com estrogênio [20].

Existe uma lógica razoável para testar DRSP versus NETA porque, farmacologicamente, ambos os progestágenos sintéticos são muito diferentes: o DRSP, ao contrário do NETA, não possui atividade estrogênica ou glicocorticóide e ainda bloqueia o receptor de androgênio; NETA tem propriedades androgênicas. Além disso, o DRSP é o único progestogênio usado na TH (e contracepção) com significativa atividade anti-aldosterona, o que pode explicar porque, no presente estudo, a pressão arterial sistólica diminuiu em mulheres tratadas com a combinação E2 / DRSP, em oposição às tratadas com a combinação E2 / NETA. A DRSP aumenta a eliminação de sódio / água, com um efeito positivo no sistema arterial, mas, ao mesmo tempo, um efeito negativo no sistema venoso devido ao aumento do risco de trombose venosa.

Os resultados deste e de outros estudos mostram que é muito difícil prever o efeito na mama com base em sua estrutura química.

A ocorrência de risco de câncer de mama durante o uso de diferentes tipos de progestágenos é certamente uma das questões mais importantes da TH no climatério [2,22]. A única resposta que pode ser dada pelos estudos clínicos, já que mesmo os "melhores" indicadores indiretos são apenas marcadores "substitutos" é que pode haver um risco. Como exemplo, devemos lembrar o erro cometido com a tibolona, para o qual foi relatado menos ou mesmo nenhum efeito na densidade mamográfica e / ou potência proliferativa; vários autores sugeriram que, com a tibolona, havia menos ou mesmo nenhum risco aumentado de câncer de mama. A alegação era de que a tibolona funciona como uma molécula "seletiva de tecido", ou seja, não age sobre as principais enzimas da mama [23-26]. Os resultados do estudo LIBERATE foram opostos: após testar 3098 pacientes com câncer de mama em um estudo prospectivo randomizado, controlado por placebo, após um acompanhamento médio de 3,1 anos, foi observado um aumento significativo de 44% na recorrência [27]! Mesmo com a limitação de que este estudo não investigou o risco primário de câncer de mama, mas foi realizado em mulheres após o câncer de mama, os autores do presente estudo de Hirschberg et al [1] são cuidadosos ao tirar conclusões definitivas.

Referencias

1. Hirschberg AL, Tani E, Brismar K, Lundström E. Effects of drospirenone and norethisterone acetate combined with estradiol on mammographic density and proliferation of breast epithelial cells—A prospective randomized trial. *Maturitas* 2019; 126: 18-24.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31239112>

2. Ruan X, Mueck AO. The choice of progestogen for HRT in menopausal women: breast cancer risk is a major issue. *Horm Mol Biol Clin Investig* Aug 18;37(1), 2018.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30120909>

3. Stahlberg C, Pederson AT, Lynge E, Ottesen B, Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: the role of progestins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 335–344.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716318>

4. Kiran H, Tok A, Yüksel M, Arikan DC, Ekerbicer HC. Estradiol plus drospirenone therapy increases mammographic breast density in perimenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159: 384-387.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21978944>

5. Ruan X, Neubauer H, Yang Y, Schneck H, Schultz S, Fehm T, Cahill MA, Seeger H, Mueck AO. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climacteric* 2012; 15: 467-472.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22335423>

6. Stanczyk FZ. Editorial. Can the increase in breast cancer observed in the estrogen plus progestin arm of the Women's Health Initiative trial be explained by progesterone receptor membrane component 1? *Menopause* 2011; 18: 833-834.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21785374>



7. Ruan X, Gu M, Cai G, Zhao Y, Wang L, Li X, Mueck AO.. Progesterone and PGRMC1-dependent breast cancer tumor growth: An in-vitro and xenograft study. *Maturitas* 2019; 123: 1-8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31027671>
8. Zhao Y, Ruan X, Wang H, Li X, Gu M, Wang L, Li Y, Seeger H, Mueck AO. The presence of membrane-bound progesterone receptor induces growth of breast cancer with norethisterone but not with progesterone: a xenograft model. *Maturitas* 2017; 102: 26-33.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28610679>
9. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227–236.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229950>
10. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, Giles GG, Tritchler D, Chiarelli A, Yaffe MJ, Hopper JL. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 886-894. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239257>
11. Byrne C, Ursin G, Martin CF, Peck JD, Cole EB, Zeng D, Kim E, Yaffe MD, Boyd NF, Heiss G, McTiernan A, Chlebowski RT, Lane DS, Manson JE, Wactawski-Wende J, Pisano ED. Mammographic density change with estrogen and progestin therapy and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109 (9) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376149>
12. Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 7415–7421. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2174724>
13. Dietel M, Lewis MA, Shapiro S. Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT. *Hum Reprod* 2005; 20: 2052–2060. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15932918>
14. Lewis-Wambi JS, Craig Jordan V. Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit? *Breast Cancer Res* 2009; 1: 206–209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1951995>
15. Mueck AO, Seeger H, Shapiro S. Risk of breast cancer during hormone replacement therapy: mechanisms. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2010; 3: 329–439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25961205>
16. Lundström E, Söderqvist G, Svane G, Azavedo E, Olovsson M, Skoog L, von Schoultz E, von Schoultz B. Digitized assessment of mammographic breast density in patients who received lowdose intrauterine levonorgestrel in continuous combination with oral estradiol valerate; a pilot study. *Fertil Steril* 2006; 85: 989–995. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16580385>
17. Conner P. Breast response to menopausal therapy - aspects on proliferation, apoptosis and mammographic density. *Ann Med* 2007; 39: 28–41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17364449>
18. Lundström E, Hirschberg AL, Söderqvist G. Digitized assessment of mammographic breast density—effects of continuous combined hormone therapy, tibolone and black cohosh compared to placebo. *Maturitas* 2011; 70: 361–364. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21958943>
19. Junkermann H, von Holst T, Lang E, Rakov V. Influence of different HRT regimens on mammographic density. *Maturitas* 2005; 50: 105–110. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15653007>



20. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Söderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during HRT – effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency oestrogen regimens, *Climacteric* 2001; 4: 42–48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379377>