

# **RUOLO DEI SERM IN MENOPAUSA**

**Professor Alberto Bacchi Modena**

**Dipartimento di Scienze Ginecologiche,  
Ostetriche e di Neonatologia**

**Università di Parma**

**Bologna, 16 maggio 2009**

<b>SERM'S</b>	<b>Estrogen Agonistic Antagonistic Drugs</b>
<b>BCPT</b>	<b>Breast Cancer Prevention Trial</b>
<b>CORE</b>	<b>Continuing Outcomes Relevant To Evista</b>
<b>MORE</b>	<b>Multiple Raloxifene Evaluation Trial</b>
<b>RUTH</b>	<b>Raloxifene for Hearth Trial</b>
<b>STAR</b>	<b>Study of Tamoxifene and Raloxifene Trial</b>
<b>TSEC</b>	<b>Tissue Selective Estrogen Complex</b>

## IL SERM IDEALE

1. **Antagonista estrogenico sulla mammella; ↓ rischio cancro mammella**
2. **Nessuna attività sull'endometrio**
3. **Protezione dell'osso e ↓ rischio di frattura**
4. **Miglior profilo a livello cardiovascolare e SNC rispetto agli attuali SERM'S**
5. **Migliore Biodisponibilità**

**Diversi anni fa, quando si cominciò a studiare molecole che potessero legarsi ai recettori estrogenici al fine di prevenire e di trattare l'osteoporosi riducendo nello stesso tempo il rischio e l'incidenza di alcuni tumori ginecologici, sembrava impossibile che una sola molecola fosse in grado di soddisfare le aspettative**

**Nello stesso tempo venne chiarito il fenomeno che i recettori estrogenici non funzionano nello stesso modo in tutte le cellule**

## **TEORIA RECETTORIALE CLASSICA**

**ON-OFF**

**Secondo questa teoria, gli agonisti recettoriali funzionano come interruttori molecolari in grado di trasformare i recettori estrogenici dalla forma INATTIVA alla forma ATTIVA**

## **TEORIA RECETTORIALE CLASSICA**

### **ON-OFF**

**Sempre secondo questa teoria, gli ANTI-ESTROGENI agiscono impedendo il legame dell'agonista al recettore mantenendo quindi il recettore in uno stato di inattività**

## **IL PARADOSSO TAMOXIFENE**

**Il TAMOXIFENE, ad esempio, è in grado di bloccare l'attività degli estrogeni a livello delle cellule neoplastiche della mammella ma, nello stesso tempo, di comportarsi come un agonista a livello dell'osso e dell'utero.**

**Queste osservazioni erano in disaccordo con la teoria recettoriale classica e confermavano che questa ed altre molecole erano in grado di modificare i recettori estrogenici in modo tale da poter essere riconosciuti diversamente in differenti tipi cellulari**

**Negli ultimi 10 anni, due importanti scoperte ci hanno aiutato a comprendere le basi molecolari dell'attività dei SERM'S.**

**La prima è che i REs non esistono unicamente in una forma ON/OFF, ma piuttosto che la conformazione dei recettori in presenza di molecole differenti non è identica**

**La seconda scoperta è stata la identificazione dei COFATTORI, proteine necessarie per il segnale recettoriale, ma la cui interazione con il recettore viene influenzata dalla conformazione del recettore.**

**Queste proteine – definite come COATTIVATORI o COREPRESSORI – si legano al complesso molecola-recettore ed aumentano o riducono la trascrizione recettore mediata a livello dei geni bersaglio**

**E' ormai noto che molecole differenti sono in grado di indurre singole modificazioni strutturali dei REs e che ciò provoca differenti reclutamenti di COATTIVATORI e di COREPRESSORI provocando quindi differenti risposte biologiche.**

**Molecole diverse che agiscono per mezzo dello stesso recettore possono indurre effetti biologici unici**

## Biological Activities of ER Ligands in Selected Target Tissues

	Bone	Breast	Cardiovasculature	Uterus
Estrogen	+++	+++	+++	+++
ICI 182780	-	-	-	-
Tamoxifen	+	-	+/-	+
Raloxifene	+	-	+/-	-
Lasofloxifene	++	-	+	+

"+" , agonist activity; "-", antagonist activity; ER, estrogen receptor.

Julie M. Hall, PhD, and Donald P. McDonnell, PhD

Menopausal Medicine

VOLUME 16, NUMBER 1—MARCH 2008

**E' quindi probabile che, una volta che il RE si leghi ad un SERM, sia in grado di interagire sia con i COATTIVATORI che con i COREPRESSORI.**

**Le modificazioni della conformazione recettoriale indotta da differenti molecole e la relativa espressione di coattivatori o corepressori funzionalmente differenti in differenti cellule bersaglio sono sufficienti a spiegare l'attività AGONISTA / ANTAGONISTA tessuto specifica dei SERM'S**

## TAMOXIFENE

**Appartiene alla prima generazione dei SERM'S ed è entrato nell'uso clinico da ormai quasi 40 anni. Oltre ad esercitare un'attività protettrice sull'osso, il tamoxifene provoca una diminuzione del LDL-C e antagonizza la crescita mammaria indotta dall'estradiolo**

## TAMOXIFENE

**Per questo il tamoxifene viene usato come terapia endocrina standard sia neoadiuvante che adiuvante postchirurgica nelle neoplasie della mammella RE+ e come farmaco di prima linea per il trattamento in pre e postmenopausa nei casi di neoplasie della mammella RE+ in stadio avanzato (IV stadio)**

## TAMOXIFENE

**Il Tamoxifene si è inoltre dimostrato efficace nella chemioprevenzione. Nel Breast Cancer Prevention Trial (BCPT) che ha coinvolto 13.388 donne in pre e postmenopausa, l'impiego di Tamoxifene ha portato ad una riduzione del 50% del rischio di cancro della mammella sia in situ che invasivo**

**Nat. Rev.Canc. 2007; 7: 46-53**

**J. Surg. Oncol. 2007; 95:4-5**

## TAMOXIFENE

**Anche se il Tamoxifene è sicuro e ben tollerato, non è sicuramente un farmaco da prendere in considerazione per il trattamento delle donne in menopausa per 2 motivi:**

- 1. Provoca comparsa di vampate di calore in circa il 40% delle donne**

**JAMA 2006; 295 : 2742-2751**

# TAMOXIFENE

**2. Il Tamoxifene è dotato di una attività agonista recettoriale a livello endometriale con un conseguente aumento del rischio di cancro dell'endometrio da 2 a 7,5 volte.**

**J. Nat. Canc. Inst. 1994; 86: 527-537**

**Gynecol. Oncol. 2004; 94: 256-266**

**Int. J. Gynecol. Obstet. 1996; 53:197-199**

**Semin. Oncol. 2001; 28: 260-273**

# TAMOXIFENE

**Il Tamoxifene è inoltre associato ad un' aumentata incidenza degli eventi tromboembolici venosi e di stroke**

**J. Clin. Oncol. 1991; 9: 286-294**

**J. Nat. Canc. Inst. 1998; 90: 1371-1388**

**Arch. Int. Med. 1991; 151: 1842-1847**

**Lancet 2000; 355: 848-849**

## **SERM'S di II° GENERAZIONE**

**La seconda generazione di SERM'S venne sviluppata con l'obiettivo di ottenere molecole che non avessero l'effetto uterotropico del Tamoxifene.**



**Il RALOXIFENE è sicuramente il più conosciuto e meglio caratterizzato. Funziona come agonista a livello dell'osso e cardiovascolare e come antagonista puro a livello della mammella e dell'utero**

## **RALOXIFENE**

**Studi sul meccanismo d'azione del Raloxifene hanno dimostrato che è in grado di provocare una conformazione particolare del recettore estrogenico che utilizza complessi cofattoriali differenti da quelli indotti dal Tamoxifene e da altre molecole**

## **RALOXIFENE**

**Nelle donne in postmenopausa con BMD normale o basso il trattamento con 60mg / die provoca un aumento del BMD a livello lombare del 2.4% rispetto al placebo**

**New Engl. J. Med. 1997; 337: 1641-1647**

**Il MORE TRIAL ha evidenziato che il trattamento con il Raloxifene a 60-120mg/die per 3 anni riduce il rischio di fratture vertebrali rispettivamente del 30 e del 50% nelle donne in menopausa con osteoporosi**

**JAMA 1999; 282: 637-645**

## **RALOXIFENE**

**Benchè il Raloxifene si sia rivelato efficace nel ridurre le fratture vertebrali, non ha mostrato effetti significativi sui rischi globali di fratture non vertebrali**

**JAMA 1999; 282: 637-645**

**J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 3609-3617**

**Sempre nello studio MORE si è registrato un piccolo ma significativo aumento dello spessore endometriale (+ 0.001mm) rispetto al placebo (- 0.27mm) dopo 3 anni di trattamento. Non si è verificato nessun aumento del rischio di cancro dell'endometrio**

**JAMA 1999; 281: 2189-2197**

## **RALOXIFENE**

**Gli eventi tromboembolici venosi si sono verificati nell'1% delle donne trattate con Raloxifene contro lo 0.3% delle donne trattate con placebo ( R.R. 3.195% C.I. 1.5-6.2)**

**Dati derivanti dal RUTH hanno evidenziato che l'incidenza globale di stroke non era differente nelle donne trattate con Raloxifene rispetto a quelle trattate con placebo, tuttavia la mortalità per stroke era più frequente nel gruppo con Raloxifene**

## **RALOXIFENE**

**Lo studio MORE ha inoltre messo in evidenza che le donne trattate con Raloxifene avevano una riduzione del rischio di tutti i cancri della mammella RE+ del 90% e dei cancri invasivi del 72%**

**JAMA 1999; 281: 2189-2197**

**In conseguenza di questi dati il National Cancer Institute sponsorizzò lo STAR TRIAL dove sono stati direttamente paragonati gli effetti del Tamoxifene e del Raloxifene in donne in post-menopausa con elevato rischio di cancro della mammella. I risultati positivi di questo trial hanno indotto recentemente la FDA a raccomandare l'approvazione dell'indicazione per la chemioprevenzione del Ca della mammella nelle donne ad alto rischio.**

## TAMOXIFENE vs RALOXIFENE

**E' interessante ricordare che lo STAR ha inoltre evidenziato che Tamoxifene e Raloxifene non si comportano nello stesso modo rispetto alla prevenzione del CA della mammella.**

**Entrambi riducono del 50% il rischio di CA invasivo.**

**Il Tamoxifene riduce però anche l'incidenza di carcinoma lobulare in situ e di carcinoma duttale in situ del 50%.**

## TAMOXIFENE vs RALOXIFENE

**Per quanto riguarda il cancro dell'endometrio, le pazienti trattate con Raloxifene avevano un 36% meno di CA dell'endometrio rispetto a quelle trattate con Tamoxifene.**

## **SERM'S di III° GENERAZIONE**

### **BAZEDOXIFENE**

**Recentemente approvato dalla FDA dovrebbe essere presto commercializzato. Sembra essere più efficace del Raloxifene nel ridurre il rischio di fratture non vertebrali**

**J. Bone Miner. Res. 2008;23:1923-1934**

**Non presenta differenze significative a livello dell'endometrio, mammella e apparato cardiovascolare rispetto al Raloxifene**

**Fertil. Steril. 2007; 88 (Suppl 1): s241-242**

**Menopause 2007; 14: 1091**

## **SERM'S di III° GENERAZIONE**

### **LASOFOXIFENE**

**Non ancora approvato dalla FDA.**

**Attività sovrapponibile al Raloxifene sull'osso.**

**Sembra agire positivamente sul disagio durante i rapporti sessuali.**

**Sembra aumentare significativamente lo spessore endometriale senza  
tuttavia aumentare il rischio di iperplasia endometriale o di cancro  
dell'endometrio**

**Menopause 2006; 13: 377-386; Menopause 2005;12:238**

**Menopause 2004; 11: 670; Menopause 2004; 11:669**

**CORAL TRIAL Aprile 24 2008**

**PEARL TRIAL Maggio 14 2008**

## **SERM'S di III° GENERAZIONE**

### **APRELA (TSEC)**

**E' una associazione di un SERM (Bazedoxifene) con estrogeni coniugati nel tentativo di ottenere un profilo clinico più favorevole.**

## **SERM'S di III° GENERAZIONE**

### **PROTEZIONE ENDOMETRIALE**

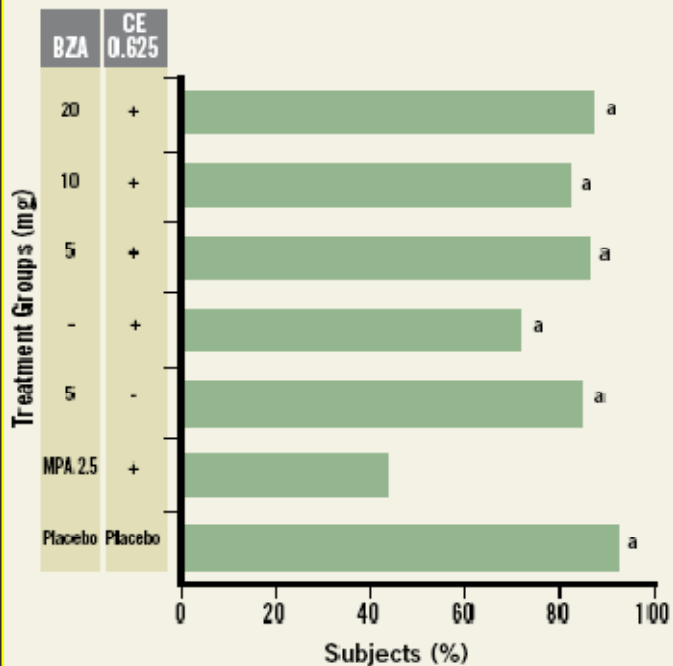
**Alla dose di 20mg il Bazedoxifene era in grado di inibire quasi completamente l'aumento dello spessore endometriale indotto dagli estrogeni coniugati (0.3mg).**

# SERM'S di III° GENERAZIONE

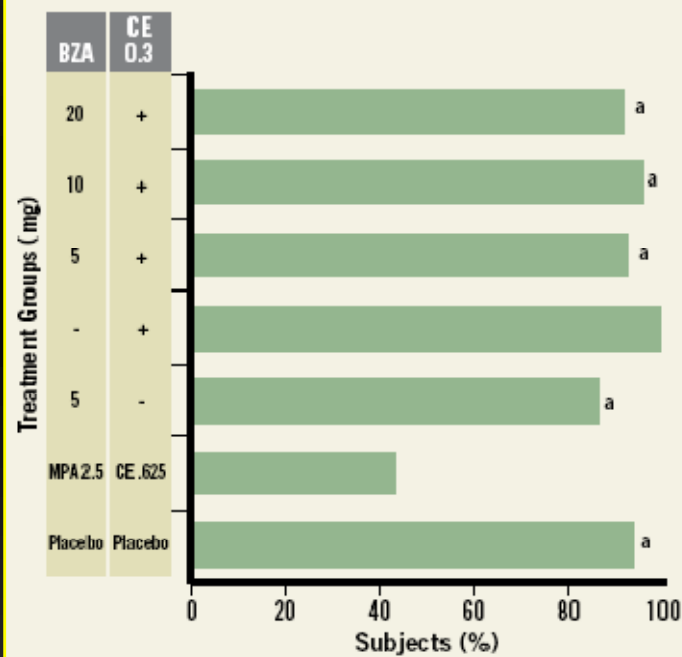
## AMENORREA

### Incidence of Amenorrhea

A. Bazedoxifene with CE, 0.625 mg



B. Bazedoxifene with CE, 0.3 mg



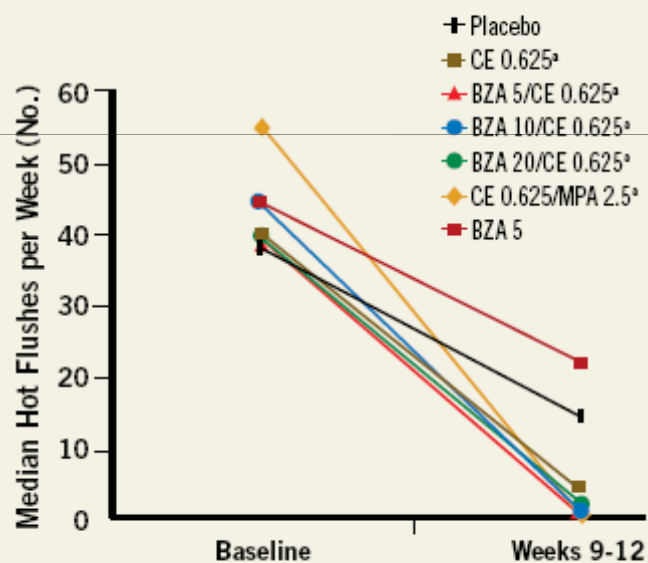
<sup>a</sup> $P < .05$  vs CE/MPA

# SERM'S di III° GENERAZIONE

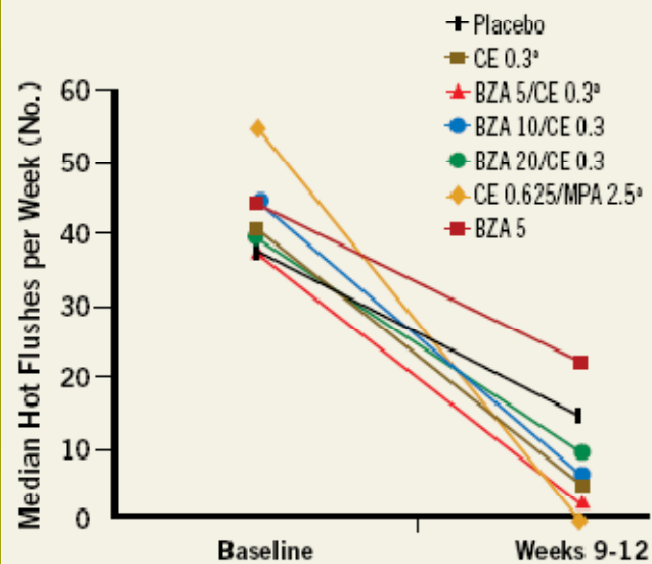
## VAMPATE DI CALORE

### Incidence of Hot Flashes

A. Bazedoxifene with CE, 0.625 mg



B. Bazedoxifene with CE, 0.3 mg



<sup>a</sup>P < .05 vs placebo at weeks 9-12.

## **SERM'S di III° GENERAZIONE**

### **PROTEZIONE DELL'OSSO**

**Non sono disponibili dati sul rischio di fratture, tuttavia questa associazione si è rivelata in grado di ridurre significativamente i markers di rimodellamento osseo sia ematici che urinari.**

**Non sono disponibili dati sul cancro della mammella.**

**L'associazione di Raloxifene + Estradiolo si è rivelata non in grado di fornire una valida protezione endometriale.**

**Menopause 2007; 14: 510-517**