

Tocoginecologia/Mastologia

Evidências da ação dos bisfosfonatos na prevenção do câncer de mama

VILMAR MARQUES DE OLIVEIRA¹, JOSÉ MENDES ALDRIGHI², FÁBIO BAGNOLI³¹ Professor-Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Chefe da Clínica de Mastologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP² Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Chefe da Clínica de Endocrinologia Ginecológica e Climatério da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP³ Médico-Assistente da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; Médico-Assistente da Clínica de Mastologia da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP**Correspondência para:** Vilmar Marques de Oliveira - Rua Américo Alves Pereira Filho, 194, apt.32 - Real Parque - São Paulo-SP - CEP: 05688-000

Chlebowski *et al.*¹ apresentaram os resultados do *Women's Health Initiative (WHI)* referentes ao risco do câncer de mama nas usuárias de bisfosfonatos. Assim, em estudo do tipo observacional que envolveu 154.768 participantes, sendo 2.816 usuárias de bisfosfonatos orais (90% alendronato e 10% etidronato) constataram que, após 7,8 anos de seguimento, a incidência do câncer de mama invasivo foi menor nas usuárias de bisfosfonatos (*hazard ratio [HR]*, 0,68; 95% IC, 0,52-0,88; $P < 0,01$). Ao se fazer a análise segmentada dos dados, foi observado que a ação do fármaco ocorreu tanto nas portadoras de câncer de mama receptor de estrogênio (RE) positivo, em que a redução da incidência alcançou uma HR de 0,70 (95% IC, 0,52-0,94; $P < 0,02$), como nas com RE-negativo, apesar de nessas últimas os resultados não atingirem significância estatística, possivelmente em decorrência do baixo número de mulheres nesse grupo (HR, 0,66, 95% IC, 0,31-1,39; $P < 0,27$). Gad Rennert *et al.*², por sua vez, constataram que o uso dos bisfosfonatos, por pelo menos um ano antes do diagnóstico de câncer de mama, associou-se à diminuição significativa do risco de câncer de mama (*Odds Ratio [OR]*, 0,61; 95% IC, 0,50-0,76), resultado que permaneceu significativo após ajuste para variáveis, como idade, ingestão de frutas, consumo de vegetais, atividade esportiva, história familiar de câncer de mama, grupo étnico, índice de massa corpórea, uso de suplementos de cálcio/terapia de reposição hormonal, número de gestações, aleitamento materno e idade da primeira gravidez (OR, 0,72; 95% IC, 0,57-0,90), além de os tumores notados nas usuárias de bisfosfonatos terem sido mais frequentemente RE-positivos e normalmente bem diferenciados.

COMENTÁRIOS

Os bisfosfonatos costumam ser utilizados não só para a prevenção e o tratamento da osteopenia e osteoporose, mas também para reduzir fraturas relacionadas às metástases ósseas. Ademais, estudos em usuárias de bisfosfonatos orais e endovenosos também demonstraram a possibilidade de reduzir a recorrência local/regional de tumores de mama³.

Estudos de adjuvância avaliaram a influência do clodronato na recorrência do câncer de mama e naquele de maior casuística, placebo-controlado e randomizado. As usuárias de 1.600 mg/dia do referido fármaco apresentaram significativa redução das metástases ósseas e maior sobrevida global⁴.

Gnant *et al.*⁵, por sua vez, mostraram que a associação do ácido zoledrônico à terapia endócrina em pacientes com câncer de mama RE-positivos na pré-menopausa determinou maior sobrevida livre de doença quando comparado ao grupo que não fez uso daquela associação. Ademais, notaram que no grupo de 899 usuárias de ácido zoledrônico ocorreram seis casos de câncer de mama contralateral, contra dez casos nas 904 não usuárias; dessa forma, fizeram a suposição que esse fármaco pode apresentar propriedade quimiopreventiva, pois propiciou queda na incidência do câncer de mama contralateral e não, simplesmente, a supressão de metástases.

Na análise conjunta dos estudos ZFAST (*Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial*) e ZOFAST (*Zoledronic Acid in the Prevention of Cancer Treatment-Induced Bone Loss in Postmenopausal Women Receiving Letrozole as Adjuvant Therapy for Early Breast Cancer*) foi constatada redução de 35% na recorrência da doença ($p=0,4$)⁶ nas portadoras de câncer de mama após a menopausa que receberam 4 mg de ácido zoledrônico endovenoso a cada seis meses, enquanto no estudo AZURE (*Adjuvant Zoledronic acid to reduce Recurrence*) o uso do ácido zoledrônico na neoadjuvância dobrou a taxa de remissão completa da doença⁷. Esses resultados sugerem que o mecanismo envolvido pode ser inibitório direto contra o câncer de mama.

Corroborando com os estudos de Chlebowski *et al.*¹ e Gad Rennert *et al.*², Newcomb *et al.*⁸, da Universidade de Winsconsin, observaram, por meio de estudo caso-controle com seguimento de três anos, com 2.936 pacientes com câncer de mama e 2.975 pacientes sem a doença, que o uso de bisfosfonato mostrou-se fator redutor de risco da doença nas pacientes não obesas com HR de 0,67 (95% IC, 0,51-0,89, $p=0,01$).

Estudos *in vivo* utilizando modelos animais com doença óssea induzida pelo câncer de mama têm demonstrado que os bisfosfonatos exercem efeitos antitumorais por meio da inibição da osteólise e redução da doença óssea. Além do mais, estudos pré-clínicos têm demonstrado efeito sinérgico antitumoral entre agentes quimioterápicos comumente usados no tratamento do câncer de mama e bisfosfonatos¹⁰.

Os mecanismos pelos quais os bisfosfonatos podem reduzir a incidência do câncer de mama ainda não estão definidos. Postula-se, com base em estudos pré-clínicos, que esse fármaco pode atuar sobre a angiogênese por meio da diminuição de VEGF, induzindo a apoptose, além de reduzir a proliferação e impedir a invasão da matrix extracelular⁹. Esses mecanismos diferem daqueles envolvidos na ação dos moduladores seletivos de receptor de estrogênio (SERMs), nos quais a proteção ocorre exclusivamente nos cânceres de mama RE-positivos,¹¹ enquanto com os bisfosfonatos, a proteção estende-se aos casos de cânceres RE-negativos, que correspondem a 30% dos cânceres mamários.

Apesar de esses dados justificarem uma possível ação quimiopreventiva dos bisfosfonatos em relação ao câncer de mama, ainda é muito prematuro disponibilizá-lo para sua prevenção e, por isso, são necessários estudos randomizados para testar sua real eficácia para uso clínico.

REFERÊNCIAS

1. Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA, Anderson G, Rodabough RJ, McTiernan A *et al.* Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3582-90.
2. Rennert G, Pinchev M, Rennert HS. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(22):3577-81.
3. Brufsky A, Bundred A, Coleman R, Lambert-Falls R, Mena R, Hadji P *et al.* Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 2008; 13:503-514.
4. Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, Tidy A *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20:3219-224.
5. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pösslberger S, Menzel C *et al.* Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360:679-691.
6. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, Llombart-Cussac A, Davidson N, Neven P *et al.* Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol.* 2010; 21:2188-94.
7. Coleman RE, Winter MC, Cameron D, Bell R, Dodwell D, Keane MM *et al.* The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response: exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer. *Br J Cancer.* 2010; 102(7):1099-105.
8. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Bisphosphonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk. *Br J Cancer.* 2010; 102:799-802.
9. Lipton A. Emerging role of bisphosphonates in the clinic-antitumor activity and prevention of metastasis to bone. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34(Suppl 1):S25-S30.
10. Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the anti-tumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34:453-75.
11. Oliveira VM, Aldrighi JM, Rinaldi JF. Quimioprevenção do câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras.* 2006; 52:453-9.