



## Raloxifene nella prevenzione primaria del cancro mammario

Data 14 luglio 2006  
Categoria oncologia

Il raloxifene non è più efficace del tamoxifene nella prevenzione del cancro mammario ma produce meno eventi trombotici: i risultati dello studio STAR.

I risultati dello studio STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) mostrano che raloxifene e tamoxifene sono ugualmente efficaci nel ridurre lo sviluppo di cancro mammario invasivo in donne ad alto rischio ma il raloxifene ha un profilo di rischio più accettabile.

Lo studio, durato 5 anni, ha arruolato 19.747 donne in post-menopausa ad aumentato rischio di cancro mammario (età media 58,5 anni), randomizzandole a tamoxifene (20 mg/die) oppure raloxifene (60 mg/die). Il rischio stimato di cancro mammario a 5 anni era mediamente del 4,03%.

L'end-point primario era lo sviluppo di cancro mammario invasivo; end-point secondari erano il cancro uterino, il tumore mammario non invasivo, le fratture ossee, gli eventi tromboembolici, lo stroke, la cardiopatia ischemica, la mortalità totale.

Dopo un follow-up medio di 3,9 anni si ebbe lo sviluppo di cancro mammario invasivo in 168 pazienti del gruppo raloxifene e in 163 del gruppo tamoxifene (RR 1,02; IC95% 0,82-1,28). I casi di cancro mammario non invasivo furono maggiori nel gruppo raloxifene (80 vs 57; RR 1,40; IC95% 0,98-2,0) mentre nello stesso gruppo i tumori uterini risultarono minori (23 vs 36; RR 0,62; IC 95% 0,35-1,08).

Altri eventi avversi (per esempio altri tipi di tumore, cardiopatia ischemica e stroke, fratture osteoporotiche) furono simili tra i due gruppi salvo gli eventi tromboembolici che furono meno frequenti nel gruppo raloxifene (100 vs 141; RR 0,70; IC95% 0,54-0,91).

Nel gruppo raloxifene si ebbe anche un minor numero di cataratte (RR 0,79; IC95% 0,68-0,92) e di interventi per cataratta (RR 0,82; IC95% 0,68-0,99). Non ci fu nessuna differenza tra i due bracci per quanto riguarda la mortalità totale (101 nel gruppo tamoxifene e 96 nel gruppo raloxifene).

Gli autori concludono che i due farmaci sono ugualmente efficaci nel ridurre il rischio di cancro mammario invasivo ma il raloxifene produce meno eventi tromboembolici e meno cataratte.

In un report pubblicato a parte è stata valutata la qualità di vita delle donne randomizzate ai due trattamenti e non è stata trovata alcuna differenza statisticamente significativa anche se le donne che assumevano tamoxifene riferivano una miglior funzione sessuale. Le donne randomizzate a tamoxifene riferivano più problemi di tipo ginecologico, sintomi vasomotori, crampi alle gambe e problemi di controllo vescicale mentre quelle randomizzate a raloxifene riportavano più spesso problemi di tipo muscoloscheletrico, dispaurenia, aumento del peso corporeo.

Fonte:

1. Vogel VG 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 Jun 21; 295:2727-2741

2. Land SR et al. Patient-Reported Symptoms and Quality of Life During Treatment With Tamoxifen or Raloxifene for Breast Cancer

Prevention. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial . JAMA 2006 Jun 21; 295: 2742-2751

Commento di Renato Rossi

Il tamoxifene è un modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni (SERM) approvato per la prevenzione secondaria in donne già operate di cancro mammario ormono-sensibile e per la prevenzione primaria in donne ad alto rischio.

Il raloxifene è un SERM di seconda generazione fino a questo momento approvato per il trattamento dell'osteoporosi.

Secondo le valutazioni della United States Preventive Services Task Force la chemoprevenzione primaria va presa in considerazione nelle donne che hanno un rischio stimato di cancro mammario a 5 anni  $\geq 1,66\%$ . Il calcolo viene effettuato tramite un software (reperibile al sito:

<http://cancer.gov/bcrisktool/> che sfrutta il modello di Gail e tiene conto di alcune variabili (razza, età, familiarità per cancro mammario, età delle prime mestruazioni e del parto, precedenti di biopsia mammaria). È noto infatti che i maggiori fattori di rischio sono la familiarità per tumore mammario, il menarca precoce, l'aver avuto figli in tarda età o l'essere nullipare o ancora aver avuto una precedente biopsia mammaria, ancorché negativa.

Nello studio più esteso con tamoxifene vs placebo, in cui erano state arruolate più di 13.000 donne a rischio, il farmaco produsse una riduzione significativa del rischio relativo del 49%, mentre due studi europei con casistica meno numerosa non avevano mostrato nessun beneficio (forse a causa della breve durata o della casistica limitata).

Finora per il raloxifene erano disponibili solo i risultati dello studio MORE (donne in post-menopausa con osteoporosi): si



ottenne una

riduzione del rischio per cancro mammario invasivo del 76% ma si trattava di risultati da valutare con cautela perché lo sviluppo di tumore mammario non era previsto come end-point principale essendo lo studio concepito per valutare l'efficacia del farmaco sulle fratture.

Ora i risultati dello studio STAR suggeriscono che i due farmaci sono egualmente efficaci nella prevenzione del cancro mammario in donne ad alto rischio, ma il raloxifene risulta meglio tollerato. Se è vero che il numero di eventi avversi e la qualità di vita non sono sostanzialmente differenti tra i due farmaci, con il raloxifene si verificano meno eventi tromboembolici e meno cataratte. Vi è da dire però che si tratta in entrambi i casi di end-point secondari che, come è noto, vanno valutati con prudenza perché la differenza trovata potrebbe essere significativa solo in via apparente in quanto il potere statistico dello studio viene tutto consumato nella valutazione dell'end-point primario. A questo proposito vi è da notare che nell'abstract dello studio non viene fatta la distinzione tra end-point primari e secondari rendendo di fatto necessario leggere il "full text". Un "piccolo difetto" che francamente non ci si aspetterebbe da una rivista prestigiosa come JAMA, se è vero che l'abstract dovrebbe comunque dare tutte le informazioni necessarie alla corretta interpretazione dello

studio. Anche la modalità con cui è stata eseguita l'analisi (secondo intenzione a trattare) non è specificata nell'abstract ma solo nel full text, un altro piccolo neo a cui, a mio modo di vedere, gli autori si dovrebbero abituare a porre rimedio.

Un editorialista fa notare che il raloxifene non è superiore al tamoxifene ma "forse" potrebbe essere più accettabile, anche se, per esempio, non sappiamo (a causa del follow-up troppo breve) se il maggior numero di tumori mammari non invasivi riscontrato nel gruppo raloxifene, ancorché non significativo, si traduca in un maggior numero di successi cancri invasivi.

Sfortunatamente i due farmaci hanno degli effetti collaterali, alcuni dei quali sono potenzialmente gravi. Controindicazioni al loro uso sono: storia di trombosi, ipertensione o diabete. Quindi la decisione se intraprendere o meno la terapia preventiva dovrebbe essere presa di comune accordo tra donna e medico dopo aver discusso rischi, benefici e incertezze. Per esempio la durata della chemoprevenzione non è nota e non si sa con sicurezza se essa possa salvare delle vite. È importante che il medico sconsigli la prevenzione primaria nelle donne a basso- medio rischio e discuta l'opportunità di iniziare la terapia (quindi non la raccomandi tout-court) con le donne a rischio elevato.

A questo proposito va considerato che furono invitate a partecipare allo studio STAR almeno 80.000 donne ma circa 4 su 5 declinarono l'invito, probabilmente perché spaventate dai rischi del trattamento o forse perché non convinte della necessità di attuare una chemoprevenzione. Inoltre molte donne arruolate sospesero il trattamento entro 3 anni, verosimilmente a causa degli effetti collaterali: al momento dell'analisi dei dati seguiva ancora il protocollo dello studio il 68,3% del gruppo tamoxifene e il 71,5% del gruppo raloxifene. Però le donne perse la follow-up sono state meno del previsto: 532 nel gruppo raloxifene e 605 nel gruppo tamoxifene.

## Bibliografia

1. Ann Inter Med 2002 Jul 2; 137: 52-54, 56-58, 59-69