El raloxifeno es tan efectivo como el tamoxifeno en la reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama, con similares reportes de los pacientes de salud y bienestar. El estudio NSABP STAR

For the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). 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; 295: 2727-2741.

VOGEL VG, COSTANTINO JP, WICKERHAM DL, ET AL.

El tamoxifeno se usa para prevención del cáncer de mama, y en las mujeres que lo toman para osteoporosis, también se ha observado que tienden a reducir el riesgo de la enfermedad. El proyecto National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) fue un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, fase III de prevención, diseñado para comparar los efectos y seguridad del raloxifeno y tamoxifeno sobre el riesgo de desarrollar cáncer invasivo de mama en mujeres posmenopáusicas en alto riesgo, como también otros resultados de la enfermedad. Se hipotetizó que el raloxifeno podría tener un mejor perfil de seguridad con relación al cáncer uterino como también de síntomas. Así pues, los investigadores compararon la calidad de vida y síntomas reportados por las pacientes de las dos drogas, como un objetivo secundario. Los resultados se publicaron en JAMA en dos artículos y sus resúmenes están más adelante.

El estudio STAR se hizo en 200 centros en los EUA e incluyó 19.747 mujeres posmenopáusicas (edad promedio, 58.5 años) que tenían un riesgo aumentado de cáncer de mama (riesgo promedio, 4.03% basado en la escala de Gail). Las pacientes se ingresaron comenzando en julio de 1999 y fueron seguidas por promedio de 4.6 años (promedio 1.2-6.5 años). La dosis de tamoxifeno fue de 20 mg/día y de raloxifeno de 60 mg/día por cinco años. Los datos se cortaron para reporte de datos en Diciembre 31 del 2005.

Nivel de Evidencia: I

El raloxifeno reduce el riesgo de cáncer invasivo de mama tan efectivamente como el tamoxifeno (encontró el estudio), y también ofrece menores riesgos de eventos tromboembólicos y cataratas. El raloxifeno produce un mayor riesgo de cáncer no invasivo de mama, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El principal objetivo medido fue la incidencia de cáncer invasivo de mama, cáncer uterino, cáncer no invasivo de mama, fracturas óseas y eventos tromboembólicos.

Hubo 327 cánceres invasivos de mama en total: 163 en el grupo de tamoxifeno y 168 en el grupo de raloxifeno (4.30 frente a 4.41 por 1000; RR, 1.02; IC 95%, 0.82-1.28). Hubo menos cánceres no invasivos en el grupo de tamoxifeno que en el de raloxifeno (57 vs. 80 casos; 151 vs. 2.11 por 1000; RR 1.40; IC 95% 0.98-2.00), pero la diferencia no fue significante. Hubo más casos de cáncer uterino en el grupo de tamoxifeno comparado con el de raloxifeno (36 vs. 23; RR, 0.62; IC 95%, 0.35-1.08). Esta tendencia también fue estadísticamente no significante, pero hubo una diferencia significante en la incidencia de hiperplasia uterina: las tasas fueron 84% menos en el grupo de raloxifeno (14 casos) (RR, 0.16; IC 95%, 0.09-0.29). Pero no hubo significancia estadística por el bajo número de casos; la tasa de cáncer endometrial fue 38% menor en el grupo de raloxifeno.

Patient reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen and raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA 2006; 295: 2742-2751.

LAND SR, WICKERHAM DL, COSTANTINO JP, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

No hay diferencia significativa entre tamoxifeno y raloxifeno en los reportes de las pacientes de la salud física y mental o depresión, aunque el tamoxifeno permite una mejor función sexual de acuerdo a este subestudio del estudio STAR. El objetivo de esta porción del estudio fue comparar la diferencia de los auto-reportes de los resultados por los pacientes, calidad de vida, y síntomas de las dos drogas. El objetivo principal medido fue la sumatoria de los auto-reportes de las pacientes de una lista de síntomas. La calidad de vida se midió con el Medical Outcomes Study Sexual Activity Questionnaire. Siguieron 1983 participantes por un promedio de 5.4 años; 973 participantes recibieron tamoxifeno y 1.010 recibieron raloxifeno. Los cuestionarios fueron administrados al inicio, cada 6 meses por 60 meses, y a los 72 meses.

Hubo una modesta disminución de la calidad de vida en los 60 meses para miembros de ambos grupos. En total, no hubo diferencia significativa entre los puntajes de las tres listas de los dos grupos, y todos los puntajes fueron comparables a los de las mujeres sanas de la misma edad. Sin embargo, hubo un pequeño mejor función sexual en el grupo de tamoxifeno (RR, 1.22%; IC 95%, 1.01-1.46).

Las mujeres en el grupo de tamoxifeno fueron sexualmente más activas y tenían una mejor habilidad para disfrutar el sexo.

El grupo de raloxifeno tenía significativamente más problemas ($p<0.002$) músculo-esqueléticos, dispareunia ($p<0.001$), y ganancia de peso ($p<0.001$).

Las participantes que tomaban tamoxifeno tenían significativamente más síntomas vasomotores ($p<0.001$), problemas de vejiga ($p<0.001$), problemas ginecológicos ($p<0.001$) y calambres de las piernas ($p<0.001$).

Comentario. Aunque el tamoxifeno tiene una disminución significante de la incidencia de cáncer de mama en los estudios randomizados, el amplio uso para la prevención del cáncer de mama se ha visto limitado por el cáncer endometrial y los efectos vasculares venosos[9] ACV y el embolismo pulmonar[1, 2]. El estudio NSABP STAR comparó el tamoxifeno y el raloxifeno en sus efectos sobre los resultados clínicos en las mujeres posmenopáusicas que están en riesgo aumentado de cáncer de mama. Ambos agentes redujeron de forma similar los cánceres de mama y las fracturas.

El raloxifeno tenía menos eventos uterinos (cánceres endometriales e histerectomías), cataratas y eventos tromboembólicos (aunque estudios previos han asociado el raloxifeno con algo de aumento del riesgo tromboembólico)[3]. El tamoxifeno tuvo menos (significancia límite) cánceres no invasivos. La incidencia de apoplejía fue similar con ambos agentes (con estudios previos que asocian al tamoxifeno con un aumento de riesgo de ACV[4]). La calidad de vida total fue también similar con ambos agentes pero hubo diferencias en algunas áreas (algunos problemas ginecológicos, síntomas vasomotores y calambres en las piernas, con tamoxifeno; más problemas músculo-esqueléticos, dispareunia y ganancia de peso con raloxifeno).

Algunos efectos secundarios son opacados por el uso de un control activo. Sin embargo, el problema continúa. ¿El mayor número de cánceres no invasivos de mama en el raloxifeno podrían convertirse en cánceres invasivos en el futuro? ¿La reducción límite en cánceres endometriales en el raloxifeno puede representar una relativa eliminación completa del riesgo, puesto que el tamoxifeno tiene más del doble de los cánceres endometriales en los estudios controlados con placebo?[2] ¿Podrá asociarse el riesgo con la disfunción cognitiva/ demencia (como se vio en el Women's Health Initiative con la terapia hormonal)[5]?

Basado en los hallazgos actuales, ¿es preferible el raloxifeno que el tamoxifeno? En el balance, el raloxifeno representa ahora una alternativa

al tamoxifeno para las mujeres posmenopáusicas que están en riesgo aumentado de cáncer de mama. El raloxifeno tiene un mejor perfil de efectos secundarios pero no desaparecen todos los riesgos vistos con el tamoxifeno. Como resultado, una medición cuidadosa del riesgo/beneficio debe preceder la prescripción en casos individuales.

Actualmente, el raloxifeno tiene una indicación marcada para la prevención y tratamiento de osteoporosis, y tiene por delante un amplio uso en la práctica clínica. Está aprobado solo para mujeres posmenopáusicas. Importante, el raloxifeno no es un tratamiento establecido para cáncer de mama y no podría sustituir y/o agregarse como tratamiento coadyuvante de la terapia hormonal con tamoxifeno o inhibidores de aromatasas.

En el futuro, los estudios clínicos en curso o planeados[6] evaluarán los inhibidores de aromatasas (los cuales han reducido sustancialmente nuevos cánceres contra-laterales comparados con el tamoxifeno en estudios randomizados de cáncer de mama[7, 8, 9]) para la reducción de cáncer de mama frente al raloxifeno, lo mismo que el placebo.

Referencias

1. Chlebowski RT, Col N, Winer EP, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3328-3343.
2. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300.
3. Barrett-Connor E, Grady D, Sashygyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-857.
4. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, et al. Metaanalysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003; 18: 937-947.
5. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 294: 2947-2958.
6. Ingle JN. Endocrine therapy trials of aromatase inhibitors for breast cancer in the adjuvant and prevention setting. *Clin Cancer Res* 2005; 11(2 Pt 2): 900-905.
7. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-1810.
8. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifeno therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092.
9. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-2757.

Rowan T. Chlebowski, MD, PhD
Professor of Medicine
David Geffen School of Medicine at UCLA
Chief, Division of Medical Oncology and Hematology
Harbor-UCLA Medical Center
Los Angeles, CA