



## Fenretinide riduce il rischio di recidiva di cancro mammario solo in pre-menopausa

**Data** 08 giugno 2006  
**Categoria** oncologia

Derivato della vitamina A riduce rischio di recidiva di cancro mammario solo nelle donne in pre-menopausa, ma non riduce la comparsa di metastasi o la mortalità.

Un derivato sintetico della vitamina A, il fenretinide (200 mg/die), somministrato per 5 anni in donne curate per cancro mammario, non ha mostrato differenze dopo una media di otto anni di follow-up, anche se i dati suggerivano una possibile riduzione nel sottogruppo di donne in pre-menopausa. E' stata allora condotta una analisi a lungo termine in un sottogruppo di donne che venivano regolarmente seguite da un singolo centro oncologico. Si tratta di 1739 donne (età 30-70 anni) che rappresentano il 60% della coorte originale, composta da 2867 donne. Delle 1739 donne (seguite per un periodo medio di 14,6 anni) 872 erano state arruolate nel braccio fenretinide e 867 nel braccio placebo. L'end-point valutato era la comparsa di un nuovo cancro mammario (sia ipsilaterale che controlaterale). Questo end-point si verificò in 168 casi del gruppo fenretinide e in 190 del gruppo di controllo, differenza statisticamente non significativa (HR 0,83; IC95% 0,67-1,03). L'analisi per sottogruppi ha permesso di evidenziare però che la differenza era significativa nelle donne in pre-menopausa (83 vs 126; HR 0,62; IC95% 0,46-0,83) mentre non lo era in quelle in post-menopausa (85 vs 64; HR 1,23; IC95% 0,63-2,40). Più la donna è giovane e maggiore appare la riduzione del rischio di recidiva di un secondo cancro mammario; questa riduzione del rischio arriva al 50% nelle donne di 40 anni o più giovani e scompare dopo i 55 anni. Non ci furono differenze per quanto riguarda cancri in altri organi, metastasi a distanza o sopravvivenza. Gli autori concludono che fenretinide riduce il rischio di recidiva di secondo cancro mammario nelle donne in pre-menopausa e che l'effetto persiste anche dopo anni dalla sospensione del trattamento. Siccome gli eventi avversi sono risultati limitati gli autori auspicano la realizzazione di un trial in giovani donne ad alto rischio.

Fonte: Annals of Oncology, pubblicato online il 4 maggio 2006; doi:10.1093/annonc/mdl047

### Commento di Renato Rossi

Questo studio, effettuato ad opera del gruppo del Prof. Veronesi, è stato ampiamente pubblicizzato dalla stampa italiana. Si è parlato di farmaco anticaduta efficace nelle donne al di sotto dei 40 anni nelle quali il rischio di recidiva risulta dimezzato. La fenretinide, un derivato della vitamina A testato per la prima volta negli animali più di un quarto di secolo fa, aveva dimostrato di essere in grado di inibire la carcinogenesi. Il trial originale di prevenzione secondaria su donne già operate per cancro della mammella era stato pubblicato nel 1999: la somministrazione di fenretinide (200 mg/die per 5 anni) non aveva prodotto alcuna riduzione, rispetto al placebo, della comparsa di una recidiva di cancro mammario sia a livello del seno ipsilaterale che controlaterale dopo un follow-up medio di 97 mesi. Tuttavia l'analisi per sottogruppi aveva mostrato che per le donne in pre-menopausa vi poteva essere una riduzione del rischio, non significativa per il cancro nella mammella controlaterale (HR 0,66; IC95% 0,41-1,07), significativa per il cancro ipsilaterale (HR 0,65; IC95% 0,46-0,92); al contrario per le donne in post-menopausa vi poteva essere un aumento del rischio, comunque statisticamente non significativo (cancro controlaterale: HR 1,32; IC95% 0,82-2,15 - cancro ipsilaterale HR 1,19; IC95% 0,75-1,89). Correttamente a suo tempo gli autori concludevano che questi risultati dovevano essere considerati solo "exploratory" e necessitavano di essere confermati da RCT futuri. Lo studio recensito in questa pillola e pubblicato dagli Annals of Oncology non è altro che la prosecuzione del follow-up a quasi 15 anni di un sottogruppo di donne del trial originario. Anche in questa ulteriore analisi vengono confermati i dati del primo studio: non c'è differenza per quanto riguarda l'end-point "recidiva di cancro mammario" tra gruppo trattato e gruppo controllo ma l'analisi per sottogruppi evidenzia ancora che le donne in pre-menopausa beneficiano di una riduzione del rischio rispetto a quelle in post-menopausa, nelle quali al contrario vi è un aumento del rischio, seppur non statisticamente significativo. Conviene però gettare acqua sul fuoco dei facili entusiasmi della stampa generalista: in realtà trattandosi di analisi per sottogruppi tutti questi risultati debbono essere valutati con estrema cautela. E' noto infatti che questo tipo di analisi, ancorchè ben condotte, possono portare a risultati che apparentemente sono significativi dal punto di vista statistico ma in realtà sono dovuti al gioco del caso. E' quindi necessario che nuovi studi con ampia casistica e disegnati ad hoc li confermino.

Da notare inoltre che nè il primo studio del 1999 nè quest'ultimo hanno dimostrato una differenza nella comparsa di metastasi a distanza o nella mortalità tra il gruppo trattato e quello di controllo.

### Commento di Luca Puccetti

Ecco un tipico esempio di enfaticizzazione fuorviante dell'informazione. Da anni predichiamo che l'informazione al pubblico riguardante i temi della salute deve avere una sorta di validazione preliminare. Non possiamo accontentarci delle validazioni a posteriori. E' inutile smentire, gettare acqua sul fuoco quando la notizia ormai ha generato illusorie e nefaste aspettative. Il fatto che la scoperta sia ascrivibile all'equipe del notissimo Professor Veronesi ha acuito la morbosa attenzione nazionale e l'enfaticizzazione della notizia con conseguenze ancor più deleterie. E' pleonastico ricordare i caveats riguardanti gli studi post hoc che rischiano di scontare una serie intrinseca di bias che ne inficiano il risultato o comunque ne riducono la generalizzabilità e che possono essere considerati solo delle basi di partenza per studi disegnati ad hoc. Ma tutto ciò viene assolutamente glissato dagli organi di informazione generalisti, e, purtroppo, spesso anche da molte pubblicazioni dedicate agli addetti ai lavori.



#### Commento di Antonella Romanini

Perché il dato possa essere considerato affidabile e possa cambiare lo standard di terapia, è necessario che sia confermato con studi (almeno 3) randomizzati che selezionino pazienti appartenenti al sottogruppo che sembra beneficiare di questo trattamento (donne affette da carcinoma mammario in premenopausa) con un disegno statistico appropriato per numerosità di campione e che abbia come end point primario la sopravvivenza, perché solo un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza può giustificare una modificazione dell'attuale standard terapeutico.

#### Bibliografia

1. J Natl Cancer Inst. 1999 Nov 3;91(21):1847-56.