

tumori



— a Journal of Experimental and Clinical Oncology —

OFFICIAL JOURNAL OF
SOCIETÀ ITALIANA DI CANCEROLOGIA
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI ONCOLOGIA MEDICA
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA ONCOLOGICA AND
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA



**INIBITORI DELLE AROMATASI NELLA TERAPIA ADIUVANTE
DEL CARCINOMA MAMMARIO IN MENOPAUSA. DALLO STUDIO ATAC
ALLE NOVITÀ SU UPFRONT E SEQUENZA: QUALI INDICAZIONI PER I CLINICI?**

Reprint from Volume 95, Number 1, January-February 2009



Il Pensiero Scientifico Editore

In copertina: Silvestro Lega, *La visita alla balia*, 1873.

INIBITORI DELLE AROMATASI NELLA TERAPIA ADIUVANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO IN MENOPAUSA. DALLO STUDIO ATAC ALLE NOVITÀ SU UPFRONT E SEQUENZA: QUALI INDICAZIONI PER I CLINICI?

**A cura di
Antonio Frassoldati**

**Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Patologie dell'Apparato Respiratorio, Unità Complessa di Oncologia;
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena**

INTRODUZIONE

Il trattamento ormonale è da tempo considerato il più efficace strumento per la terapia dei tumori mammari ormonosensibili, in cui il controllo della proliferazione, dell'apoptosi, e delle funzioni di interazione con altre cellule sono regolati principalmente dal segnale estrogenico. Tale meccanismo, come noto dotato di numerosi sistemi di controllo e di modulazione, consiste principalmente nel legame di estrogeno e recettore, nella successiva dimerizzazione del recettore stesso, nel reclutamento di molecole co-stimolatorie o co-inibitorie, e nel legame del complesso così formato su specifiche porzioni del DNA (gli *estrogen-related-elements*, ERE), che a loro volta attivano la trascrizione dei geni dipendenti. Altri meccanismi prevedono che l'attivazione del recettore possa avvenire con un meccanismo indipendente dalla presenza del ligando (l'estrogeno), per interferenza di altre vie di trasmissione del segnale intracellulare (EGFR, HER2, HER3, IGF1R dipendenti), a loro volta stimulate dall'esterno, oppure innescate dall'azione di recettori

estrogenici di membrana¹. Il blocco del legame fra l'estrogeno e il recettore nucleare è stato per lunghi anni il solo bersaglio della terapia ormonale, e il tamoxifene ha rappresentato il farmaco di scelta a questo scopo. Il trattamento adiuvante con tamoxifene ha permesso di ridurre del 31% il rischio di morte per carcinoma mammario ormonosensibile, e rappresenta ancora oggi il farmaco di confronto per le altre terapie ormonali². La presenza di sistemi alternativi di attivazione delle vie di segnale ormono-correlate rappresenta tuttavia il principale motivo della comparsa di resistenza alla terapia con tamoxifene, e ha giustificato lo sviluppo di molecole in grado di superare tale resistenza, come gli inibitori delle aromatasi e il fulvestrant.

Da oltre 10 anni gli inibitori delle aromatasi sono stati introdotti nella pratica clinica, e, dopo aver dimostrato una maggiore efficacia rispetto al megestrolo prima e al tamoxifene poi nella malattia metastatica, sono stati largamente impiegati in fase adiuvante per le donne in menopausa, per le quali sono oggi considerabili come prima opzione terapeutica. In questo contesto, lo

studio ATAC ha rivestito sicuramente un ruolo di grande rilievo, dimostrando per primo, già nel 2002, la superiorità degli inibitori delle aromatasi, e in particolare di anastrozolo, rispetto a tamoxifene nella fase di terapia adiuvante, e fornendo un impulso importantissimo allo sviluppo della ricerca nella terapia ormonale nel carcinoma mammario della donna in post-menopausa.

Gli studi finora eseguiti, che hanno cercato di individuarne la migliore modalità di utilizzo, possono essere classificati come:

- *studi di upfront* (confronto diretto fra tamoxifene e inibitore delle aromatasi, per una uguale durata di tempo, subito dopo la chirurgia iniziale);
- *studi di sequenza* (confronto fra trattamento continuativo con monoterapia per 5 anni, con tamoxifene o inibitore, e sequenza programmata 'ab inizio' di tamoxifene e inibitore delle aromatasi, oppure una sequenza inversa inibitore-tamoxifene);
- *studi di switch* (confronto fra tamoxifene e inibitori delle aromatasi dopo un periodo di trattamento iniziale con tamoxifene di 2-3 anni. Questa valutazione si applica solo alle donne che non abbiano sviluppato una recidiva nei primi 2 anni di tamoxifene dopo la chirurgia);
- *studi di prolungamento della terapia ormonale*, o di switch tardivo, con inibitore delle aromatasi (questa condizione riguarda solo donne che non abbiano sviluppato una recidiva nei primi 5 anni di terapia con tamoxifene). Studi analoghi sono stati eseguiti anche utilizzando un prolungamento con tamoxifene dopo i primi 5 anni di tamoxifene.

I vari studi, pur esplorando problematiche simili, presentano notevoli differenze (nel modello di trattamento, nella definizione degli end-

point, nel piano di analisi dei dati), tali da impedire un effettivo confronto fra i risultati e da rendere quindi difficile la sintesi di indicazioni conclusive per la pratica clinica circa la migliore modalità di utilizzo degli agenti ormonali.

Due metanalisi (basate sui dati singoli) di questi studi sono state presentate al SABCS 2007 dall'EBCTCG, e al SABCS 2008 da Ingle³. In quest'ultima più recente analisi emerge, a 8 anni di follow-up, un significativo vantaggio addizionale, rispetto al tamoxifene, in termini assoluti di riduzione del rischio di recidiva del 3,9% (dal 19,2% al 15,3%; $p = 0,00001$) e una lieve riduzione in mortalità tumore-specifica (0,8%; $p = 0,1$) per gli studi di upfront, ed una riduzione assoluta del rischio di recidiva del 3,5% ($p = 0,00001$) e di mortalità specifica dell'1,6% ($p = 0,02$) a 6 anni per gli studi di switch, nelle donne senza recidiva nei primi 2 anni di tamoxifene.

L'assenza di vantaggio in sopravvivenza negli studi di upfront è stata interpretata da molti come un limite degli inibitori delle aromatasi, e utilizzata a supporto di una possibile preferenza per lo switch. Almeno 3 fattori possono influire su questa osservazione:

- il follow-up degli studi è ancora limitato (5 anni per il BIG 1-98 e 9 anni per lo studio ATAC) in rapporto alle caratteristiche della popolazione trattata negli studi, a basso rischio di mortalità cancro-specifica (tumori piccoli, 50-60% senza interessamento linfonodale, ormonosensibili, in parte trattati anche con chemioterapia);
- l'età mediana delle donne inserite negli studi di upfront è di 62 anni, e nell'analisi a 5 e 9 anni l'età mediana è quindi di 67 e 71 anni. Analizzando le cause di morte nella popolazione generale per fasce di età comparabili, appare che dopo i 60 anni vi è un aumento,

progressivamente crescente con l'età, di cause di morte non oncologiche. Se si utilizzano sistemi esperti di calcolo della probabilità di morte per carcinoma mammario o per cause competitive, come ad esempio 'Adjuvantonline', a 62 anni, per una donna con tumore ormonosensibile, con linfonodi negativi, e dimensioni fra 1 e 2 cm, la probabilità di morte per tumore a 10 anni è del 7,5%, e per cause non neoplastiche del 12,9%. A 70 anni, la stessa donna ha il 24,3% di rischio di morte per cause non tumorali, mentre quella per tumore è ridotta al 7%. Ciò significa che la probabilità di morte per altre cause è aumentata del 103% e quella di morte per tumore è ridotta del 46%. In altri termini, è molto difficile che, anche con follow-up prolungati, possa emergere una differenza (comunque verosimilmente piccola) in mortalità specifica;

- studi clinici e di popolazione hanno dimostrato che anche nella malattia metastatica i trattamenti possono influire sulla sopravvivenza (la mortalità si è ridotta di circa il 30%) e possono quindi confondere il vantaggio legato ai trattamenti adiuvanti.

La scelta di considerare come endpoint primario il *disease free survival* (DFS) appare quindi ampiamente sottoscrivibile⁴, ed accettata a livello internazionale per i trattamenti adiuvanti in altre neoplasie (come il tumore del colon). La forza di questo dato può essere peraltro aumentata dalla valutazione delle recidive a distanza (calcolando, ad esempio, il *time to distant recurrence*, TTDR), assumendo che in caso di metastasi, tranne rarissime eccezioni, la guarigione è impossibile, e che la prevenzione di questo evento è quindi clinicamente significativa per definire l'impatto di un farmaco sul controllo della malattia.

EVIDENZE NOTE E RECENTI

Nel corso del 2008 e nel recente congresso di SABCS sono stati proposti alcuni nuovi dati nel panorama della terapia adiuvante ormonale, che affrontano in particolare il problema principale della scelta del trattamento per la paziente di nuova diagnosi, cioè la scelta fra upfront e sequenza programmata. Quali novità apportano questi dati rispetto a quelli già acquisiti con lo studio ATAC a 100 mesi di follow-up pubblicati su *Lancet Oncol* 2008? Possono modificare il nostro comportamento clinico?

■ Studi di upfront

In questo capitolo rientrano lo studio ATAC, che ha oggi il follow-up più lungo fra tutti quelli disponibili, e lo studio BIG 1-98 (limitatamente alla *primary analysis*), in cui vengono confrontati i due farmaci somministrati per la stessa durata di tempo di 5 anni.

Studio ATAC. Il disegno di questo studio⁵⁻⁷ è lineare, seppure molto innovativo (se pensiamo che è stato concepito oltre 15 anni fa), prevedendo il confronto fra tamoxifene e anastrozolo, utilizzati da soli o in combinazione, per 5 anni. L'obiettivo dello studio è di valutare, in donne in post-menopausa con diagnosi di carcinoma mammario iniziale e candidate a terapia ormonale, se anastrozolo è efficace almeno quanto il tamoxifene, se anastrozolo offre più vantaggi di sicurezza e se anastrozolo associato a tamoxifene offre vantaggi addizionali. Il braccio di combinazione è stato peraltro sospeso per inefficacia dopo la prima *interim analysis*, ma ha comunque indotto a un proficuo approfondimento sui meccanismi di resistenza ormonale.

Lo studio ha un disegno statistico di non inferiorità, che prevede il trattamento di almeno 9000 pazienti, con 352 eventi per braccio, al fine di escludere, con una probabilità del 90%, un HR >1,25, cioè che il trattamento sperimentale (anastrozolo) esponga le donne a un rischio di eventi superiore del 25% rispetto allo standard.

Complessivamente, 3125 pazienti sono state trattate con anastrozolo, 3116 con tamoxifene. Queste pazienti sono state tutte valutate nella *intention-to-treat analysis* (ITT), mentre 3092 e 3094 pazienti rispettivamente sono state valutate per la tolleranza, e 2618 e 2598 casi sono stati inclusi nell'analisi ristretta al *subset* con recettori ormonali positivi.

Le pazienti arruolate avevano un'età mediana di 64 anni, linfonodi ascellari negativi nel 60% dei casi, dimensione del tumore primario <2 cm nel 63%, grado istologico 1 nel 20%. Il 47% delle pazienti era stato sottoposto a mastectomia e il 22% aveva ricevuto chemioterapia adiuvante. Le caratteristiche della popolazione studiata, così come la randomizzazione eseguita all'inizio del trattamento ormonale, riflettono quindi adeguatamente la realtà clinica quotidiana, a supporto della trasferibilità pratica dei risultati dello studio. Il problema della scelta terapeutica si pone infatti soprattutto nel momento del primo incontro con la paziente, e su questo scenario deve essere concentrata maggiormente la nostra attenzione.

Lo studio ATAC, che ha oggi il più lungo follow-up fra tutti quelli disponibili con antiaromatasi, raggiungendo i 100 mesi (con disponibilità anche di analisi a 33 e a 68 mesi) è stato avviato nel 1996, e prevedeva che le pazienti arruolate fossero in menopausa e candidate a terapia ormonale, piuttosto che sulla base della positività ormonale di RE e PG. Nelle 9366 pazienti arruolate, lo stato recettoriale è risultato noto per

entrambi i recettori nell'85% dei casi (8004 pazienti), ed è sconosciuto per almeno uno dei recettori nel 15% (1362 casi). In 7819 pazienti lo stato dei recettori è risultato positivo, in 703 negativo, e in 743 sconosciuto. Fra le pazienti in cui erano noti entrambi i recettori, questi erano entrambi positivi nel 71% dei casi, almeno uno positivo nel 20% ed entrambi negativi nel 9%. Poiché la positività dei recettori ormonali rappresenta un fattore importante per l'analisi di efficacia ed è oggi noto che il beneficio delle terapie ormonali è limitato a questo gruppo di pazienti, oltre alle analisi relative a tutti i casi (ITT), sono state condotte anche analisi limitate alle pazienti con recettori positivi, la cui numerosità peraltro appare sufficientemente ampia per mantenere il potere statistico del risultato.

Complessivamente, la popolazione inserita aveva un rischio basso di eventi, stimabile al 24% ed all'8% a 10 anni (in assenza di terapia) rispettivamente per recidiva e morte (secondo Adjuvantonline).

I principali dati di efficacia dell'analisi a 68 e 100 mesi di follow-up sono riportati nelle Tabelle 1 e 2. Considerando la popolazione di interesse clinico con recettori positivi, il DFS, che rappresenta l'endpoint primario dello studio (inteso come intervallo fra randomizzazione e comparsa di recidiva locale o a distanza, secondo tumore mammario o morte per qualunque causa) è risultato del 70,1% con tamoxifene e del 74,2% con anastrozolo, equivalente a un HR di 0,85 (IC 0,76-0,94; $p = 0,003$). In termini assoluti, ciò equivale a un vantaggio del 4,1% a 9 anni, cioè un'ulteriore recidiva evitata (rispetto a quelle già prevenute dal tamoxifene) ogni 24 donne trattate (NNT). Per quanto riguarda gli endpoint secondari, i risultati indicano un aumento dell'intervallo a recidiva (*time to recurrence*, TTR, che

TABELLA 1

Risultati dello studio ATAC a 100 mesi di follow-up

Endpoint	Gruppo	HR	IC 95%	p
DFS	ITT	0,90	0,82-0,99	0,025
	HR+	0,85	0,76-0,94	0,003
TTR	ITT	0,81	0,73-0,91	0,0004
	HR+	0,76	0,67-0,87	0,0001
TTDR	ITT	0,86	0,75-0,98	0,022
	HR+	0,84	0,72-0,97	0,022
CBCR	ITT	0,68	0,49-0,94	0,020
	HR+	0,60	0,42-0,85	0,004
Morte (tutte le cause)	ITT	1,00	0,89-1,12	0,99
	HR+	0,97	0,86-1,11	0,7

DFS: disease free survival; TTR: time to recurrence; TTDR: time to distant recurrence; CBCR: contralateral breast cancer recurrence; ITT: intention-to-treat; HR+: recettori positivi.

TABELLA 2

Risultati di efficacia nelle analisi a 33, 68 e 100 mesi nel gruppo HR+

Endpoint	33 mesi FU	68 mesi FU	100 mesi FU
HR DFS	0,78*	0,83*	0,85*
HR TTR	0,73*	0,74*	0,76*
HR TTDR	na	0,84*	0,84*
HR CBCR	0,29*°	0,47*	0,60*
HR morte (tutte le cause)	na	0,97	0,97

*Statisticamente significativo; °odds ratio.

include come eventi anche i tumori controlaterali, ma non le morti per causa non mammaria prima della recidiva) del 24% (4,8% assoluto; HR 0,76 [0,67–0,87]; $p = 0,0001$) e a distanza (*time to distant recurrence*, TTDR) del 16% (2,4% assoluto; HR 0,84; $p = 0,022$) e del rischio relativo di tumore controlaterale del 40% (1,7% assoluto; HR 0,60; $p = 0,004$), senza significative differen-

ze in mortalità globale (HR 0,97; $p = 0,7$). Il dato relativo alle recidive a distanza appare particolarmente importante dal punto di vista clinico, in quanto rappresenta, come detto, un buon surrogato della sopravvivenza.

Come già osservato per il tamoxifene, anche per anastrozolo è presente un effetto *carry-over*, cioè la persistenza dell'effetto positivo del trattamento rispetto al braccio di controllo (in questo caso il tamoxifene stesso) dopo la sospensione della terapia: l'HR per recidive è infatti del 2,8% a 5 anni, ma sale al 4,8% a 9 anni ($p = 0,001$). Dopo i 5 anni di terapia sono stati registrati 146 eventi (7%) nelle donne che avevano ricevuto anastrozolo e 182 (9%) in quelle trattate con tamoxifene. Le recidive a distanza sono state ulteriormente ridotte, passando da -1,3% a 5 anni (rispetto a tamoxifene) a -2,4% a 9 anni. L'HR annuale di recidiva per le pazienti trattate con anastrozolo è risultato costantemente inferiore rispetto a quello del tamoxifene, quindi con un effetto *carry-over* di entità addirittura maggiore

(ulteriore riduzione delle recidive del 25%) a quello noto per il tamoxifene. Allo stesso modo la differenza assoluta in incidenza di nuovo tumore controlaterale è passata dallo 0,8% a 5 anni all'1,7% a 9 anni (a favore di anastrozolo).

Nei diversi sottogruppi considerati (linfoni positivi/negativi, dimensione \leq 2 cm, recettori per PG +/-, chemioterapia sì/no ed età \leq 65 anni), anastrozolo è risultato sempre più vantaggioso di tamoxifene. Solo nel gruppo delle pazienti con recettori per PG negativi (che rappresenta il 14,6% della casistica) è riportata un'apparente eterogeneità, che indicherebbe un vantaggio specifico per anastrozolo in questo gruppo (DFS HR 0,42 rispetto a tamoxifene nell'analisi a 100 mesi di follow-up verso 0,87 del gruppo con recettori PG positivi)⁸. Tuttavia, il valore di questa analisi deve essere assunto come esploratorio, non essendo previsti a priori, ed essendo molteplici, i metodi di valutazione dello stato recettoriale utilizzati. Inoltre, questo dato non è stato confermato in una analisi centralizzata dei recettori condotta su un sottogruppo delle pazienti trattate nello studio (TransATAC)⁹, in analogia con quanto osservato anche nello studio parallelo con letrozolo (BIG 1-98).

Dal punto di vista della tossicità¹⁰, l'incidenza di eventi avversi vascolari (come embolia, ictus, infarto miocardico) è sicuramente inferiore rispetto a quanto osservato con il tamoxifene. Per quanto riguarda gli eventi avversi manifestatisi in oltre il 10% dei casi, questi comprendono ipertensione, eventi ginecologici e urologici (maggiori con tamoxifene) ed eventi scheletrici (più frequenti con inibitore). Gli eventi cardiovascolari (che includono infarto miocardico, ischemia miocardica, aterosclerosi, disordini vascolari periferici, arresto cardiaco, insufficienza coronaria, edema polmonare, aritmie, ipotensione, demen-

za vascolare, iper ed ipotensione) non sono risultati significativamente differenti fra i due trattamenti: 4% verso 3% per gli eventi vascolari, 2% verso 2% per episodi di angina, 1% verso 1% per infarto miocardico. Gli eventi scheletrici sono risultati più frequenti nelle donne trattate con anastrozolo, con un aumento del numero di fratture all'11% (rispetto all'8% con tamoxifene). Il tasso annuo di fratture è rimasto costante durante il trattamento (22,7 vs 15,6 x 1000 donne-anno; HR 1,43), e si è normalizzato dopo la sospensione dell'anastrozolo. Inoltre, l'incidenza delle fratture femorali (sicuramente più invalidanti ed a maggior rischio di ulteriore morbilità, specie in pazienti di età avanzata) non è stato significativamente diverso nei due trattamenti. Infine, pur essendo noto gli inibitori delle aromatasi inducano una riduzione di massa ossea significativamente maggiore rispetto al tamoxifene, Coleman¹¹ ha riportato che in nessun caso le donne con valori inizialmente normali di densità ossea hanno sviluppato uno stato di osteoporosi. Più frequente con anastrozolo è stata anche la comparsa di artralgie, la cui eziologia non è stata ancora definita con sicurezza, e che richiedono spesso un trattamento con analgesici e FANS. Al contrario, sono risultati ridotti nelle donne trattate con anastrozolo gli interventi ginecologici, quali isterectomie, ma sono stati riportati più frequentemente riduzione della libido e dispareunia. Sebbene la valutazione dello stato lipidico non sia stata valutata routinariamente, una maggior frequenza di ipercolesterolemia è stata osservata con anastrozolo rispetto a tamoxifene, che ha come noto un effetto protettivo sul metabolismo lipidico.

Cuzick¹² recentemente ha riportato, in una analisi retrospettiva dello studio ATAC, che le donne che avevano presentato nei primi 3 mesi la comparsa di sintomi vasomotori o artralgie,

avevano poi manifestato minori recidive, con HR di 0,84 e 0,60 rispettivamente, suggerendo che questi sintomi, spesso causa di modifiche o sospensioni della terapia, devono invece essere probabilmente considerati marcatori di ormonosensibilità e di risposta.

Per definire l'importanza degli eventi secondari principali in rapporto al beneficio del trattamento, sono stati applicati allo studio ATAC due specifici indicatori¹⁰: il 'Global Index of the Women's Health Initiative' (GI-WHI, mutuato dallo studio di chemioprevenzione WHI), che si riferisce all'intervallo fra randomizzazione e insorgenza di recidiva, morte, malattia coronarica, embolia polmonare, carcinoma dell'utero, tumore del colon e frattura del collo del femore, e il 'Global Index of Disease-Free Survival and Serious Adverse Events' (GI-DFS + SAE), che oltre ai parametri precedenti include anche gli eventi avversi severi. Anche utilizzando questi indici, il vantaggio a favore di anastrozolo è risultato evidente, con una riduzione del rischio del 15% e del 12% rispettivamente nei due sistemi di valutazione.

La mortalità è risultata simile nei due gruppi di trattamento, seppure sia stata lievemente maggiore quella non tumore correlata (9% verso 8%) nelle donne trattate con anastrozolo. L'incidenza di secondi tumori è risultata comparabile nei due gruppi, con una maggiore frequenza (come atteso) per il carcinoma endometriale nelle donne che avevano ricevuto tamoxifene. Le variazioni osservate in altri tipi di neoplasie non trovano una giustificazione plausibile in rapporto al trattamento.

Studio BIG 1-98. Questo studio¹³⁻¹⁵ nella sua formulazione iniziale (FEMTA) prevedeva il solo confronto testa a testa fra tamoxifene e letrozolo, e prevedeva l'arruolamento di 1828 pazienti (fra il 1998 ed il 2000). La volontà di defi-

nire la migliore strategia di impiego di questi due farmaci (monoterapia con tamoxifene o letrozolo oppure sequenza dei due farmaci) ha portato poi ad attivare un secondo studio a 4 braccia (tamoxifene o letrozolo per 5 anni, oppure le sequenze tamoxifene per 2 anni e letrozolo per 3 anni o viceversa letrozolo per 2 anni e tamoxifene per 3 anni), che ha arruolato 6182 pazienti fra il 1999 e il 2003.

Al recente SABCS 2008 è stato presentato un update a 76 mesi¹⁵ della *primary analysis* di confronto fra tamoxifene e letrozolo, che riguarda le 4922 pazienti inserite nei bracci A e B dei due studi, come già riportato a 51 mesi di follow-up da Coates¹⁴. Poiché dopo la pubblicazione dei dati a favore del letrozolo osservati nella *core-analysis* il comitato indipendente di controllo dello studio ha ritenuto necessario che le pazienti inserite nel braccio di solo tamoxifene avessero l'opportunità di passare a letrozolo, delle 2459 donne assegnate al trattamento con tamoxifene per 5 anni, 602 (24,5%) hanno scelto di farlo, dopo 2-3 anni, di ricevere letrozolo (0,8% dello studio a 2 braccia e 38,4% di quello a 4 braccia). Pertanto, per ovviare a un possibile bias, sono stati eseguiti 2 tipi di analisi, una per *intention-to-treat* (ITT), e una come *censored analysis*, che esclude il follow-up successivo allo switch per le pazienti passate a letrozolo (Tabella 3).

La valutazione a 76 mesi conferma la superiorità del letrozolo sul tamoxifene, con una riduzione significativa del rischio di recidiva del 12% (HR DFS 0,88; IC 95% 0,78-0,99; $p = 0,03$) e di ripresa di malattia a distanza (HR 0,85; IC 95%: 0,72-1,0; $p = 0,05$). La sopravvivenza globale appare maggiore con letrozolo, pur non raggiungendo la significatività statistica (HR 0,87; IC 95%: 0,75-1,02; $p = 0,08$). L'analisi *censored* offre un'interpretazione esplorativa relativa al confronto

TABELLA 3

Risultati delle diverse analisi condotte nello studio
BIG 1-98: upfront

	Core analysis	Single agent	Single agent
N. casi	8010	4922	4922
Follow-up (mesi)	26	51	76
DFS HR	0,81*	0,82*	0,88*
SDFS HR	0,83*	0,87	n.r.
TTDR HR	0,73*	0,81*	0,85*
OS HR	0,86	0,91	0,87

SDFS: systemic disease free survival; TTDR: time to distant recurrence; *statisticamente significativo.

reale fra i due farmaci (pur con una minore potenza e con un follow-up medio inferiore), considerando le pazienti che hanno cambiato trattamento solo fino al momento dello switch e quindi eludendo gli eventi successivi. Con i limiti di questo artificio statistico, gli indici di confronto mostrano un globale miglioramento, sia per HR di DFS (0,84) che di OS (0,81). In conclusione lo studio BIG1-98 ha confermato la superiorità della terapia upfront con gli inibitori delle aromatasi (letrozolo) rispetto a tamoxifene già dimostrata dallo studio ATAC.

■ Studi di sequenza

Intendendo con questo termine la scelta programmata di eseguire un trattamento per 2-3 anni con tamoxifene e per i successivi 3-2 anni con antiaromatase, adottata già alla prima osservazione della paziente, possiamo fare riferimento ai dati di 3 studi: BIG 1-98¹⁵, TEAM²¹ e ABCSG8²⁰ tutti presentati al recente SABCS 2008.

Nella presentazione di Mouridsen dello stu-

dio BIG 1-98 al SABCS 2008 sono stati anche riportati i risultati del confronto fra monoterapia e terapia sequenziale con un follow-up mediano di 71 mesi.

A causa dei numerosi confronti previsti dal piano statistico e del minor potere statistico conseguente a ciò, i limiti di confidenza degli HR per questa analisi sono stati innalzati al 99%.

Questa è la prima analisi in cui la sequenza viene confrontata con la monoterapia con antiaromatase, a differenza dello studio ABCSG8, in cui il braccio di controllo era rappresentato da 5 anni di tamoxifene.

Inoltre, in virtù delle ipotesi biologiche relative ad un possibile effetto subottimale dell'impiego di un estrogeno debole come in tamoxifene dopo la prolungata soppressione estrogenica realizzata dal letrozolo (per la possibile ipersensibilità del recettore), risulta di notevole interesse la valutazione dell'efficacia della sequenza letrozolo-tamoxifene (a volte necessaria per l'intolleranza agli antiaromatase). I risultati di queste analisi indicano che la sequenza non è superiore alla monoterapia (e fanno forse ipotizzare il contrario). Nel caso di tamoxifene-letrozolo, l'HR per DFS è stato di 1,05 (IC 99% 0,84-1,32), di 1,22 per TTDR (*time to distant recurrence*) (IC 99% 0,88-1,89) e di 1,13 per OS (IC 99% 0,83-1,53). In una analisi di sottogruppo, l'HR per DFS nelle donne con linfonodi positivi ha un andamento apparentemente più favorevole con letrozolo di quanto non avvenga per le donne con linfonodi negativi, ma ciò non autorizza a concludere che pazienti a minor rischio debbano ricevere una terapia sequenziale.

Anche il confronto con la sequenza letrozolo-tamoxifene ha fornito risultati analoghi: HR per DFS 0,96 (IC 99% 0,76-1,21), per TTDR 1,05 (IC 99% 0,75-1,47) e per OS 0,90 (IC 99% 0,65-1,24) (Tabella 4).

TABELLA 4

Risultati delle diverse analisi condotte nello studio
BIG 1-98: sequenze

	Tam-letro vs letro	Letro-tam vs letro
N. casi	3094	3086
Follow-up (mesi)	71	71
DFS HR	1,05	0,96
TTDR HR	1,22	1,05
OS HR	1,13	0,90

In conclusione, queste analisi ci dicono che, secondo i presupposti statistici dello studio, la sequenza non appare superiore, ma non negano con certezza che il vantaggio possa essere inferiore al previsto (percepibile solo su una popolazione più ampia), né che la sequenza possa essere equivalente o inferiore, e non sciolgono di fatto il nodo del confronto fra le due strategie.

I risultati dello studio TEAM, che ha confrontato la sequenza di tamoxifene ed examestane con 5 anni di examestane in oltre 9600 pazienti, sono stati riportati per la prima volta, ma solo relativamente all'endpoint di DFS a 2,75 anni, censurando tutte le pazienti a questo punto. Non sono invece ancora disponibili i risultati globali dello studio, che peraltro risultano viziati da un numero particolarmente elevato di drop-out per intolleranza alla terapia nei primi 2 anni (1434 delle 4817 donne randomizzate a sequenza TAM-EXE, pari al 29,5%, e 926 delle 4863 randomizzate ad examenestane, pari al 18,9%). Nella valutazione presentata per ITT, l'HR per DFS è risultato 0,89 (IC 95% 0,77-1,03; $p = 0,12$), e quello per tempo alla comparsa di metastasi a distanza di 0,81 (IC 95% 0,67-0,98; $p = 0,03$). Limitando l'analisi alle pazienti rimaste in studio ed escluden-

do le 96 che non hanno mai cominciato la terapia, gli autori riportano un HR per DFS di 0,83 (IC 95% 0,71-0,97; $p = 0,02$), ma questa analisi appare molto discutibile.

Anche per quanto riguarda lo studio austriaco ABCSG8 (5 anni di tamoxifene verso la sequenza di tamoxifene e anastrozolo) sono stati presentati i risultati aggiornati. In questo studio sono state incluse donne in menopausa, di età inferiore a 80 anni (66%; >60 anni), con tumori ormonosensibili (69,2% con espressione elevata di RE o RPg), di tipo duttale di grado 1 e 2 (86%), oppure lobulare, con linfonodi negativi nel 74,6%, trattate chirurgicamente e non sottoposte a chemioterapia adiuvante: una casistica quindi complessivamente a rischio molto basso di recidiva. La valutazione dei risultati appare complicata dal fatto che delle 3714 pazienti eleggibili e randomizzate a tamoxifene per 5 anni (1849 pazienti) o a tamoxifene per 2 anni seguito da anastrozolo per 3 anni (1865 casi), solo 2922 (78,6%) sono risultate eleggibili per l'analisi di sequenza, con 1453 pazienti valutabili nel braccio tamoxifene e 1469 nel braccio di sequenza. Altre 92 pazienti hanno in seguito crossato ad anastrozolo in accordo con le raccomandazioni dell'Independent Data Monitoring Committee e infine 924 pazienti hanno partecipato ad un ulteriore studio (SALSA) che prevedeva, dopo i primi 5 anni di terapia ormonale, la randomizzazione a 2 o 5 anni ulteriori di anastrozolo. Sono state quindi condotte 3 diverse analisi, relative a tutte le pazienti (ITT), alle sole pazienti valutabili per la sequenza, e, fra queste, alle pazienti effettivamente trattate con uno dei due regimi.

Nella analisi per ITT (3714 casi), l'HR per RFS (*relapse free survival*), censurando le pazienti al crossover, è risultato di 0,85 (IC 95% 0,71-1,01; $p = 0,066$), e l'HR per sopravvivenza è ri-

sultato di 0,78 (IC 95% 0,62-0,98; $p = 0,032$), con un incremento del 22%.

Nelle 2922 donne valutabili per la sequenza, l'HR per RFS è risultato di 0,82 (IC 95% 0,67-0,99; $p = 0,038$). In rapporto al tipo di evento, l'HR è stato di 0,86 per metastasi a distanza, 1,01 per recidive locali, 0,64 per tumori controlaterali e 0,77 per le morti non correlate al tumore mammario.

Infine, nella analisi retrospettiva per trattamento effettivamente ricevuto, l'HR per RFS è stato di 0,73 (IC 95% 0,61-0,88; $p = 0,001$) pari ad una riduzione del 27%, e quello per mortalità di 0,77 ($p = 0,025$), che equivale a una riduzione del 23%.

Per quanto riguarda la tossicità, come atteso, nella sequenza sono stati osservati una maggiore incidenza per sintomi osteoarticolari (11,4 vs 8,2%), maggior numero di fratture (3,5 vs 1,6%) e di sintomi neuropsichiatrici (4,1 vs 2,3%), ed una minore incidenza di problemi ginecologici (22,6 vs 31,2%) e di neoplasie uterine (1,8 vs 3,2%). Nessuna differenza significativa invece per eventi vascolari ed embolici.

■ Studi di switch

Sono stati condotti quattro studi di switch, due con anastrozolo (ITA²² e ARNO²³, riportato come analisi congiunta con le pazienti inserite nello studio sequenziale austriaco ABCSG8), uno con examestano (IES)²⁴ e una sottoanalisi dello studio BIG 1-98 con letrozolo, ma non sono disponibili aggiornamenti recenti di questi studi. Tutte le analisi riferite allo switch sono state condotte in pazienti già trattate per circa 2 anni con tamoxifene e senza segni di recidiva. Si tratta quindi di popolazioni verosimilmente a minor rischio e a maggiore ormonosensibilità.

Lo studio ITA, sebbene numericamente più ridotto degli altri, ha la peculiarità di essere stato

condotto solo in donne con linfonodi positivi e trattate con chemioterapia in oltre il 65% dei casi. In questo trial il vantaggio dell'impiego di anastrozolo è risultato particolarmente elevato, con una riduzione del rischio di recidiva (a un follow-up di 64 mesi) del 65% (HR 0,35), con vantaggio analogo per le riprese a distanza (HR 0,49) e in sopravvivenza (HR 0,56).

Anche nello studio ARNO, a un follow-up medio di 30,1 mesi, il rischio di recidiva è risultato ridotto del 34% dallo switch ad anastrozolo (HR 0,66; IC 0,44-1,00; $p = 0,049$), e la sopravvivenza globale è aumentata del 47% (HR 0,53; IC 0,28-0,99; $p = 0,045$).

La metanalisi relativa agli studi di switch con anastrozolo riportata da Jonat²⁵ ha ulteriormente confermato il vantaggio offerto dal passaggio all'antiaromatase in termini di *disease free survival* (HR 0,55, pari a una riduzione del rischio del 45%; $p = <0,0001$), di *distant-disease free* (HR 0,61; $p = 0,0015$) e soprattutto di sopravvivenza globale, con un incremento del 29% (HR 0,71; $p = 0,037$), vantaggio che pare indipendente dallo stato linfonodale.

Nello studio IES sono state valutate 4724 donne in post-menopausa, con carcinoma mammario con recettori ormonali positivi, libere da malattia dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene e randomizzate alla prosecuzione del tamoxifene o allo switch a examestano.

A un follow-up medio di 55,7 mesi, l'impiego di examestano ha ridotto del 24% il rischio di recidiva (HR per DFS 0,76; IC 95% 0,66-0,88; $p = 0,0001$), che equivale a un beneficio assoluto del 3,4% a 5 anni dalla randomizzazione. Analoghi significativi miglioramenti sono stati osservati per la BCFS (*breast-cancer-free survival*) (HR 0,76) per i TTDR (HR 0,83) e per TCBC (HR 0,57). Un miglioramento non significativo in sopravviven-

za è stato osservato nell'analisi relativa per ITT. Tuttavia, limitando l'osservazione alle sole pazienti con recettori ormonali positivi, si è avuta una riduzione del rischio relativo di morte del 17% (HR 0,83; IC 95% 0,69-1,00; $p = 0,05$). L'analisi per sottogruppo non ha mostrato vantaggi specifici in nessuna caratteristica.

INDICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

Dall'analisi dei numerosi dati prodotti, si possono trarre alcune considerazioni utili per guidare la pratica clinica quotidiana.

In tutte le pazienti che giungono alla nostra osservazione dopo aver già completato 2 anni di terapia con tamoxifene, non vi sono dubbi sull'opportunità di modificare il trattamento passando ad un inibitore delle aromatasi. I diversi studi hanno infatti dimostrato, singolarmente o raggruppati in metanalisi, che questa scelta migliora la probabilità di sopravvivenza della nostra paziente.

Più complesso appare il ragionamento in caso di pazienti non ancora trattate:

- gli studi di confronto tra inibitore e tamoxifene (ATAC e BIG 1-98) sono stabilmente a favore dell'antiaromatasi (specie nei primi anni);
- i dati dello studio austriaco indicano che la sequenza di tamoxifene e anastrozolo è verosimilmente più efficace del solo tamoxifene;
- i dati dello studio BIG 1-98 indicano che la sequenza tamoxifene-letrozolo (o letrozolo-tamoxifene) non è superiore al letrozolo, ed in particolare nei primi 2 anni di terapia (dove è maggiore il rischio di recidiva per le pazienti con tumori non solidamente ormonosensibili, peraltro non individuabili con certezza sulla base delle sole caratteristiche cliniche);
- l'applicazione del 'recurrence score' alle pazienti arruolate nello studio ATAC²⁶ sembra indicare un vantaggio dell'anastrozolo anche in popolazioni a basso score, che secondo alcuni sarebbero invece candidate al tamoxifene;
- i dati dello studio ATAC confermano la presenza di un effetto *carry over* superiore rispetto a tamoxifene dopo la sospensione della terapia.

Da questi presupposti emerge quindi un sostanziale vantaggio per l'uso upfront dell'antiaromatasi o, se vogliamo, un sicuro non svantaggio, in termini di minor rischio di recidive globali e a distanza, indipendente dal livello di rischio legato alla malattia. E questo con un profilo di tossicità complessivamente migliore rispetto al tamoxifene. Se ne deduce quindi una indicazione clinica preferenziale per iniziare la terapia con un inibitore delle aromatasi in tutti i casi in cui non vi siano specifiche controindicazioni al loro impiego. Una ulteriore tranquillità per questa scelta viene dalla osservazione che il passaggio da inibitore a tamoxifene, nei casi in cui vi sia una chiara intolleranza, non pregiudica comunque il beneficio globale della terapia.

Al momento, la scelta iniziale è ristretta agli inibitori di tipo non steroideo, essendo troppo precoci (e criticabili) i risultati dello studio con examestano. Un confronto fra anastrozolo e letrozolo è possibile solo in modo indiretto, con tutti i limiti che questo esercizio comporta. I dati dello studio ATAC appaiono più maturi e il disegno più lineare, seppure non privo di difetti. Quelli dello studio BIG 1-98 sono più rispondenti alla domanda della strategia terapeutica e più omogenei, ma condotti in popolazione a maggior rischio e con più elevata probabilità di osservare eventi, e quindi forse solo apparentemente più significativi.

BIBLIOGRAFIA

1. Jordan VC, O'Malley BW: Selective estrogen-receptor modulators and antihormonal resistance in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5815-5824.
2. Early breast cancer trialists collaborative group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
3. Ingle JN, Dowsett M, Cuzick J et al: Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analysis of randomized trials of monotherapy and switching strategies. *Cancer Res* 2009; 69 (suppl 2): 66s.
4. Cuzick J: Primary endpoints for randomised trials of cancer therapy. *Lancet* 2008; 371: 2156-2158.
5. Baum M, Budzar AU, Cuzick J et al: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.
6. Howell A, Cuzick J, Baum M et al: ATAC trialist's group: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62.
7. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53.
8. Dowsett M, Cuzick J, Wale C et al: Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis generating study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7512-7517.
9. Dowsett M, Allred C, Knox J et al: Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1059-1065.
10. The ATAC Trialists' Group. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 633-643.
11. Coleman RE, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the 'Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. *Proc ASCO* 2006; 24 (suppl 18): abstr 511.
12. Cuzick J, Sestak I, Cella D et al: Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1143-1148.
13. The BIG1-98 Collaborative Group: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-2757.
14. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B et al: Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486-492.
15. Mouridsen HT, Giobbie-Hurder A, Mauriac L et al: BIG 1-98: a randomized double-blinded phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women

- with receptor-positive breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69 (suppl 2): 66s.
16. Mauriac L, Keshviah A, Debled M et al: Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer in BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2007; 18: 259-267.
 17. Crivellari D, Sun Z, Coates AS et: Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1972-1979.
 18. Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE et al: Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 23-28.
 19. Viale G, Regan MM, Maiorano E et al: Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3846-3852.
 20. Jakesz R, Gnant M, Griel R et al: Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: updated data from the Austrian Breast Cancer Study Group trial 8. *Cancer Res* 2009; 69 (suppl 2): 67s.
 21. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A et al: Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69 (suppl 2): 67s.
 22. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M et al: Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5138-5147.
 23. Jakesz R, Jonat W, Gnant M: Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455-462.
 24. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al: A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092.
 25. Jonat W, Gnant M, Boccardo F et al: Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 991-996.
 26. Winer E, Hudis C, Burstein H et al: American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-629.
 27. Dowsett M, Cuzick J, Wales C et al: Risk of distant recurrence using oncotype DX in postmenopausal primary breast cancer patients treated with anastrozole or tamoxifen. A TransATAC study. *Cancer Res* 2009; 69 (suppl 2): 75s.

Il Pensiero Scientifico Editore

