

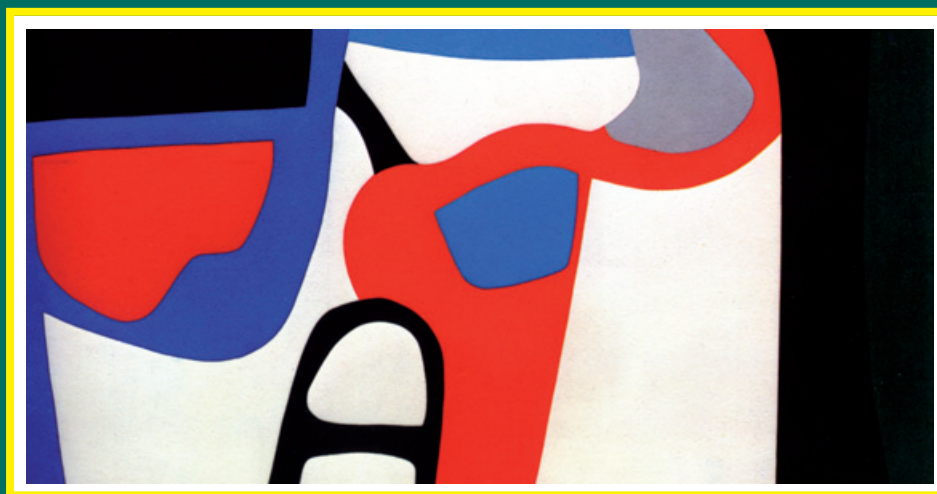
# tumori



— 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



**EXEMESTANE  
NELLA TERAPIA ADIUVANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO  
RISULTATI DALLO STUDIO IES**

Reprint from Volume 96, Number 1, January-February 2010



Il Pensiero Scientifico Editore

---

In copertina: Alberto Burri, *Sestante*, 1982-83.

# EXEMESTANE NELLA TERAPIA ADIUVANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO RISULTATI DALLO STUDIO IES

**Alessandro Morabito e Francesco Perrone**

**Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori, Napoli**

## **I**NTRODUZIONE

Il tamoxifene è stato considerato per molti anni la terapia endocrina adiuvante standard per le pazienti con carcinoma mammario positivo per recettori ormonali. I dati della metanalisi dell'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) hanno infatti dimostrato che la terapia adiuvante con tamoxifene per 5 anni dopo chirurgia radicale riduce il tasso di recidive annuali di malattia del 41% e la mortalità del 34%, con un beneficio assoluto del 9,2% in termini di mortalità a 15 anni, in donne con carcinoma mammario positivo per recettori ormonali<sup>1</sup>. Nonostante questi benefici, la metà circa delle donne presenta una recidiva di malattia; inoltre, la terapia con tamoxifene può essere associata con rari, ma severi effetti collaterali, quali tromboembolie e carcinoma endometriale. Nelle pazienti in postmenopausa che presentano recidiva di malattia, numerosi studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia di una nuova classe di farmaci antiestrogeni, gli inibitori delle aromatasi<sup>2</sup>. A differenza del tamoxifene, che inibisce l'attività degli estrogeni attraverso un legame competitivo con il recettore estrogenico, gli inibitori delle aromatasi riducono marcatamente i livelli degli estrogeni plasmatici in donne in postmenopausa<sup>3</sup>, inibendo o inattivando l'enzima aromatasi, responsabile della sintesi di estro-

ne e estradiolo a partire da androstenedione e testosterone, principale meccanismo di produzione extraovarica degli estrogeni in postmenopausa<sup>2</sup>. Inoltre, a differenza del tamoxifene, gli inibitori delle aromatasi non presentano attività agonista estrogenica, per esempio sulle cellule della mucosa endometriale. In rapporto allo sviluppo clinico cronologico si distinguono inibitori delle aromatasi di prima, seconda o terza generazione, mentre in rapporto al differente meccanismo di azione si possono distinguere inibitori di tipo 1, che sono analoghi steroidei dell'androstenedione e si legano in maniera irreversibile alla molecola di aromatasi (formestano, exemestane) e inibitori di tipo 2, che hanno una struttura non steroidea e si legano reversibilmente all'enzima (aminoglutetimide, anastrozolo, letrozolo).

L'exemestane è un inibitore di terza generazione di tipo 1, con struttura steroidea, responsabile *in vivo* di una inibizione irreversibile di circa il 98% dell'enzima aromatasi<sup>4,5</sup>. Nella malattia metastatica, un ampio studio randomizzato di fase 3 ha dimostrato la superiorità di exemestane rispetto a megestrolo acetato in termini di sopravvivenza globale e tempo alla progressione in pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato in progressione dopo terapia con tamoxifene<sup>6</sup>. L'exemestane ha inoltre attività antitumorale anche in pazienti pretrattate con inibitori delle aromatasi non steroidei, nelle quali ha dimostrato un'efficacia simile a quella di

fulvestrant, un antagonista recettoriale selettivo<sup>7-10</sup>. In prima linea di terapia, l'exemestane si è dimostrato superiore al tamoxifene in termini di risposte obiettive e sopravvivenza libera da progressione, ma non di sopravvivenza globale<sup>11</sup>. L'exemestane è stato, infine, impiegato in diverse strategie di terapia adiuvante per pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario radicalmente operato: come terapia *switch*, dopo 2-3 anni di tamoxifene, nello studio IES (Intergroup Exemestane Study); come terapia *extended*, dopo 5 anni di tamoxifene, nello studio B-33; ed infine come terapia *up-front*, nello studio TEAM<sup>12-14</sup>. Obiettivo del presente articolo è riassumere i risultati che nel corso degli anni sono stati pubblicati dallo studio IES sull'efficacia, la tollerabilità e gli effetti sulla qualità di vita della terapia adiuvante con exemestane in pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario positivo per recettori ormonali.

## LO STUDIO IES: DISEGNO, POPOLAZIONE ED ANALISI STATISTICA PIANIFICATA

Lo studio IES è uno studio internazionale, randomizzato di fase 3, in doppio cieco, disegnato con l'obiettivo di valutare l'efficacia terapeutica di exemestane in pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario libere da malattie dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene (strategia *switch*), rispetto alla terapia standard con tamoxifene per 5 anni<sup>12</sup>. Le pazienti in trattamento con tamoxifene da 2-3 anni sono state randomizzate a ricevere exemestane (25 mg/die) o tamoxifene (20 mg/die) fino al completamento di 5 anni di terapia adiuvante. L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival* - DFS), definita come

il tempo dalla randomizzazione alla recidiva di malattia, o alla diagnosi di un secondo tumore mammario, oppure alla morte per ogni causa. Obiettivi secondari erano la sopravvivenza globale (*overall survival* - OS), l'incidenza di carcinoma mammario controlaterale e la tollerabilità. Lo studio è stato coordinato dall'International Collaborative Cancer Group (ICCG) e condotto sotto gli auspici del Breast International Group (BIG).

Le pazienti potevano essere incluse nello studio se affette da carcinoma mammario radicalmente operato con stato recettoriale ormonale positivo o ignoto, in menopausa ed in trattamento adiuvante con tamoxifene per almeno 2 anni ma non più di 3. Altri criteri di inclusione comprendevano una buona funzionalità ematologica, renale ed epatica. Criteri di esclusione erano invece la negatività dei recettori ormonali, la presenza di recidiva locale o a distanza, rilevanti problemi scheletrici, cardiaci o endocrini, una pregressa patologia neoplastica (ad eccezione del carcinoma *in situ* della cervice o del carcinoma cutaneo basocellulare) o il trattamento con anticoagulanti.

Lo studio prevedeva l'inclusione di circa 4400 pazienti al fine di evidenziare, tre anni dopo la randomizzazione, una differenza assoluta del 3,6% in DFS, con una potenza dell'88% ed un livello di significatività del 4,3% dopo aggiustamento per le analisi ad interim. Erano previste l'analisi finale dopo 716 eventi e tre analisi ad interim di efficacia secondo i criteri di O'Brien-Fleming dopo il 25%, il 50% ed il 75% degli eventi previsti. Un Independent Data and Safety Monitoring Committee (IDSMC) ha rivisto i risultati di tali analisi. Tutte le analisi sono state condotte in accordo al principio dell'*intention-to treat* (ITT).

## ■ Risultati di efficacia

Tra febbraio 1998 e febbraio 2003 sono state randomizzate nello studio 4742 pazienti da 366 centri in 37 nazioni: due pazienti avevano in realtà codici di randomizzazione duplicati ed un centro, che ha randomizzato 16 pazienti, è stato successivamente escluso per problemi riscontrati in corso di monitoraggio, per cui, a partire dalla pubblicazione del 2007, tutte le analisi sono state condotte su un totale di 4724 pazienti. Il reclutamento è proseguito oltre il target previsto di 4400 pazienti per completare l'*accrual* nei sottostudi sugli effetti di exemestane sull'osso e sulla quali-

tà di vita. I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati per caratteristiche basali (Tabella 1): in particolare, l'età media alla randomizzazione era di 64 anni, il 52% circa delle pazienti non presentava interessamento dei linfonodi ascellari ed il 32% aveva ricevuto chemioterapia adiuvante.

Tre analisi di efficacia sono state presentate fino ad ora: la prima, con un follow-up mediano di 30,6 mesi, è stata pubblicata nel 2004 sulla base dei risultati di efficacia della seconda analisi ad interim che soddisfacevano i criteri di interruzione anticipata previsti per lo studio ( $p = 0,004$ ); la seconda, con un follow-up mediano di 55,7 mesi, è

**TABELLA 1**

*Caratteristiche delle pazienti*

	Exemestane n = 2352		Tamoxifene n = 2372		Totale n = 4724	
	n	%	n	%	n	%
<b>Età (anni)</b>						
<70	1768	75,2	1776	74,9	3544	75
≥70	584	24,8	596	25,1	1180	25
<b>Linfonodi ascellari</b>						
Negativi	1217	51,7	1230	51,9	2447	51,8
1-3	722	30,7	709	29,9	1431	30,3
≥4	328	13,9	330	13,9	658	13,9
Ignoti	85	3,6	103	4,3	188	4,0
<b>Stato recettoriale</b>						
ER+ o ignoti	2296	97,6	2306	97,2	4602	97,4
ER-	56	2,4	66	2,8	122	2,6
<b>Dimensioni del tumore</b>						
<2 cm	1148	48,8	1105	46,6	2253	47,7
2-5 cm	1088	46,3	1160	48,9	2248	47,6
≥5 cm	63	2,7	59	2,5	122	2,6
Ignoto	53	2,3	48	2,0	101	2,1
<b>Grading</b>						
G1	397	16,9	393	16,6	790	16,7
G2-3	1454	61,8	1455	61,3	2909	61,6
Ignoto	501	21,3	524	22,1	1025	21,7
<b>Chemioterapia adiuvante</b>						
Sì	774	32,9	768	32,4	1542	32,6
No	1578	67,1	1604	67,6	3182	67,4
<b>Precedente radioterapia</b>						
Sì	565	24	559	23,6	1124	23,8
No	1731	73,6	1756	74	3487	73,8
Ignota	56	2,4	57	2,4	113	2,4

stata pubblicata nel 2007; la terza, con un follow-up mediano di 91 mesi, è stata presentata nel corso del congresso ECCO/ESMO 2009 (Tabella 2).

### ■ Prima analisi: NEJM 2004

Sono stati riportati 449 eventi per l'endpoint primario (DFS): 183 nel gruppo in trattamento con exemestane e 266 nel gruppo tamoxifene, con un HR di 0,68 (IC 95%: 0,56-0,82;  $p = 0,00005$  al log-rank test), che corrisponde ad un beneficio assoluto a 3 anni a favore del gruppo trattato con exemestane del 4,7% (IC 95%: 2,6-6,8)<sup>12</sup>. La DFS a 3

anni è stata di 91,5% nel gruppo exemestane e 86,8% nel gruppo tamoxifene. In questa analisi non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale tra i due bracci di trattamento: sono stati osservati complessivamente 93 decessi nel gruppo exemestane e 106 nel gruppo tamoxifene, con un HR di 0,88 (IC 95%: 0,67-1,16;  $p = 0,37$ ). Inoltre, non è stata osservata eterogeneità dell'effetto tra i diversi sottogruppi definiti in rapporto allo stato recettoriale, al numero dei linfonodi ascellari interessati, al trattamento chemioterapico adiuvante.

**TABELLA 2**

*Sopravvivenza libera da malattia e globale*

	N Engl J Med 2004		Lancet Oncology 2007		ECCO/ESMO 2009	
	Exemestane (n = 2362)	Tamoxifene (n = 2380)	Exemestane (n = 2352)*	Tamoxifene (n = 2372)*	Exemestane (n = 2352)*	Tamoxifene (n = 2372)*
<b>Follow-up mediano (mesi)</b>	30,6		55,7		91	
<b>Sopravvivenza libera da malattia</b>						
<i>Eventi registrati</i>	183	266	354	455	552	641
Recidiva locale	21	33	49	68	77	91
Recidiva a distanza	114	174	216	257	296	334
Tumore controlaterale	9	20	18	35	39	57
Morte senza recidiva	39	39	71	95	137	157
<i>HR (IC 95%)</i>						
Popolazione ITT	0,68 (0,56-0,82) $p = 0,00005$		0,76 (0,66-0,88) $p = 0,0001$		0,84 (0,75-0,94) $p = 0,002$	
ER +/-ignoti			0,75 (0,65-0,87) $p = 0,0001$		0,82 (0,73-0,92) $p = 0,0009$	
<b>Sopravvivenza globale</b>						
<i>Eventi registrati</i>	93	106	222	261	373	420
Con carcinoma mammario	54	67	151	166	262	302
Senza recidiva	39	39	71	95	111	118
<i>HR (IC 95%)</i>						
Popolazione ITT	0,88 (0,67-1,16) $p = 0,37$		0,85 (0,71-1,02) $p = 0,08$		0,89 (0,77-1,02) $p = 0,09$	
ER+/ignoti			0,83 (0,69-1,00) $p = 0,05$		0,86 (0,75-0,99) $p = 0,04$	
*Due pazienti con codici di randomizzazione duplicati e 16 pazienti di un centro esclusi dopo monitoraggio.						

### ■ Seconda analisi: Lancet Oncology 2007

La seconda analisi è stata condotta quando più del 95% delle pazienti aveva un follow-up di almeno 3 anni o era deceduto nel periodo corrispondente, in accordo alle raccomandazioni del IDMC e dello *steering committee*, che prevedevano inoltre, in aggiunta all'analisi ITT pianificata nel protocollo, anche un'analisi supplementare che escludesse le pazienti successivamente identificate con recettori ormonali negativi<sup>15</sup>. In questa analisi sono stati riportati 809 eventi per l'*end-point* primario: 354 nel gruppo in trattamento con exemestane e 455 nel gruppo tamoxifene, con un HR di 0,76 (IC 95%: 0,66-0,88;  $p = 0,0001$  al log-rank test) nell'analisi ITT, che corrisponde ad un beneficio assoluto a favore del gruppo trattato con exemestane a 2,5 anni del 3,3% (IC 95%: 1,6-4,9) e a 5 anni del 3,4% (IC 95%: 0,1-6,8). Risultati simili sono stati osservati nel gruppo di pazienti con recettori ormonali positivi o ignoti, con un HR di 0,75 (IC 95%: 0,65-0,87;  $p = 0,0001$ ). Le stime dell'effetto del trattamento non cambiano dopo aggiustamento per potenziali fattori di confondimento e l'entità del beneficio legato allo *switch* a exemestane è simile nei vari sottogruppi considerati. Sono stati complessivamente osservati 483 decessi (corrispondenti a circa il 10% delle pazienti): 222 nel gruppo in trattamento con exemestane e 261 nel gruppo in trattamento con tamoxifene, con un HR di 0,85 (IC 95%: 0,71-1,02;  $p = 0,08$ ). In aggiunta all'analisi ITT, è stata condotta un'analisi supplementare nella quale sono state escluse le 122 pazienti che sono risultate negative per i recettori ormonali e che non avrebbero verosimilmente beneficiato dalla terapia endocrina. In tale analisi il numero di decessi è stato 210 con exemestane e 251 con tamoxifene, con un HR di 0,83 (IC 95%: 0,69-1,00;  $p = 0,05$ ): nel gruppo di

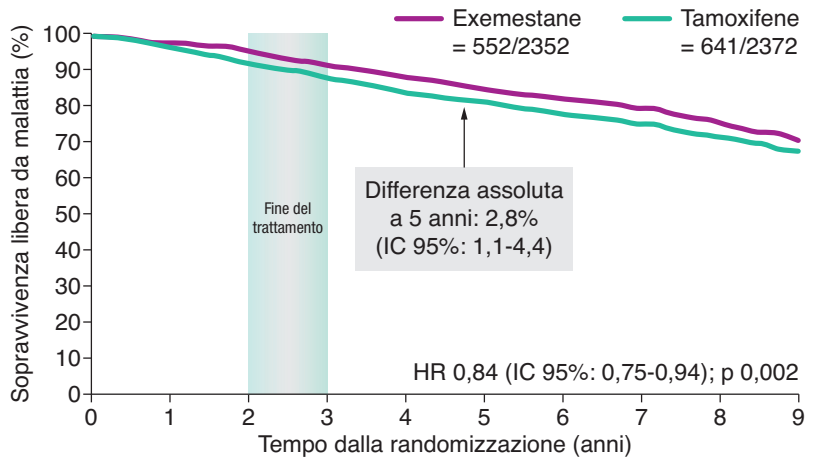
pazienti con recettori ormonali positivi lo switch a exemestane si è tradotto, pertanto, in una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte del 17% rispetto a tamoxifene.

### ■ Terza analisi: ECCO/ESMO 2009

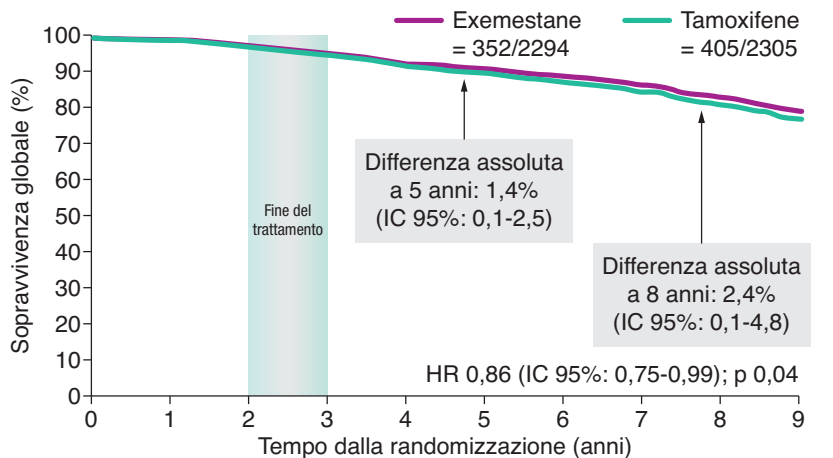
La terza analisi è stata presentata come comunicazione orale al congresso ECCO/ESMO 2009 ed è stata condotta con più del 90% delle pazienti che aveva un follow-up di almeno 6 anni<sup>16</sup>. Sono stati riportati 1193 eventi per la DFS: 552 nel gruppo in trattamento con exemestane e 641 nel gruppo tamoxifene, con un HR di 0,84 (IC 95%: 0,75-0,94;  $p = 0,002$ ) nell'analisi ITT, che corrisponde ad un beneficio assoluto a favore del gruppo trattato con exemestane a 5 anni del 2,8% (IC 95%: 1,1-4,4) (Figura 1). Risultati simili sono stati osservati nel gruppo di pazienti con recettori ormonali positivi o ignoti, con un HR di 0,82 (IC 95%: 0,73-0,92;  $p = 0,0009$ ); il beneficio, molto spiccato durante il periodo di trattamento (HR 0,64; IC 95%: 0,52-0,79), si mantiene e si trascina negli anni successivi (HR 0,93; IC 95%: 0,80-1,07), con un effetto *carry-over* simile a quello già noto con tamoxifene. Non è stata riscontrata un'eterogeneità dell'effetto in funzione della presenza di coinvolgimento linfonodale ascellare, trattamento chemioterapico adiuvante, stato recettoriale (positivo o ignoto), durata del trattamento adiuvante con tamoxifene, età alla randomizzazione. Per quanto riguarda l'analisi di sopravvivenza globale, sono stati complessivamente osservati 793 decessi: 373 nel gruppo in trattamento con exemestane e 420 nel gruppo in trattamento con tamoxifene, con un HR di 0,89 (IC 95%: 0,77-1,02;  $p = 0,09$ ). Nell'analisi condotta nelle pazienti con recettori ormonali positivi o ignoti, il numero di decessi è stato 352 con exemestane e 405 con tamoxifene, con un HR di

**FIGURA 1**

Sopravvivenza libera da malattia nell'analisi ITT e sopravvivenza globale nelle pazienti ER+ o sconosciuto



Numero di eventi/a rischio	
E	0/2352 59/2247 64/2173 83/2061 73/1955 70/1846 62/1695 52/1362 54/775 27+8*/274
T	0/2372 82/2257 104/2138 104/2001 73/1895 67/1791 71/1638 65/1281 45/702 22+7*/267



Numero di eventi/a rischio	
E	0/2352 59/2247 64/2173 83/2061 73/1955 70/1846 62/1695 52/1362 54/775 27+8*/274
T	0/2372 82/2257 104/2138 104/2001 73/1895 67/1791 71/1638 65/1281 45/702 22+7*/267

0,86 (IC 95%: 0,75-0,99; p = 0,04), confermando il vantaggio in termini di sopravvivenza globale già osservato nella precedente analisi, che si traduce in un vantaggio assoluto a 5 anni dell'1,4%

malattia ("post-treatment"). In considerazione della molteplicità dei confronti effettuati, sono stati considerati statisticamente significativi valori di p < 0,01. Eventi avversi severi di grado 3-

(IC 95%: 0,1-2,5) e ad 8 anni del 2,4% (IC 95%: 0,1-4,8).

## COMPLIANCE E TOLLERABILITÀ

Per quanto riguarda la compliance, il trattamento assegnato è stato interrotto prematuramente per cause diverse dalla recidiva di malattia o dal decesso in 667 pazienti, delle quali 365 trattate con exemestane e 302 con tamoxifene: in particolare, 138 pazienti del gruppo exemestane e 121 del gruppo tamoxifene hanno interrotto la terapia a causa di eventi avversi<sup>12</sup>. L'analisi di tollerabilità è stata condotta in accordo al trattamento effettivamente ricevuto, riportando gli eventi avversi di grado peggiore dalla randomizzazione. Oltre alla comune analisi che include tutto il tempo di osservazione delle pazienti (trattamento + follow-up successivo) fino all'eventuale comparsa di recidiva di malattia, sono state anche condotte due ulteriori analisi, una limitata al tempo di trattamento ("on-treatment") e una, presentata al congresso ECCO/ESMO 2009, relativa ai soli eventi avversi registrati nel follow-up post-trattamento e prima dell'eventuale recidiva di

4 sono stati osservati in 426 (18,4%) pazienti con exemestane e 411 (17,6%) pazienti con tamoxifene. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'incidenza di eventi cardiovascolari (21,6% vs 19,6%;  $p = 0,08$ ), e di eventi tromboembolici (2,1% vs 3,1%;  $p = 0,02$ ) fra exemestane e tamoxifene, rispettivamente. Infarti del miocardio e morti improvvise sono stati nel complesso eventi rari (1,4 % vs 1,1%;  $p = 0,28$ ). Dolore muscolo-scheletrico (37,6% vs 29,9%;  $p < 0,001$ ), artrite (17,8% vs 15,1%;  $p = 0,01$ ), osteoporosi (9,5% vs 7,5%;  $p = 0,01$ ) e sindrome del tunnel carpale (2,8% vs 0,6%;  $p < 0,001$ ) sono stati riportati più frequentemente dalle pazienti che hanno praticato lo *switch* a exemestane rispetto a quelle rimaste in trattamento con tamoxifene, mentre i crampi muscolari (2,6% vs 4,4%;  $p = 0,001$ ) sono stati più frequenti con tamoxifene; tali effetti sono essenzialmente emersi nell'analisi *on-treatment*, ed appaiono risolversi con la sospensione del trattamento, come dimostrato dall'analisi "*post-treatment*", che non documenta differenze statisticamente significative fra i due gruppi di trattamento. Il tasso di incidenza di fratture per 1000 donne/anno è stato di 17,6 (IC 95%: 15,1-20,5) per exemestane e di 13,4 (IC 95%: 11,3-16,1) per il tamoxifene. Un numero minore di eventi ginecologici severi (6,8% vs 10,4%;  $p < 0,001$ ) e di sanguinamenti vaginali (4,9% vs 7,2%;  $p = 0,001$ ) sono stati riportati con exemestane rispetto a tamoxifene ed un numero minore di pazienti in trattamento con exemestane ha sviluppato iperplasia o polipi endometriali rispetto a tamoxifene (1,5% vs 3,9%;  $p < 0,001$ ). Non sono invece state osservate differenze significative nel numero di carcinomi dell'endometrio fra i 2 gruppi di pazienti.

### ■ Effetti scheletrici e su biomarcatori ossei

Un sottoprotocollo dello studio IES ha analizzato i cambiamenti della densità minerale ossea (*bone mineral density* - BMD) e del metabolismo osseo, per valutare gli effetti collaterali ossei di exemestane: i risultati di tale studio sono stati pubblicati da Coleman RE et al su *Lancet Oncology* 2007<sup>17</sup>. Lo studio è stato condotto in 17 dei 366 centri coinvolti nello studio IES. I principali criteri per definire la partecipazione delle pazienti a questo sotto-studio erano l'eleggibilità allo studio IES, l'assenza di osteoporosi valutata sul rachide lombare e sul femore, l'assenza di trattamento con bifosfonati, concomitante o nei 6 mesi precedenti, la compliance ad una valutazione a lungo termine della BMD attraverso la tecnica DXA (Dual X-Ray Absorptiometry) e l'assenza di altre malattie o di trattamenti farmacologici concomitanti con effetti attesi sul metabolismo osseo. La densitometria ossea è stata misurata con tecnica DXA a livello del rachide lombare (L1-L4) e del femore (collo femorale, triangolo di Ward e femore totale) prima della randomizzazione nello studio IES e successivamente a 6, 12 e 24 mesi. Per migliorare la precisione della tecnica, le procedure di misurazione con DXA sono state standardizzate e le determinazioni sono state monitorate ed analizzate centralmente. Sono stati raccolti inoltre campioni di siero ed urine prima della randomizzazione e durante il trattamento a 3, 6, 9, 12, 18 e 24 mesi, per l'analisi di marcatori biochimici di turnover osseo: sono stati in particolare misurati marcatori di riassorbimento osseo a livello urinario (N-telopeptide e deossipiridinolina) e a livello sierico (il telopeptide C-terminale del collagene di tipo I), e marcatori di formazione ossea (fosfatasi alcalina specifica dell'osso, osteocalcina, peptide C-terminale del pro-

tocollagene di tipo D). L'obiettivo primario del sotto-progetto era il confronto del cambiamento medio ad 1 anno rispetto al valore basale della BMD misurata a livello lombare e femorale nelle pazienti randomizzate a tamoxifene, rispetto a quelle randomizzate a exemestane. Obiettivi secondari comprendevano i cambiamenti nei marcatori di turnover osseo fra i 2 gruppi di trattamento, i cambiamenti all'interno di ciascun gruppo della BMD e dei marcatori ossei, la presenza di correlazioni fra i cambiamenti della BMD e dei marcatori del metabolismo osseo. Complessivamente, sono state inserite nello studio 206 pazienti: 101 randomizzate a exemestane e 105 a tamoxifene. Non sono state osservate variazioni significative nella BMD nel gruppo randomizzato a continuare tamoxifene. Invece, la BMD si è ridotta nei 6 mesi successivi allo switch da tamoxifene a exemestane del 2,7% (IC 95%: 2,0-3,4;  $p < 0,0001$ ) al rachide lombare e dell'1,4% (IC 95%: 0,8-1,9;  $p < 0,0001$ ) al femore, continuando a ridursi nei mesi successivi sebbene più lentamente. La riduzione della BMD dopo lo switch a exemestane ha determinato un'incidenza maggiore di osteopenia a 24 mesi e 5 pazienti, che erano osteopeniche al basale, hanno sviluppato osteoporosi; nessuna paziente invece con BMD nei range di normalità all'inizio dello studio ha manifestato osteoporosi. I marcatori di turnover osseo sono aumentati nelle donne trattate con exemestane in tutte le misurazioni effettuate in maniera statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), mentre sono rimasti costanti nel tempo nel gruppo di donne che ha continuato tamoxifene. Infine, con un follow-up mediano di 58 mesi ed un tempo di esposizione mediano a exemestane di 30 mesi, 162 pazienti (7%) nel gruppo exemestane e 115 pazienti (5%) nel gruppo tamoxifene hanno riportato fratture (odds ratio 1,45;  $p =$

0,003); in particolare, 84 (4%) e 64 (3%) di queste pazienti hanno riportato fratture prima della visita di follow-up a 24 mesi.

### ■ Effetti sull'endometrio

Un ulteriore sottoprotocollo ha valutato prospetticamente i cambiamenti a livello dell'utero in un gruppo di pazienti dello studio IES: tale studio è stato condotto in 26 centri ed aveva come obiettivo primario la proporzione di pazienti con spessore endometriale  $\geq 5$  mm a 24 mesi dalla randomizzazione, misurato con ecografia transvaginale (TVUS)<sup>18</sup>. Obiettivi secondari erano la proporzione di pazienti con spessore endometriale  $\geq 5$  mm a 6 e 12 mesi dopo la randomizzazione e a 12 e 24 mesi dopo la fine del trattamento, lo spessore endometriale come variabile continua e il volume uterino. In tutto, sono state inserite 219 pazienti, ma 36 pazienti di un centro sono state escluse dall'analisi a causa di problemi rilevati in corso di monitoraggio, lasciando 183 pazienti per l'analisi ITT. Al basale, i due gruppi erano ben bilanciati per caratteristiche demografiche e precedente trattamento, lo spessore endometriale mediano era di 6 mm e il 62,6% delle pazienti presentava uno spessore endometriale aumentato ( $\geq 5$  mm). Complessivamente, il confronto primario è stato condotto su 117 pazienti che hanno ricevuto almeno 2 anni del trattamento endocrino assegnato: 62 trattate con exemestane e 55 con tamoxifene. Uno spessore endometriale  $\geq 5$  mm a 24 mesi è stato rilevato nel 35,5% (IC 95%: 23,6%-47,45%) delle pazienti randomizzate a exemestane e nel 61,8% (IC 95%: 49%-74,7%) delle pazienti randomizzate a proseguire tamoxifene ( $p = 0,004$ ). La differenza nella proporzione di pazienti con spessore endometriale aumentato è emersa a 6 mesi dalla randomizzazione (43,5% con exemestane vs

65,2% con tamoxifene;  $p = 0,01$ ) e si è mantenuta durante il periodo di trattamento previsto dal protocollo. A 12 mesi dalla fine del trattamento, non sono state osservate differenze nella proporzione di pazienti con spessore endometriale aumentato (30,8% con exemestane vs 34,7% con tamoxifene,  $p = 0,67$ ). Le pazienti randomizzate a exemestane hanno manifestato un rapido decremento dello spessore endometriale nei primi 6 mesi di terapia (cambiamento mediano dal basale  $-1,9$  mm; IC 95%: da  $-3,1$  a  $-0,6$ ;  $p = 0,003$ ). Le pazienti randomizzate a proseguire il trattamento con tamoxifene non hanno invece presentato significativi cambiamenti dello spessore endometriale dal basale a 24 mesi dalla randomizzazione. Nessuna differenza infine in termini di cambiamenti dello spessore endometriale dal basale è stata osservata fra i 2 gruppi di trattamento a 12 e 24 mesi dalla fine della terapia. Per quanto riguarda il volume uterino, è stata osservata una significativa riduzione a 6 mesi nelle pazienti randomizzate a exemestane rispetto a tamoxifene ( $p = 0,002$ ). Tale differenza si è mantenuta significativa a 12 e 24 mesi di trattamento ed ancora a 12 mesi dalla fine della terapia, mentre nessuna differenza significativa è stata osservata a 24 mesi dalla fine della terapia.

## RISULTATI DELLA QUALITÀ DI VITA

Tra marzo 2000 e gennaio 2002, 582 pazienti sono state inserite nel sottoprotocollo che ha valutato la qualità di vita, misurata attraverso il questionario FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast), insieme ad un questionario sui sintomi endocrini (ES)<sup>19</sup>. Il FACT-B è un questionario di 38 domande, con 6 sottoscale che esplorano il benessere fisico (7 domande),

sociale (7 domande), emotivo (6 domande), funzionale (7 domande), il rapporto con il medico (2 domande) e alcune problematiche aggiuntive specifiche di donne affette da carcinoma mammario (9 domande). I questionari di qualità di vita sono stati somministrati prima della randomizzazione e successivamente a 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48 e 60 mesi, alla sospetta recidiva o all'interruzione del trattamento e un mese dopo la recidiva. L'obiettivo primario era il *Trial Outcome Index* (TOI) del questionario FACT-B: il TOI è la somma dei punteggi di 23 domande che si riferiscono alla sfera fisica e funzionale e alla sottoscala specifica per il carcinoma mammario: punteggi TOI più alti sono associati ad una migliore qualità di vita, ed un cambiamento di 5 punti è considerato clinicamente rilevante. Obiettivi secondari erano il FACT-B + ES, che riflette la qualità di vita complessiva, e l'ES, che si riferisce alla totalità dei sintomi endocrini. Complessivamente, 3474 questionari (85,3%) sono stati completati e considerati per l'analisi. La qualità di vita è stata generalmente buona e stabile nei 2 anni, senza differenze rilevanti tra i due gruppi di trattamento nel punteggio TOI o nei sintomi endocrini, ad eccezione di una modesta riduzione del punteggio TOI nella valutazione a 6 mesi nei pazienti del gruppo exemestane ( $-2,1$ ; IC 95%: da  $-3,67$  a  $-0,52$ ;  $p = 0,009$ ): in tutte le altre valutazioni temporali, non ci sono differenze nei punteggi TOI fra i due gruppi. Non sono state inoltre osservate differenze tra i due gruppi di trattamento nel punteggio totale FACT-B + ES. Per quanto riguarda i sintomi endocrini, un considerevole gruppo di pazienti ha riferito sintomi vasomotori, in particolare le caldane (exemestane 46%; tamoxifene 45%), alla randomizzazione e durante il trattamento, senza significative differenze fra i 2 gruppi. Non sono state

osservate altre significative differenze tra i 2 gruppi in termini di sintomi endocrini, con l'eccezione delle perdite vaginali, riportate più frequentemente con tamoxifene ( $p < 0,001$ ).

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo studio IES dimostra con chiarezza l'efficacia della strategia switch con exemestane in pazienti in postmenopausa, operate per un carcinoma mammario che esprime i recettori ormonali. In tali pazienti, infatti, l'impiego di exemestane per 3 anni, dopo i primi 2 anni di terapia con tamoxifene, produce un vantaggio assoluto del 3% in termini di DFS a 5 anni e del 2,4% in termini di OS a 8 anni.

I risultati riportati dallo studio IES possono, pertanto, essere considerati come la più forte evidenza scientifica disponibile al momento a favore dell'uso di un inibitore delle aromatasi nel trattamento ormonale adiuvante di pazienti con carcinoma mammario in postmenopausa ed, in particolare, dell'impiego della strategia *switch*, non essendo stato tuttora dimostrato con la strategia *up-front* un beneficio a favore degli inibitori delle aromatasi in termini di sopravvivenza globale.

Un beneficio in DFS ed OS a favore della strategia *switch* è stato dimostrato anche con anastrozolo nella metanalisi degli studi ABCSG-8, ARNO-95 e ITA, che ha documentato una significativa riduzione del rischio di recidiva (HR 0,59; IC 95%: 0,48-0,74;  $p < 0,0001$ ) e di morte (HR 0,71; IC 95%: 0,52-0,98;  $p < 0,038$ )<sup>20</sup>. Inoltre, una più ampia metanalisi condotta dall'Early Breast Cancer Treatment Collaborative Group (EBCTCG) e presentata al SABCS nel 2008 ha ulteriormente confermato che, applicando una

strategia di *switch*, è possibile produrre un beneficio sia nella DFS (differenza assoluta a 6 anni del 3,5%;  $p < 0,00001$ ) che nell'OS (differenza assoluta a 6 anni del 2,2%;  $p < 0,004$ )<sup>21</sup>.

Meno solidi sono i dati relativi alla strategia di "sequenza", vale a dire la programmazione di un cambiamento da tamoxifene a inibitore delle aromatasi dopo 2 anni, pianificato all'inizio del trattamento con tamoxifene. I dati disponibili derivano dallo studio ABCSG-8, in cui la sequenza tamoxifene-anastrozolo ha determinato all'analisi "*censored*" un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da recidiva (RFS) (HR 0,85; IC 95%: 0,71-1,01) e di OS (HR 0,78; IC 95%: 0,62-0,98) rispetto a tamoxifene<sup>22</sup>, e dallo studio BIG1-98, che tuttavia è notevolmente alterato dal fatto che il 40% circa delle pazienti nel braccio tamoxifene ha in realtà cambiato il trattamento e assunto letrozolo<sup>23</sup>. Senza dubbio, sono necessari ulteriori studi randomizzati che valutino l'efficacia della sequenza.

Al contrario, è abbastanza solida l'evidenza sul fatto che i vantaggi ottenuti nei due diversi studi che hanno valutato la strategia di impiego *up-front* di anastrozolo e letrozolo (ATAC, BIG) sono limitati nella tipologia (solo DFS) e nella dimensione. Nello studio ATAC, ad un follow-up ormai maturo di 100 mesi, il trattamento adiuvante con anastrozolo delle pazienti con tumore ER+ o ignoto è stato associato ad una riduzione del rischio di recidiva (HR 0,85; IC 95%: 0,76-0,94), ma non del rischio di morte (HR 0,97; IC 95%: 0,86-1,11)<sup>24</sup>. Possibili spiegazioni di tale risultato sono un effetto di anastrozolo prevalente nella prevenzione delle recidive locali, con conseguente scarso impatto sulla sopravvivenza globale delle pazienti, una più lunga sopravvivenza dopo la recidiva delle pazienti trattate con tamoxifene grazie all'impiego successivo degli inibi-

TABELLA 3

Risultati degli studi di terapia adiuvante con inibitori delle aromatasi impiegati in strategia switch e up-front

Strategia	Studio	Confronto	N	DFS HR (IC 95%)	Vantaggio assoluto	OS HR (IC 95%)	Differenza	Note
Switch	IES*	E vs T	4724	0,82 (0,73-0,92)	3% a 5 anni	0,86 (0,75-0,99)	2,4% a 8 anni	-
	ABCSG8/ ARNO 95	A vs T	3224	0,60 (0,44-0,81)	3,1% a 3 anni	nr	1% a 3 anni	-
	ITA	A vs T	448	0,35 (0,18-0,68)	5,8% a 3 anni	nr	nr	-
	ABCSG8§/ ARNO/ITA	A vs T	4006	0,59 (0,48-0,74)	3% a 2,5 anni	0,71 (0,52-0,98)	2% a 2,5 anni	-
	BIG1-98	L vs T	2905	0,85 (0,67-1,09) 0,76 (0,59-0,98)^	2,4% a 3 anni 3,3% a 3 anni^			Cross-over nel 41,9%
Sequenza	ABCSG-8	T→A vs T	3714	0,85 (0,71-1,01)^	nr	0,78 (0,62-0,98)^	nr	Cross-over nell'11,7%
	BIG1-98	T→L vs T	3096	0,95 (0,76-1,19) 0,88 (0,70-1,11)^	1,6% a 5 anni 2,2% a 5 anni^	nr	nr	Cross-over nel 39,5%
Up-front	ATAC	A vs T	6241	0,85 (0,76-0,94)	4,8% a 9 anni	0,97 (0,86-1,11)	-	-
	BIG1-98	L vs T	4922	0,88 (0,78-0,99) 0,84 (0,74-0,95)^	3% a 5 anni 3,4% a 5 anni^	0,87 (0,75-1,02) 0,81 (0,69-0,94)^	0,9% a 5 anni	Cross-over nel 25,2%
	TEAM#	E vs T	9775	0,89 (0,77-1,03)	nr	nr	nr	-

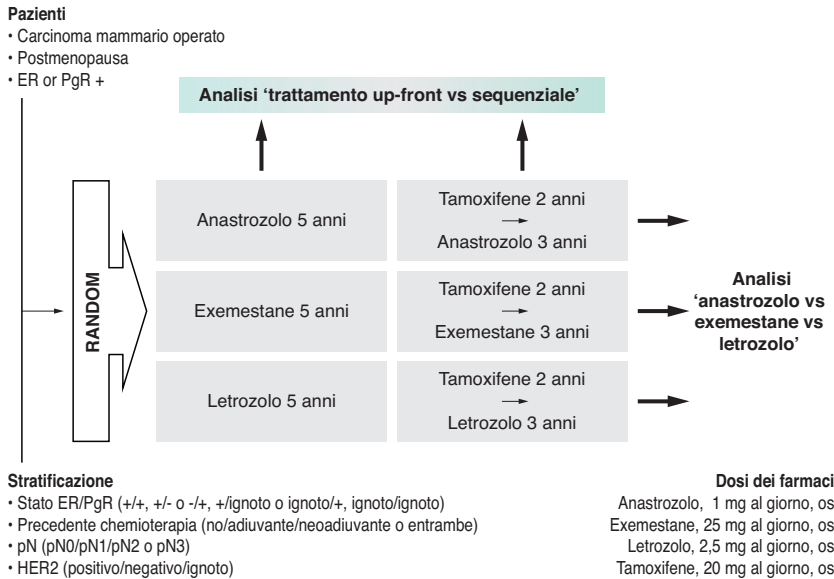
E: exemestane, T: tamoxifene, A: anastrozolo, L: letrozolo, P: placebo; nr: non riportato; \*popolazione ER+ o unknown; §2/3 delle pazienti complessive dello studio; ^analisi "censored"; #lo studio confronta in realtà T→E vs E, ma i dati sinora disponibili si limitano ai primi 2,75 anni di follow-up, quindi al confronto testa a testa tra E e T.

tori delle aromatasi, un miglioramento delle cause di morte tumore specifiche, controbilanciato da un incremento di morti da altre cause<sup>25</sup>. I dati infine dello studio BIG 1-98 suggeriscono un vantaggio statisticamente significativo della terapia *up-front* con letrozolo a 5 anni in termini di DFS (HR 0,88; IC 95%: 0,78-0,99; p = 0,03), ma non di OS (HR 0,87; IC 95%: 0,75-1,02; p = 0,08), anche se tale risultato diventa statisticamente significativo con l'analisi *censored* (HR 0,81; IC 95%: 0,69-0,94), troncando cioè le informazioni di quelle pazienti che hanno scelto di praticare il *cross-over* da tamoxifene a letrozolo; tuttavia, se è vero che l'analisi basata sull'*intention-to-treat* tende a sfavorire il trattamento sperimentale ne-

gli studi dove si è verificato un *cross-over* da tamoxifene all'inibitore delle aromatasi, è altresì vero che le analisi *censored* introducono una distorsione opposta e tendono a esaltare l'effetto del trattamento sperimentale, come peraltro chiaramente spiegato dagli autori del BIG-1 98<sup>23</sup>. In questo senso è opportuno sottolineare che non esiste alcuna metodologia di analisi che possa contrastare gli effetti confondenti del *cross-over* e la conseguente impossibilità di condurre correttamente le analisi di sopravvivenza. Il *cross-over* dovrebbe essere riservato a condizioni molto particolari, in cui vi sia un reale e quantitativamente rilevante rischio di danno per le pazienti in studio che stanno ricevendo il tratta-

FIGURA 2

Disegno dello studio FATA-GIM3



mento standard. A parere di chi scrive, in nessuno dei casi in cui il *cross-over* è stato consentito negli studi di terapia adiuvante con inibitori delle aromatasi le differenze presentate erano tali da indurre a una scelta di questo tipo, mentre è un notevole danno il fatto di non poter avere dati attendibili sugli effetti in termini di sopravvivenza in studi importanti, come appunto il BIG1-98. La metanalisi dell'EBCTCG ha, comunque, confermato un vantaggio a favore della strategia *up-front* per la sola DFS (differenza assoluta a 8 anni del 3,9%;  $p < 0,00001$ ), ma non per l'OS (dif-

ferenza assoluta a 8 anni dello 0,2%;  $p < 0,3$ )<sup>21</sup>.

ferenza assoluta a 8 anni dello 0,2%;  $p < 0,3$ )<sup>21</sup>.

Considerando che i dati dello studio TEAM presentati al SABCS 2008 si limitano al confronto testa a testa tra exemestane e tamoxifene nei primi 2,75 anni dello studio, l'unico confronto diretto per ora disponibile fra impiego *up-front* o sequenziale degli inibitori delle aromatasi viene dallo studio BIG 1-98 e non ha dimostrato differenze significative in termini di DFS e OS fra le due strategie.

Un quadro complessivo dei risultati degli studi di terapia adiuvante con inibitori delle aromatasi impiegati in strategia switch e *up-*

front si evince dalla Tabella 3. Un ampio studio randomizzato di fase 3 Italiano, lo studio FATA-GIM3 (codice EUDRACT 2006-004018-42), reso possibile da un finanziamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è in corso per rispondere alle due domande tuttora irrisolte: se la strategia *up-front* (sicuramente più costosa) è migliore di quella sequenziale e quale farmaco tra anastrozolo, exemestane e letrozolo è più efficace. Lo studio, il cui disegno è riportato nella Figura 2, richiede l'inserimento di 3600 pazienti e ha già arruolato oltre un terzo delle pazienti previste.

## BIBLIOGRAFIA

1. 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 randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
2. Smith IE, Dowsett M: Aromatase inhibitors in breast cancer. *NEJM* 2003; 348: 2431-2442.
3. Rossi E, Morabito A, Di Rella F et al: Endocrine effects of adjuvant letrozole compared with tamoxifen in hormone-responsive postmenopausal patients with early

- breast cancer: the HOBEOE trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3192-3197.
4. Giudici D, Ornati G, Briatico G et al: 6-methylenandrosta-1,4-diene-3,17-dione (FCE 24304): a new irreversible aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem* 1988; 30: 391-394.
  5. Geisler J, King N, Anker G et al: In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2089-2093.
  6. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY et al: Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1399-1411.
  7. Lønning PE, Bajetta E, Murray R et al: Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2234-2244.
  8. Iaffaioli RV, Formato R, Tortoriello A et al: Phase II study of sequential hormonal therapy with anastrozole/exemestane in advanced and metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1621-1625.
  9. Bertelli G, Garrone O, Merlano M et al: Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology* 2005; 69(6): 471-477.
  10. Chia S, Gradishar W, Mauriac L et al: Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1664-1670.
  11. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV et al: Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4883-4890.
  12. 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. *NEJM* 2004; 350: 1081-1092.
  13. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL et al: Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1965-1971.
  14. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburger 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. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008: 15 (abstr).
  15. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al: Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559-570.
  16. Coombes RC, Kilburn LS, Beare SL et al: Survival and safety post study treatment completion: an updated analysis of the Intergroup Exemestane Study (IES). *EC-CO 15/ESMO* 2009, 34.
  17. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI et al: Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 119-127.
  18. Bertelli G, Hall E, Ireland E et al: Long-term endometrial effects in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2-3 years tamoxifen. *Ann Oncol* 2009; Aug 28 [Epub ahead of print].
  19. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS et al: Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 910-917.
  20. 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.
  21. 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-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008: 12 (abstr).
  22. 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 and colorectal cancer study group trial 8. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008: 14 (abstr).
  23. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A et al: Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *NEJM* 2009; 361: 766-776.
  24. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al: 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.
  25. Seruga B, Tannock IF: Up-front use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for breast cancer: the emperor has no clothes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 840-842.

Il Pensiero Scientifico Editore

