Le nuove strategie terapeutiche per il cancro della mammella

Data 30 ottobre 2002
Categoria oncologia

una rewiew sull' argomento

Attualmente sono disponibili circa 30 molecole per il trattamento del cancro della mammella , la metà di queste sono state messe in commercio nell’ultima decade. La mortalità per cancro della mammella è in diminuzione e questa attività senza precedenti nella ricerca di nuovi farmaci lascia ben sperare per il futuro.
D’altro canto però il grande numero di associazioni possibili e di eventuali regimi terapeutici pone il dilemma del come valutare l’efficacia di ogni farmaco e regime e di compararne i benefici con gli altri.
Un recente studio di J O’Shaughnessy e collaboratori mette a fuoco il problema.Gli studiosi infatti hanno sperimentato in un trial multicentrico l’associazione tra docetaxel e capecitabina vs docetaxel in monoterapia dimostrando che nei cancri della mammella in fase avanzata già trattati con antracicline la chemioterapia in combinazione otteneva un miglioramento nella sopravvivenza rispetto alla monochemioterapia a scapito però di una evidente maggior tossicità e di una inevitabile riduzione di dosaggio. Molti oncologi non ritengono questa associazione un nuovo standard di trattamento perché tossica come trattamento palliativo e non testato in maniera sequenziale e non provato da altri studi.
Suddividendo i farmaci per categorie disponiamo oggi di :

Chemioterapici
4 nuove molecole hanno aumentato le opzioni terapeutiche disponibili, ma nella malattia in fase avanzata solo il docetaxel ha mostrato una risposta migliore del trattamento standard con antracicline.Nel cancro della mammella iniziale , studi non ancora pubblicati sembrano indicare che la terapia adiuvante con docetaxel in sostituzione del 5 fluorouracile possa portare a un ulteriore vantaggio sulla sopravvivenza (circa il 5%) ma con un aumentato rischio di neutropenia e sepsi. Altri trial sono in corso per valutare lo schema sequenziale vs la combinazione . Il Placlitaxel , invece, non ha mostrato un benefico maggiore della chemioterapia convenzionale per il cancro mammario avanzato e ha deluso le iniziali promesse per un uso come terapia adiuvante. I risultati iniziali avevano suggerito un piccolo guadagno in termini di sopravvivenza con un uso sequenziale dopo doxorubicina e ciclofosfamide (95% vs 93 % dopo 18 mesi di follow up) ma con l’aumeto del tempo di follow up non si è evidenziato alcun guadagno.
La capecitabina è una fluoropirimidina , un profarmaco, attivato a 5 fluorouracile dalla timidina fosoforilasi un enzima che spesso presenta un’attività elevata più nelle cellule cancerose rispetto ai tessuti normali.La capecitabina si è dimostrata attiva e ben tollerata senza significativa alopecia e sembra efficace come gli altri farmaci ma non disponiamo ancora di trial appropriati .Lo stesso commento si può applicare ad un alcaloide della vinca la vinorelbina.

Terapieendocrine.
Per almeno 30 anni il tamoxifene è stato il gold standard del trattamento endocrino del cancro della mammella. Gli sviluppi più recenti della endocrino terapia sembrano più importanti di quelli della chemioterapia. Gli inibitori dell’aromatasi di terza generazione anastrozolo, lestrozolo, exemestano inibiscono l’enzima responsabile della sintesi degli estrogeni a partire dagli androgeni. Questi nuovi farmaci hanno una maggiore potenza e specificità dei loro predecessori e nelle donne in menopausa riducono gli estrogeni circolanti a livelli non dosabili. Gli effetti sulle donne non ancora in menopausa sono più complessi e questi farmaci sono controindicati nelle donne con ovaie funzionanti .Nella malattia avanzata questi farmaci si sono dimostrati più efficaci del megestrolo acetato , per di più il lestrozolo e l’anastrazolo come terapia di prima linea si sono dimostrati superiori o pari al tamoxifene stesso.
Il trattamento preoperatorio con lestrozolo in pazienti anziane con cancri mammari di grosso volume ha portato a maggiori riduzioni della massa tumorale rispetto al tamoxifene permettendo un maggior numero di interventi chirurgici conservativi. Maggior beneficio da questo farmaco dovrebbero trovare i pazienti affetti da tumori con EGFR + e HER-2 +.
Almeno 10 trial sono attualmente in corso per valutare questi farmaci come terapia adiuvante.
Il primo e più largo di questi Trial l’ATAC (Anastrozole and Tamoxifen Alone or in Combination) ha già rilevato una piccola ma significativa differenza nelle ricadute nel gruppo trattato con anastrozolo rispetto al gruppo trattato con tamoxifene. Il vantaggio appare maggiore per i tumori con recettori positivi per estrogeni e progesterone. Inoltre l’anastrozolo è associato a minor frequenza di cancro dell’endometrio ,di eventi tromboembolici , di vampate e incremento ponderale e sanguinamenti vaginali. Un ulteriore vantaggio sembra essere la minore frequenza di cancri controlaterali paragonata con il tamoxifene .Questi risultati sono preliminari , la mediana di follow up è di 31 mesi e non sono disponibili i dati sulla sopravvivenza , i problemi muscoloscheletrici , incluse le fratture sono più comuni con anastrzolo e non disponiamo di dati sulla tollerabilità a 5 anni degli inibitori di terza generazione.
Nelle pazienti in premenopausa gli analoghi del LHRH , il buserelin e il goserelin in combinazione con il tamoxifene migliorano la percentuale di sopravvivenza e di risposta .Il Fluvestrant è un nuovo antiestrogeno che differisce dal tamoxifene per il fatto che agisce attraverso una down regulation del recettore per gli estrogeni e non ha attività di agonista parziale per gli estrogeni.Il fluvestrant agisce anche dopo il fallimento del tamoxifene , ma il suo ruolo nel lungo termine è ancora incerto.
Trastuzumab

Il Trastuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro recettore HER-2 che è associato ad una prognosi peggiore ed è espresso in circa il 25 % dei cancri della mammella .Un Trial condotto su pazienti con malattia avanzata e tumore con espressione HER-2 , ha dimostrato che l’aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia aumenta il numero della regressioni tumorali , la mediana di sopravvivenza e la durata della risposta. I risultati riportati non trovano precedenti per un nuovo farmaco in pazienti in fase avanzata.
Il Trastuzumab è generalmente ben tollerato ma associato a scompenso cardiaco, in genere reversibile , quando somministrato con la doxorubicina.Il Tastuzumab è raccomandato in combinazione con il placlitaxel , il docetaxel viene spesso impiegato in sostituzione del placlitaxel e un maggior numero di regressioni è stato riportato in associazione con lavinorelbine.
Il Trastuzumab da solo è anche attivo come terapia di prima linea per malattia avanzata con regressioni che durano più di un anno e con bassa tossicità. Il Trastuzumab è attivo soltanto sui tumori con una forte sovraespressione del recettore HER-2.
Bifosfonati
I bifosfonati clodronato e pamidronato riducono la morbilità per metastasi ossee, ipercalcemia , dolore , fratture, e sono ormai u trattamento standard nelle fasi avanzate di malattia.
L’Ibandronato e lo Zoledronato sono molto più potenti ,ma la loro superiorità clinica sui vecchi bifosfonati deve essere ancora provata.
Soltanto il clodronato, paradossalmente il meno potente , è stato provato per via orale come terapia adiuvante. Un piccolo trial tedesco ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza , con riduzione delle metastasi ossee e ,a sorpresa ,anche di quelle viscerali. Viceversa un trial finlandese , anch’esso piccolo, non ha dimostrato alcuna riduzione delle metastasi ossee ,ha dimostrato invece un più alto rischio di metastasi non scheletriche e una peggiore sopravvivenza .In questo ultimo anno un altro Trial il più grande e l’unico con un braccio placebo ha dimostrato che il clodronato somministrato per 2 anni riduce significativamente la mortalità a 2 anni e le metastasi ossee per la durata del trattamento ma non ha alcun effetto dopo e sulle metastasi viscerali .
La comparsa di nuovi farmaci per il trattamento del cancro della mammella ha comportato molti e differenti miglioramenti nella terapia.

Conclusioni

Nella chemioterapia adiuvante il docetaxel sembra aver portato un nuovo miglioramento della sopravvivenza , ma con altri nuovi farmaci è difficile valutare i benefici soprattutto se comparati con complessità ,tossicità e costi crescenti.
Per quanto concerne l’endocrino terapia gli inibitori della aromatasi di terza generazione sembrano più potenti del tamoxifene nelle fasi avanzate di malattia e potrebbero essere usati nella terapia adiuvante.Tra gli adiuvanti i bifosfonati si sono rivelati efficaci e sicuri e capaci di migliorare la sopravvivenza.
Il trastuzumab ha dimostrato un importante principio : gli anticorpi monoclonali aumentano l’efficacia della chemioterapia nei pazienti che presentano una sovraespressione HER-2. Con questo nuovo bagaglio terapeutico lo sviluppo di terapie mirate e personalizzate diventa un obiettivo sempre più importante.

Lancet 2002;360:790-92