Vecchie terapie efficaci nel K mammario con pochi recettori

Data 09 settembre 2008
Categoria oncologia

Una metanalisi ha dimostrato l'efficacia delle "vecchie" polichemioterapie nel cancro della mammella "povero" di ER, in particolare nelle donne con età < 50 e 50-69 anni.

Il decorso del tumore iniziale della mammella dipende dallo stato dei linfonodi e dalle caratteristiche biologiche del tumore primario, in particolare la presenza dei recettori estrogenici (ER). Se il tumore primario reciso è "povero" di ER, il rischio di recidiva a 5 anni è molto alto e la terapia ormonale ha poco effetto, mentre sono di particolare interesse i risultati ottenuti con la chemioterapia adiuvante.
Poiché un trial di chemioterapia adiuvante può includere un numero troppo esiguo di pazienti il cui tumore è "povero" di ER per raggiungere la stabilità statistica, gli effetti di questo trattamento sulle recidive e la mortalità, specialmente nel lungo termine, sono meglio studiati da metanalisi, periodicamente aggiornate, dei principali studi clinici randomizzati.
L'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) è stato creato nel 1984-85 per coordinare metanalisi quinquennali relative a donne con cancro della mammella iniziale (EBCTCG, Tratment of early breast cancer. Volume 1: Worldwide Evidence 1985-1990, Oxford University Press, 1990; EBCTCG, Lancet 1992; 339: 1-15, 71-85; EBCTCG, Lancet 1998; 352: 930-42; Lancet 2005; 339: 1687-717). L'ultimo studio condotto è qui presentato; analizza gli effetti della polichemioterapia adiuvante vs nessuna chemioterapia nel cancro della mammella "povero" di ER, includendo non solo gli studi in cui non è stato somministrato tamoxifene, ma anche quelli in cui il tamoxifene è stato somministrato ad entrambi i gruppi.
La revisione è stata condotta su 96 trial, iniziati dal 2000 e con l'ultimo follow-up nel 2005-06. Le informazioni sono state reperite da 20.000 donne con tumore a bassa densità di ER, trattate con chemioterapia (gli autori qui si riferiscono ad un trattamento prolungato con combinazioni standard di farmaci, ad es. cicli di CMF, FAC o FEC, dove C=ciclofosfamide, M=metotrexato, F=5-fluorouracile, A=doxorubicina, E=epirubicina), tamoxifene o entrambe. 6000 donne erano incluse in 46 trial di confronto polichemioterapia vs no chemioterapia, di cui 3000 per il confronto chemioterapia vs nessuna terapia e 3000 per il confronto chemioterapia + tamoxifene vs solo tamoxifene (date di inizio degli studi tra il 1975 ed il 1996). Le restanti 14.000 pazienti avevano partecipato a 50 trial tamoxifene vs no tamoxifene (3000 per il confronto tamoxifene vs nessuna terapia e 11.000 per il confronto tamoxifene+polichemioterapia vs polichemioterapia; date di inizio degli studi tra il 1972 e il 1993).
Nelle pazienti coinvolte gli ER erano assenti o poco espressi (<10 femtomoli/mg di proteina citosolica); forse, alcuni casi erano falsi negativi.
Lo scopo è stato verificare l'efficacia della polichemioterapia, del tamoxifene e della loro combinazione nel ridurre la recidiva e la mortalità correlate al cancro della mammella "povero" di ER nelle diverse fasce di età.
Nelle donne (età <50 o 50-69 anni) incluse nei trial di confronto polichemioterapia vs no chemioterapia, la prima riduceva la recidiva, la mortalità per tumore alla mammella e quella per qualisiasi causa.
Nelle donne di età <50 anni (1907, 15% con linfonodi positivi) i rischi a 10 anni sono stati: recidiva 33% vs 45% (rapporto 0.73, 2p<0.00001), mortalità per tumore alla mammella 24% vs 32% (rapporto 0.73, 2p=0.0002), morte per qualsiasi causa 25% vs 33% (rapporto 0.75, 2p=0.0003).
Nelle donne di età 50-69 anni (3965, 58% con linfonodi positivi) i rischi a 10 anni sono stati: recidiva 42% vs 52% (rapporto 0.82, 2p<0.00001), mortalità per tumore alla mammella 36% vs 42% (rapporto 0.86, 2p=0.0004), morte per qualsiasi causa 39% vs 45% (rapporto 0.87, 2p=0.0009).
I dati riportati indicano che il tamoxifene ha poco effetto su recidiva e mortalità nelle donne che presentavano cancro della mammella "povero" di ER e non modifica significativamente l'effetto della polichemioterapia.
Nelle donne con cancro della mammella "povero" di ER e con un'età < 50 o 50-69 anni, la polichemioterapia adiuvante usata era sicura (avevano, infatti, pochi effetti sulla mortalità per cause diverse dal tumore della mammella), e produceva una sostanziale riduzione dei rischi di recidiva e morte a 10 anni.
Questa revisione trova un limite nella scarsa definizione delle pazienti esaminate, facendo riferimento ad un gruppo eterogeneo di donne con tumore della mammella "povero" di ER.

La metanalisi ha dimostrato l'efficacia delle "vecchie" polichemioterapie nel cancro della mammella "povero" di ER, in particolare nelle donne con età < 50 e 50-69 anni. Più recenti o future terapie adiuvanti potranno ridurre in misura maggiore il rischio di recidiva e di mortalità da cancro mammario.

Fonte: Lancet 2008; 371: 29-40

Commento

L'editoriale di accompagnamento mette in luce come le metanalisi dell'EBCTCG, nel loro insieme, descrivono l'importanza della chemioterapia nel cancro della mammella estrogeno negativo e suggeriscono un effetto benefico della chemioterapia adiuvante nelle donne con linfonodo sia negativo che positivo, con una riduzione del rischio di mortalità a 10 anni del 6-8 %.
R. Yerushalmi e K. Gelmon, autori dell'editoriale, evidenziano due limiti principali della metanalsi:

- gli studi inclusi si basavano su un criterio esclusivamente anatomico di eleggibilità del tumore e del coinvolgimento linfonodale, i trial attuali, invece, definiscono il tumore della mammella dallo stato ormonale, quindi dalla presenza o meno dell'overespressione del recettore per l'Epidermal Growth Factor (HER-2);
- il test per la valutazione degli estrogeni non era sempre ben validato, questo potrebbe spiegare la non classificazione dello stato ormonale. Il termine "povero" di ER utilizzato più volte nella metanalisi non è soddisfacente per descrivere la misura di densità e affinità recettoriale che oggi rappresentano un fattore predittivo della malattia.

Un ulteriore problema è rappresentato dall'esclusione delle donne più anziane; infatti, i risultati diventano statisticamente significativi solo analizzando insieme le donne di età compresa tra 50-59 e quelle tra 60-69 anni.
Sebbene la metanalisi suggerisca l'importanza della chemioterapia adiuvante, sarebbe utile uno studio di confronto tra pazienti definite triple negative (senza recettori estrogenici, progestinici e HER-2) e quelle estrogeno negative, ma con un'overespressionedell'HER-2.
Quest'ultima metanalisi dell' EBCTCG conferma il contributo della chemioterapia nella riduzione di recidiva del cancro della mammella ER negativo, ma ulteriori sforzi devono essere compiuti per definire i vari sottotipi di questo tumore, lo studio di regimi terapeutici meno debilitanti ma efficaci, e lo sviluppo di nuove strategie per coloro che non vengono curate con la chemioterapia convezionale.

Referenze

1) Lancet 2008; 371: 4-5

Dottoressa Daniela Piccioni

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]