Acido zoledronico nel cancro mammario

Data 24 febbraio 2009
Categoria oncologia

L'acido zoledronico, aggiunto alla terapia ormonale, migliora l'intervallo libero da malattia nelle donne in pre-menopausa operate per cancro mammario ormono-sensibile.

Gli autori sono partiti dalla constatazione che nelle donne in pre-menopausa con cancro mammario ormono-sensibile il trattamento post-chirurgico attualmente raccomandato è costituito da tamoxifene associato alla soppressione ovarica. Gli inibitori dell'aromatasi si sono dimostrati preferibili nelle donne in post-menopausa, ma non ci sono dati consistenti in pre-menopausa. L'acido zoledronico sembrerebbe possedere proprietà antitumorali.
E' stato pertanto disegnato uno studio in cui sono state reclutate 1803 donne in pre-menopausa con cancro mammario ormono-sensibile. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere goserelin + tamoxifene oppure anastrozolo con/senza acido zoledronico (4 mg per via endovenosa ogni sei mesi). Il trattamento è durato 3 anni e l'end-point primario era la sopravvivenza libera da malattia. End-point
secondari erano la sopravvivenza libera da recidive e la sopravvivenza totale.
Dopo un follow-up mediano di 47,8 mesi la sopravvivenza libera da malattia era del 92,8% nel gruppo tamoxifene, del 92,0% nel gruppo anastrozolo. La sopravvivenza libera da malattia era del 90,8% nel gruppo trattato con sola terapia endocrina e del 94% nel gruppo trattato con terapia endocrina + acido zoledronico. La riduzione del rischio di recidiva ottenuta dall'acido zoledronico era del 36% (HR 0,64; 95%CI 0,46-0,91). Non si aveva però, con l'aggiunta del farmaco, una riduzione della mortalità totale (HR 0,60; 95%CI 0,32-1,11).
Gli autori concludono che l'aggiunta di acido zoledronico alla terapia ormonale migliora la sopravvivenza libera da malattia nelle donne in pre-menopausa operate per cancro mammario ormono-dipendente.

Fonte:

Gnant M et al for the ABCSG-12 Trial Investigators. Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 2009 Feb 12; 360:679-691.

Commento di Renato Rossi

Nello studio recensito in questa pillola vi erano, in sostanza, 4 gruppi:
- 451 donne trattate con tamoxifene
- 449 trattate con tamoxifene + acido zoledronico
- 453 trattate con anastrozolo
- 450 trattate con anastrozolo + acido zoledronico.

In più tutte le donne ricevevano goserelin.
Gli autori hanno effettuato un primo confronto tra tutte le donne che hanno ricevuto tamoxifene (451 + 449 = 900) e tutte quelle trattate con anastrozolo (453 + 450 = 903). Questo confronto ha dimostrato che non c'è differenza per l'end-point primario tra le due terapie. Poi gli autori hanno confrontato le donne trattate con acido zoledronico (449 + 450 = 889) e quelle che non hanno ricevuto acido zoledronico (451 + 453 = 904) ed in questo caso hanno visto che la somministrazione di acido zoledronico migliora la sopravvivenza libera da malattia con una riduzione del rischio di recidiva del 36%. Il modesto recensore di queste note, naufragando nella marea di tabelle presenti (nello studio originale o nel materiale supplementare disponibile online), ha faticato a capire a quale gruppo ci si deve primariamente riferire per valutare i risultati: se al gruppo anastrozolo vs tamoxifene o al gruppo acido zoledronico vs non acido zoledronico. Poi, dopo attenta lettura, ha scoperto (tabella 3 di pagina 686 dello studio originale) che il confronto tra i due gruppi acido zoledronico vs non acido zoledronico viene considerato dagli autori come un'analisi per sottogruppi. Che i gruppi sui quali considerare l'analisi dell'end-point primario siano anastrozolo vs tamoxifene si evince anche dalla lettura del full text. Infatti lo studio era stato originariamente disegnato per arruolare 1250 pazienti e determinare la superiorità (per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia) dell' anastrozolo vs tamoxifene. Tuttavia dopo una raccomandazione del comitato internazionale il campione venne aumentato a 1800 pazienti con una potenza del 90% per una hazard ratio di 1,80.
Non so se gli esperti di critical appraisal concorderanno, ma a chi scrive, sembra che, se così è, la conclusione che si può trarre da questo studio dovrebbe, formalmente, essere la seguente: nelle donne in pre-menopausa operate per cancro mammario ormono-sensibile non c'è differenza per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia tra goserelin + tamoxifene e goserelin + anastrozolo. E' possibile che l'aggiunta di acido zoledronico alla terapia ormonale migliori questo end-point, ma trattandosi di un'analisi per sottogruppi è prudente aspettare i risultati di studi futuri.
Con quali meccanismi l'acido zoledronico agisce come antitumorale? Studi preliminari hanno dimostrato che può inibire l'adesione e la proliferazione delle cellule neoplastiche, produrre apoptosi, stimolare la risposta autoimmunitaria e infine avere un effetto antiangiogenico.