Letrozolo in monoterapia o in sequenza con il tamoxifene nel k della mammella

Data 25 luglio 2010
Categoria oncologia

La sopravvivenza libera da malattia è risultata simile nelle donne tratatte con solo letrozolo rispetto a aquelle trattate in sequenza con letrozolo e tamossifene.

Per decenni la terapia adiuvante standard per le donne in post-menopausa affette da cancro al seno precoce positivo ai recettori per gli estrogeni è stato il tamoxifene che, assunto per 5 anni, ha migliorato la sopravvivenza libera da malattia ed ha ridotto la mortalità per cancro al seno (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2005;365:1687-717).

Lo studio BIG 1-98 (Breast International Group), studio multicentrico che ha visto partecipare anche centri oncologici italiani, ha confrontato tamoxifene con un inibitore delle aromatasi, entrambi in monoterapia, rispetto a due trattamenti sequenziali: tamoxifene seguito da un inibitore delle aromatasi e un inibitore delle aromatasi seguito dal tamoxifene.

I risultati iniziali hanno mostrato una riduzione del rischio di cancro metastatico recidivante con un inibitore delle aromatasi rispetto al tamoxifene, entrambi in monoterapia (BIG 1-98 Collaborative Group. N Engl J Med 2005;353:2747-57).

Lo studio BIG 1-98 è un trial randomizzato in doppio cieco di fase III che ha coinvolto donne in post-menopausa affette da cancro precoce della mammella positivo ai recettori per gli estrogeni o progesterone.

Le donne sono state divise in 4 gruppi: tamoxifene per 5 anni, letrozolo per 5 anni, letrozolo per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni, tamoxifene per 2 anni seguito da letrozolo per 3 anni.

L'end point primario dello studio era valutare la sopravvivenza libera da malattia, definita come l'intervallo di tempo tra la randomizzazione ed uno dei seguenti eventi: ricorrenza della malattia a livello locale, regionale o a distanza; diagnosi di un nuovo cancro invasivo nella mammella controlaterale; qualsiasi altro tipo di cancro; morte senza altri episodi cancerosi. Sono stati inoltre valutati altri end point, quali: il tempo di recidiva del cancro originale (inclusa l'invasione regionale della mammella controlaterale (ma non una nuova diagnosi tumorale o la morte non associata ad un evento canceroso precedente), il tempo della ricorrenza della malattia a distanza (definito come il tempo intercorso tra la randomizzazione e la comparsa di una metastasi del cancro mammario), la sopravvivenza totale.

Le pazienti sono state valutare all'inizio dello studio, ogni sei mesi per i primi 5 anni, ed ogni anno negli anni successivi. La valutazione è stata effettuata grazie ad esami ematologici e mammografie bilaterali.

L'analisi sul trattamento sequenziale è stata effettuata su 6182 donne che sono state assegnate ad uno dei 4 gruppi in studio. Le caratteristiche cliniche erano bilanciate tra i 4 gruppi. L'età mediana delle pazienti era di 61 anni (range 31-89) ed il tempo mediano di follow-up è stato di 71 mesi.

> Il tasso di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è stato di 87,9% nel gruppo trattato con letrozolo da solo, 87,6% nel gruppo trattato con letrozolo seguito da tamoxifene, 86,2% nel gruppo trattato con tamoxifene seguito da letrozolo e dell'84,6% nelle pazienti trattate solo con tamoxifene. L'incidenza cumulativa di tumore al seno ricorrente in donne trattate con tamoxifene dopo letrozolo, non differiva rispetto a quella nelle pazienti trattate con letrozolo in monoterapia.

Per quanto riguarda **lasicurezza** , si sono verificati più **eventitromboembolici** in ogni gruppo che prevedeva l'uso di tamoxifene rispetto al letrozolo in monoterapia (4,1%-4,9% vs 2,4% rispettivamente, p<0.001), mentre stroke ed attacchi ischemici transitori si sono manifestati con incidenze comparabili tra i gruppi (1,7%-1,9% vs 1,4%, p=0.74). L'incidenza di eventi cardiaci era anche in questo caso simile nei gruppi che prevedevano tamoxifene rispetto al letrozolo in monoterapia (6,1%-7,0% vs 5,7%, p=0.45).

L'ipercolesterolemia si è verificata invece più frequentemente in ogni gruppo che prevedeva il letrozolo rispetto al tamoxifene in monoterapia (41,5%-53,2% vs 29,9%).

L'emorragiavaginale è stata riportata nel 9,9% delle pazienti in monoterapia con tamoxifene, nel 5,1% nelle pazienti a letrozolo in monoterapia, e nel 6,4% e 7,5% con la terapia sequenziale (p<0.001).

Caldane e sudorazione notturna si sono manifestate in tutti i gruppi, ma la loro frequenza era maggiore con tamoxifene rispetto al letrozolo in monoterapia (caldane: 41,7%-44,0% vs 37,7%, p=0.003; sudorazione notturna: 17,8%-19,4% vs 15,6%, p=0,04).

Dolori articolari e/o muscolari sono stati invece più frequenti nelle pazienti trattate con letrozolo rispetto al tamoxifene in monoterapia (31,9%-34-7% vs 30,1%, p=0.05) e l'aumento dell'incidenza di queste reazioni avverse nelle donne a regime sequenziale si è verificato quando queste erano in trattamento con letrozolo.

L'incidenza più alta di **fratture** si è verificata nelle donne trattate con letrozolo rispetto al tamoxifene, entrambi in monoterapia, (p=0,02). L'incidenza delle fratture nelle donne del gruppo tamoxifene-letrozolo è stata simile a quelle randomizzate al solo letrozolo (9.4% e 9.8%) così come l'incidenza delle fratture nel gruppo letrozolo tamoxifene era simile a quella del gruppo con solo tamoxifene (7,5% e 7,3%).

Tra i gruppi, è stato riscontrato un numero simile di **decessi non causati da cancro al seno ricorrente** o nuovo cancro primario non al seno, tranne che per il **tumoreendometriale** che si è manifestato in 13 donne trattate con tamoxifene, in 2 donne a letrozolo ed in 4 casi per ogni gruppo sequenziale (p=0.01).

Secondo gli autori né il tamoxifene seguito dal letrozolo né il letrozolo seguito dal tamoxifene sono superiori alla terapia con il solo letrozolo. Una precedente analisi dei dati del trial aveva inoltre mostrato che la frequenza delle ricadute dopo due anni dalla randomizzazione era ridotta nel gruppo letrozolo rispetto a quello a tamoxifene, in particolar modo nelle donne con metastasi linfonodali multiple, masse tumorali estese ed invasione vascolare (Mauriac L, et al. Ann Oncol 2007;18:859-67). Un pattern simile è stato riscontrato anche grazie all'analisi delle pazienti in terapia sequenziale. Lo studio ha inoltre evidenziato che il trattamento con letrozolo per due anni seguito da tamoxifene ha mostrato un'efficacia simile a quella del letrozolo in monoterapia. Tale risultato potrebbe essere dovuto ad un prolungamento dell'effetto benefico del letrozolo, simile a quello riscontrato dopo la sospensione dell'anastrozolo nello studio ATAC (Forbes JF et al. Lancet Oncol 2008;9:45-53).

Gli autori concludono che, sia per quel che riguarda l'efficacia che la sicurezza, questo studio fornisce informazioni aggiuntive a supporto della terapia endocrina adiuvante con letrozolo in donne in postmenopausa con cancro precoce (o iniziale per me è precoce) endocrino-responsivo della mammella, nonché ulteriori opportunità terapeutiche per il trattamento di tali pazienti.

Dottor Francesco Salvo

Conflitto di interessi

Lo studio è stato finananziato dalla Novartis. Diversi autori hanno ricevuto compensi da varie ditte farmaceutiche.

Commento di Luca Puccetti

Lo studio avendo un follow-up a 5 anni non ha sostanzialmente confermato la maggior efficacia dimostrata a 2 anni e i risultati sulla safety appaiono simili tranne forse i dati sul k dell'endometrio più frequente nel gruppo tamossifene. Pertanto la terapia con letrozolo sembra giustificata solo per i primi 2 anni, al fine di prevenire le recidive precoci e quindi garantire milgiore qualità di vita, successivamente la terapia ormonale può essere effettuata con tamossifene senza diminuzioni per quanto concerne la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni.

Riferimentibibliografici

BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med 2009; 361: 766-76.

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