

# Terapia endocrina adiuvante nel tumore della mammella

## inibitori dell'aromatasi e tamoxifene in donne in postmenopausa

C GRAIFF<sup>1</sup>, R ZIMOL<sup>2</sup>

### Quesiti del medico di medicina generale

Ad una paziente di 77 anni viene diagnosticata una neoplasia mammaria (carcinoma lobulare infiltrante), HER2 negativo, con indice di proliferazione basso e con recettori per gli estrogeni positivi. Viene consigliato, dopo l'intervento chirurgico, letrozolo (Femara<sup>®</sup>) 1 cpr/die, motivo per il quale la paziente si reca dal suo medico curante. Scorrendo a video la lista dei farmaci contro le recidive del tumore al seno, il MMG si accorge che vi sono grandi differenze di prezzo tra gli inibitori dell'aromatasi. Un trattamento mensile con Femara<sup>®</sup> fino all'inizio di luglio costava € 173,86, ossia più di 3 volte rispetto ad anastrozolo (Arimidex<sup>®</sup>), un altro inibitore delle aromatasi. Il glorioso tamoxifene, Nolvadex<sup>®</sup> (antiestrogeno), usato in particolare in premenopausa, presenta un costo mensile di € 12,96. Si può avere un'idea più chiara e più completa sulla solidità degli studi per questi 2 gruppi di farmaci (tamoxifene e inibitori dell'aromatasi)? Che differenze reali e di che misura in termini di sopravvivenza possono dare tamoxifene, letrozolo e anastrozolo in una donna di 77 anni? Ci sono differenze di efficacia e sicurezza tra gli inibitori dell'aromatasi?

### Risposta breve

Gli inibitori dell'aromatasi per il trattamento adiuvante delle donne con tumore mammario in postmenopausa e recettori ormonali positivi, migliorano la sopravvivenza libera da malattia (DFS) rispetto a tamoxifene (con una riduzione assoluta del rischio, ARR, compresa tra 2,3% e 3,6%)<sup>1-5</sup>, efficacia che si riscontra anche nei soggetti anziani. Evitare una recidiva loco-regionale, un cancro nella mammella controlaterale e una recidiva distale metastatica precoce (eventi che sono stati considerati nell'end point DFS) è importante per la paziente<sup>6</sup>. Per la sopravvivenza complessiva, non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra anastrozolo e tamoxifene<sup>2,3,5</sup>. Con letrozolo si è ottenuta una superiorità modesta (ARR 1,4%)<sup>7</sup>. In generale le linee guida raccomandano un trattamento di prima linea con un inibitore dell'aromatasi<sup>6,8,9</sup>, anche se tamoxifene rimane

ancora un'opzione per alcune pazienti a rischio molto basso di recidive e buona probabilità di sopravvivenza a 10 anni<sup>10,11</sup>.

Secondo la linea guida italiana dell'AIOM<sup>9</sup>, che è l'unica che valuta il trattamento **nelle donne di età ≥70 anni**, il tumore della mammella nella donna anziana ha una prognosi più favorevole rispetto alla donna giovane. La paziente in postmenopausa candidata alla terapia ormonale adiuvante **dovrebbe essere trattata con un inibitore dell'aromatasi o con tamoxifene, in base alla presenza di fattori di rischio individuali, che possono renderla più vulnerabile agli effetti avversi dell'uno piuttosto che dell'altro farmaco**. Gli inibitori dell'aromatasi e tamoxifene presentano effetti indesiderati differenti: i primi possono portare ad un aumento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, ipercolesterolemia e fratture osse, mentre l'utilizzo di tamoxifene comporta un aumento del rischio di sviluppare trombosi venosa e cancro endometriale.

Se si opta per il trattamento con un inibitore dell'aromatasi, le linee guida non esplicitano quale sia da preferire e viene suggerito che i benefici degli IA rappresentino un effetto di classe<sup>6</sup>. Per quanto riguarda il costo, letrozolo risulta il farmaco nettamente più costoso.

### La terapia endocrina nel tumore al seno

La terapia ormonale viene somministrata come terapia adiuvante nel carcinoma invasivo. L'uso di tale terapia viene raccomandata nella maggior parte delle donne con recettori ormonali positivi indipendentemente dallo stato menopausale, età o espressione/amplificazione di HER2. Il trattamento con tamoxifene viene raccomandato nelle donne in premenopausa, poiché gli inibitori dell'aromatasi (IA) non sono indicati nelle donne con funzionalità ovarica conservata<sup>8</sup>.

In generale, nelle **donne in postmenopausa** con recettori ormonali positivi, le linee guida americane e italiane raccomandano come prima linea un trattamento con un IA<sup>6,8,9</sup>. La linea guida NICE e quella della Società Europea di Oncologia Medica ritengono che tamoxifene sia ancora un'opzione per alcuni soggetti a rischio molto basso di recidive<sup>10</sup> e buona probabilità di sopravvivenza a 10 anni<sup>11</sup>.

Nel 2011 si è tenuta la 12° Consensus Conference a St. Gallen, che ha riunito esperti di tutto il mondo sulla terapia adiuvante nel carcinoma della mammella operato<sup>12</sup>. La maggior parte dei partecipanti (79%) ha ritenuto che le donne con un coinvolgimento linfonodale e con tumore ormonosensibile dovrebbero utilizzare un IA.

Secondo l'89% dei Panelisti, l'utilizzo di tamoxifene da solo rimane ancora un'opzione per alcune pazienti.

Per quanto riguarda la modalità di trattamento (iniziare subito con un IA o dopo 2-3 anni di trattamento con tamoxifene), il gruppo di esperti si è invece diviso e il 52% ritiene che gli IA andrebbero utilizzati dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene, mentre il 41% dei Panelisti reputa che la terapia con un IA vada iniziata subito.

Anche considerando le linee guida, non vi è una visione univoca sulla modalità di terapia con un IA, infatti per due linee guida gli IA come terapia da iniziare subito andrebbero destinati alle donne ad elevato rischio<sup>9,11</sup>, mentre altre tre linee guida pongono sullo stesso piano la terapia iniziale con un IA o dopo 2-3 anni di trattamento con tamoxifene<sup>6,8,10</sup>.

Il tumore della mammella nella donna anziana (età ≥70 anni)

1. Direttore Divisione di Oncologia Medica, Ospedale Centrale di Bolzano; 2. Farmacista, Redazione Dialogo sui Farmaci. In collaborazione con Del Zotti Francesco, Artebani Adriano, Dalla Via Attilio, Lippa Luciano, Mangione Paolo e Sabbì Diego (medici della rete "Netaudit" [www.netaudit.org](http://www.netaudit.org)).

ha un profilo prognostico più favorevole: l'età avanzata alla diagnosi è associata a fattori biologici più favorevoli, come una maggiore ormono sensibilità, diminuita iper-espressione di HER2, basso grading e indice di proliferazione<sup>9</sup>. Tali donne dovrebbero essere trattate con un IA o con tamoxifene, in base alla presenza di fattori di rischio individuali<sup>9</sup>. In Italia gli IA, indicati sia come terapia per 5 anni sia dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene sono anastrozolo e letrozolo, mentre exemestane è indicato solo come terapia sequenziale. Non risultano pubblicati studi di confronto tra una terapia adiuvante per 5 anni con exemestane rispetto ad una con tamoxifene nel cancro invasivo non metastatico.

### Efficacia degli inibitori dell'aromatasi rispetto a tamoxifene

Per confrontare l'efficacia di tamoxifene rispetto agli IA come terapia giornaliera per 5 anni, terapia considerata nel caso clinico in questione, sono stati condotti due studi uno di confronto con anastrozolo (ATAC)<sup>13</sup>, e uno di confronto con letrozolo (BIG 1-98)<sup>14</sup>. Sono state incluse donne con cancro al seno invasivo operabile in postmenopausa di età mediana al momento dell'arruolamento pari a 61-64 anni (in uno studio il 27% delle donne incluse presentavano un'età  $\geq 70$  anni<sup>15</sup> e nell'altro quelle di età  $\geq 75$  anni erano il 6%<sup>16</sup>). È stato considerato come obiettivo principale la sopravvivenza libera da eventi (*Disease Free Survival*, DFS), valutato in tempi diversi che è risultato migliore con IA rispetto a tamoxifene (tabella 1). Secondo una metanalisi<sup>17</sup> che ha valutato il rischio di recidiva di cancro al seno, l'uso degli IA è associato ad una riduzione assoluta del rischio del 2,9% ad un follow up mediano di 5 anni.

Considerando le donne anziane gli IA hanno migliorato la DFS e il rischio di recidive rispetto a tamoxifene in modo simile in ogni fascia età<sup>5,16</sup>.

Per quanto riguarda la sopravvivenza complessiva non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra anastrozolo e tamoxifene<sup>2,3,5</sup>. Con letrozolo si ottiene una riduzione assoluta del rischio del 1,4%<sup>a</sup>, il che significa che **bisogna trattare 72 donne perché una abbia un aumento della sopravvivenza complessiva a 5 anni di terapia**<sup>7</sup>.

### Sicurezza della terapia endocrina

Sia gli inibitori dell'aromatasi che tamoxifene possono provocare vampate, sudorazione notturna e secchezza vaginale<sup>8</sup>. Considerando separatamente le due categorie di farmaci emerge che: gli IA sono comunemente associati a sintomi muscoloscheletrici, osteoporosi e un aumento delle fratture osse; mentre tamoxifene è associato ad un aumento del rischio di cancro all'utero e di trombosi venose profonde<sup>8</sup>.

Una metanalisi pubblicata a settembre di quest'anno, ha esaminato gli eventi avversi associati a tali farmaci<sup>18</sup>. Sono stati considerati i risultati emersi dallo studio ATAC ad un follow-up mediano di 100 mesi (per anastrozolo)<sup>5</sup> e BIG 1-98 ad un follow-up mediano di 51 mesi (per letrozolo)<sup>1</sup>. Considerando i singoli eventi avversi emerge che:

- per la **malattia cardiovascolare** la terapia con un IA per 5 anni aumenta il rischio di tale evento rispetto ad una terapia con solo tamoxifene. Per letrozolo l'OR è stato pari a 1,43 (l'outcome ha incluso oltre la malattia cardiaca ischemica anche l'insufficienza cardiaca). Per anastrozolo l'OR è stato pari a 1,24 (l'outcome ha incluso solo la malattia cardiovascolare ischemica). L'OR complessivo per i due farma-

**tabella 1**

**Efficacia degli inibitori dell'aromatasi riguardo la sopravvivenza libera da eventi (DFS) espressa come HR e ARR<sup>a</sup> in donne con recettori ormonali positivi**

DFS (tempo mediano)	Anastrozolo vs tamoxifene	Letrozolo vs tamoxifene
4,2 anni (51 mesi) <sup>1</sup>	Non presente	HR 0,82 (95% IC 0,71-0,95) ARR= 2,7%
5,7 anni (68 mesi) <sup>2,3</sup>	HR 0,83 (95% IC 0,72-0,95) ARR= 2,6%	Non presente
6,3 anni (76 mesi) <sup>4</sup>	Non presente	HR 0,88 (95% IC 0,78-0,99) ARR= 2,3%
8,3 anni (100 mesi) <sup>5</sup>	HR 0,85 (95% IC 0,76-0,94) ARR= 3,4%	Non presente
10 anni <sup>3</sup>	HR 0,86 (95% IC 0,78-0,95) ARR= 3,6%	Non presente

a. Dati ottenuti attraverso una semplice tabella di contingenza.

ci è stato pari a 1,30 (p= 0,01) e il rischio aumenta in modo proporzionale alla durata del trattamento.

- Gli IA aumentano il rischio di incorrere in una **frattura ossea** (OR 1,48).

- Un trattamento per 5 anni con letrozolo rispetto a 5 anni di tamoxifene triplica il rischio di presentare **ipercolesterolemia** (OR 3,14); una durata del trattamento più breve con un IA potrebbe ridurre tale rischio. Anche per quanto concerne anastrozolo, uno studio<sup>19</sup>, non inserito in questa pubblicazione, ha evidenziato che anche per tale principio attivo vi è un aumento del rischio di ipercolesterolemia (OR 2,73). Riguardo a questo effetto secondario è possibile la prescrizione a carico del SSN delle statine per le iperlipidemie, non corrette dalla sola dieta, indotte dagli IA (Nota 13)<sup>20</sup>.

- Con una terapia per 5 anni con gli IA vi è una dimezzamento del rischio di **trombosi venosa** rispetto a tamoxifene (OR 0,57).

- Anche per il **carcinoma endometriale** vi è una diminuzione del rischio (OR 0,22) per gli IA rispetto a tamoxifene, tuttavia tale evento è molto raro e si è verificato nello 0,1% delle pazienti trattate con un IA e nello 0,5% di quelle trattate con tamoxifene.

- Non si sono riscontrate differenze nel rischio di **eventi cerebrovascolari** né per tamoxifene né per gli IA.

Secondo la metanalisi il trattamento per 2-3 anni con tamoxifene e successivamente con un IA per completare i 5 anni di terapia endocrina, potrebbe bilanciare gli eventi avversi delle due classi di farmaci, tuttavia le linee guida non sono concordi su quale modalità di trattamento sia da preferire. Una problematica da considerare nella scelta del trattamento riguarda anche le interazioni farmacologiche. Infatti l'efficacia di tamoxifene potrebbe essere ridotta dalla co-somministrazione di principi attivi che inibiscono il CYP2D6. I farmaci che potenzialmente potrebbero ridurre maggiormente l'efficacia di tamoxifene appartengono alla classe de-

gli antidepressivi (soprattutto paroxetina e fluoxetina, ma anche bupropione e duloxetina), dei farmaci antiaggreganti (ticlopidina) e degli antiparatiroidi (cinacalcet)<sup>21</sup>.

### Effetto di classe

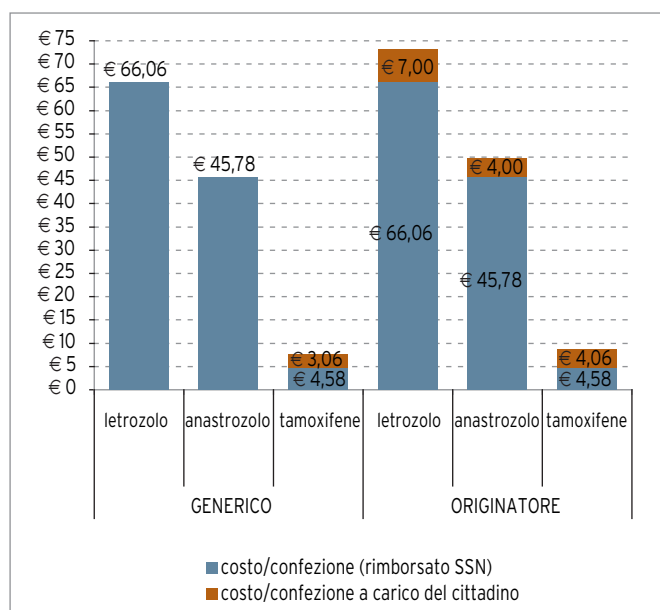
Non ci sono studi che hanno confrontato gli IA tra di loro, e secondo le linee guida tali farmaci hanno un'efficacia e un profilo di tossicità simile<sup>6,8</sup> per cui viene suggerito che i benefici degli IA rappresentino un effetto di classe<sup>6</sup>. È in corso uno studio che confronta un trattamento per 5 anni con anastrozolo rispetto a letrozolo (FACE trial)<sup>22</sup>. Tale studio potrà meglio definire se esistono differenze di efficacia e tollerabilità tra questi due principi attivi.

### Confronto dei prezzi

Fino a luglio di quest'anno, letrozolo costava più di 3 volte rispetto ad una terapia con anastrozolo, disponibile da febbraio 2011 anche come generico. Dalla fine di luglio è disponibile anche il generico di letrozolo, che tuttavia rimane l'IA più costoso. Considerando la quota a carico del cittadino, la paziente deve pagare € 7,00 a scatola per acquistare letrozolo originatore (Femara<sup>®</sup>) e € 4,00 a scatola per anastrozolo originatore (Arimidex<sup>®</sup>). Tamoxifene, sia come generico che come specialità, risulta il farmaco più economico. Se la paziente desidera l'originatore (Nolvadex<sup>®</sup>) deve pagare € 4,06 a scatola. Inoltre nessun generico si è allineato al prezzo di riferimento, per cui la differenza da pagare è di € 3,06 (grafico 1).

#### grafico 1

Confronto dei costi/confezione degli originator\* e dei generici di anastrozolo, letrozolo e tamoxifene



\*Gli originator considerati sono stati: Femara<sup>®</sup>, Arimidex<sup>®</sup> e Nolvadex<sup>®</sup>, 20 mg. I costi si riferiscono alla lista di trasparenza del 17 ottobre.

### Quello che lo specialista dovrebbe anche considerare

- In una paziente di 77 anni, il tumore della mammella presenta una prognosi più favorevole rispetto ad una donna giovane. Per questa paziente tamoxifene potrebbe essere un'opzione ragionevole. Se ancora si decidesse di somministrare alla paziente un IA, sarebbe preferibile utilizzare il generico del farmaco meno costoso.
- Considerando il costo degli IA, emerge che letrozolo è il farmaco più costoso, con un prezzo di circa € 20 a scatola superiore rispetto ad anastrozolo.
- Considerando la lista di trasparenza del 17 ottobre 2011 per anastrozolo e letrozolo generici non c'è un costo aggiuntivo per la paziente. Vi è solo un costo aggiuntivo in caso di prescrizione degli originatori (Femara<sup>®</sup> e Arimidex<sup>®</sup>).
- Paradossalmente il farmaco più conveniente per il SSN, cioè tamoxifene, è quello che penalizza maggiormente la paziente perché non ci sono alternative allineate al prezzo di riferimento.

### Bibliografia

1. Coates AS et al. J Clin Oncol 2007; 25: 486-92.
2. ATAC Trialists' Group. Lancet 2005; 365: 60-2.
3. Cuzick J et al. Lancet Oncol 2010; 11: 1135-41.
4. The BIG 1-98 Collaborative Group. N Engl J Med 2009; 361: 766-76.
5. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Lancet Oncol 2008; 9: 45-53.
6. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 3784-96.
7. Colleoni M et al. J Clin Oncol 2011; 29: 1117-24.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast cancer. Version 2.2011. www.nccn.org (accesso del 9.09.2011).
9. Linee Guida AIOM: Neoplasia della mammella 2010. www.aiom.it/ (accesso del 19.09.2011).
10. ESMO 2011. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl\\_6/vi12.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi12.full.pdf+html) (accesso del 19.09.2011).
11. NICE 2009. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. www.nice.org/ (accesso del 19.09.2011).
12. Gnant M. St. Gallen 2011: summary of the consensus discussion. Breast Care 2011; 6: 136-41.
13. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Lancet 2002; 359: 2131-39.
14. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. N Engl J Med 2005; 353: 2747-57.
15. Ring A et al. Cancer Res 2010; 70: 403s-404s.
16. Crivellari D et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1972-9.
17. Dowsett et al. J Clin Oncol 2010; 28: 509-18.
18. Amir E. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1299-309.
19. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Lancet Oncol 2006; 7: 633-43.
20. Determinazione 6 giugno 2011: modifica alla nota 13 di cui alla determinazione 23 febbraio 2007. GU n. 163 del 15.07.2011.
21. Tamoxifene. Potenziali reazioni avverse. Dialogo sui Farmaci 2010; 3: 124.
22. US National Institutes of Health. www.clinicaltrials.gov (accesso del 20.09.2011).