

## Trattamento del carcinoma mammario

### Focus on anastrozole

Anastrozolo (ANA) è un potente inibitore dell'aromatasi non steroideo, approvato dalla FDA per il trattamento del carcinoma mammario in fase metastatica nelle donne in postmenopausa. Nel trattamento ormonale di seconda linea, si è dimostrato meno tossico e più efficace del megestrolo acetato, con un vantaggio significativo sulla sopravvivenza alla dose di 1 mg die. Nel trattamento di prima linea, l'analisi combinata di due studi multicentrici internazionali, ha evidenziato uguale efficacia rispetto a tamoxifene, con un tempo mediano alla progressione di malattia significativamente più lungo nel sottogruppo con recettori positivi. Il suo utilizzo in fase adiuvante è stato valutato nello studio ATAC (Arimidex and Tamoxifen Alone or in Combination) i cui risultati ad un follow-up mediano di 33,3 mesi risultano promettenti, con un vantaggio significativo di anastrozolo sulla sopravvivenza libera da malattia e una riduzione del 58% sulla incidenza di tumori nella mammella controlaterale rispetto a tamoxifene. Anastrozolo è risultato meglio tollerato e con una minore incidenza di eventi tromboembolici e di tumori dell'endometrio.

### Treatment of breast cancer

#### Focus on anastrozole

#### Summary

Anastrozole (ANA) is a powerful non-steroidal aromatase inhibitor approved by the US FDA for the treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women. In second-line hormone treatment, it has proven more effective and less toxic than megestrol acetate, with a significant advantage in terms of survival at a dose of 1 mg/day. In first-line treatment, combined analysis of two international multicentre studies shows that it is as effective as tamoxifen (TAM), but has a significantly longer median time to progression in patients with receptor-positive tumours. Its use as an adjuvant is being evaluated in the ATAC study (Arimidex and Tamoxifen Alone or in Combination), and the preliminary median 33.3-month follow-up results are promising. Anastrozole seems to have a significant advantage over tamoxifen as regards disease-free survival and leads to a 58% decrease in the incidence of contralateral tumours. Anastrozole was better tolerated than tamoxifen, and gave rise to a lower incidence of thromboembolic events and endometrial cancer.

Amadori D, Casadei Giunchi D. Treatment of breast cancer. Focus on anastrozole. *Trends Med* 2003; 3(1):9-17.  
© 2003 Pharma Project Group srl

**Dino Amadori**

**Donata Casadei Giunchi**

Divisione di Oncologia Medica  
Ospedale "Morgagni-Pierantoni"  
Forlì

Key words:  
**breast cancer**  
**aromatase inhibitors**  
**tamoxifen**  
**anastrozole**

 **Dino Amadori**

Divisione di Oncologia Medica  
Ospedale "Morgagni-Pierantoni"  
47100 Vecchiazano -FC-

Un'elevata percentuale di tumori della mammella risulta ormonodipendente e potenzialmente responsiva a manipolazione estrogenica. L'ormonoterapia ha rappresentato il primo trattamento utile nella malattia in fase metastatica, in particolare nelle donne in postmenopausa senza interessamento viscerale. Il tamoxifene, la cui efficacia è stata confermata in numerosi studi clinici, ha rappresentato il trattamento ormonale standard per la malattia in fase metastatica e adiuvante per più di 30 anni<sup>1,2</sup>.

Il suo ruolo come agente preventivo è stato evidenziato in uno studio in cui donne sane, ma ad alto rischio di sviluppare un tumore della mammella sulla base di età, storia familiare, età al menarca, numero di biopsie sulla mammella e numero di figli, erano randomizzate a ricevere tamoxifene per 5 anni alla dose di 20 mg/die o placebo<sup>3</sup>. Tamoxifene è un antiestrogeno ed agisce principalmente mediante interazione competitiva con l'ormone nel legame col recettore, inibendone l'attività senza ridurne i livelli plasmatici. Le

proprietà in parte estrogeniche del farmaco si traducono in effetti benefici, quali una protezione sulla struttura ossea in postmenopausa ed in alcuni effetti negativi, soprattutto un aumentato rischio di eventi tromboembolici e di tumori dell'endometrio.

Nelle donne in postmenopausa, dove la produzione principale di estrogeni è data dalla aromatizzazione dell'androstenedione in testosterone nei tessuti periferici (grasso, muscolo e cute) e nel tessuto tumorale mammario quando presente, l'inibizione di questo enzima rappresenta la via preferenziale per ottenere una riduzione dei livelli sierici di estrogeni. L'aminoglutetimide è stato il primo inibitore dell'aromatasi identificato negli anni '80, ma la sua efficacia è stata associata ad importanti effetti collaterali dovuti all'inibizione non specifica della steroidogenesi surrenalica. Pertanto, negli ultimi anni sono stati identificati nuovi inibitori dell'aromatasi, più selettivi e meno tossici. Fra essi si distinguono gli inibitori dell'aromatasi in tipo I o steroidei, detti anche inattivatori in quanto creano un legame irreversibile con l'enzima (formestane, exemestane) e quelli di tipo II (non steroidei) che creano invece un legame reversibile, per cui è necessaria la presenza continua del farmaco per mantenere l'effetto antiestrogenico (anastrozolo, letrozolo e vorozolo)<sup>4,5</sup>. L'elevata efficacia e selettività dell'anastrozolo nel ridurre l'attività dell'aromatasi, sono stati dimostrati in numerosi studi *in vitro* e *in vivo* sull'animale<sup>6</sup>.

### Studi clinici di fase I

Una importante riduzione dei livelli sierici di estradiolo, pari

all'80% di quelli basali, è stata osservata in 4 studi di farmacologia clinica in cui l'anastrozolo era somministrato a dosi comprese fra 0,5 e 10 mg al giorno<sup>6-9</sup>. La dose minima che ha permesso di raggiungere la massima soppressione estrogenica è risultata pari ad 1 mg/die. La soppressione dei livelli circolanti di estrogeni ottenuta con anastrozolo è simile a quella osservata per letrozolo, vorozolo ed exemestane, ma è superiore a quella registrata con formestano<sup>9</sup>.

In uno studio comparativo tra due diversi dosaggi (1 e 10 mg/die) condotto su volontarie e donne con tumore mammario in fase metastatica, non si sono osservate differenze significative sulla capacità di inibizione dell'attività aromatasica, che è risultata pari al 96,7% e al 98,1% rispettivamente, così come i livelli di estrone e di estradiolo solfato sono stati ugualmente soppressi, indipendentemente dalla dose, ad un valore  $\geq 80\%$  rispetto al basale<sup>7</sup>. Anastrozolo non ha evidenziato effetti sulla steroidogenesi e non altera i valori circolanti di cortisolo ed aldosterone. L'assorbimento dell'ANA è rapido, la sua eliminazione lenta, con un'emivita di 40-50 ore.

L'età non sembra avere effetti rilevanti sulla farmacocinetica e non si sono osservate interazioni fra anastrozolo ed altri farmaci. Anastrozolo è risultato ben tollerato nella maggior parte delle pazienti trattate: disturbi gastrointestinali si sono osservati nel 29,3% delle pazienti che avevano ricevuto il farmaco alla dose di 1 mg, mentre altri effetti, quale vampate di calore e secchezza vaginale sono stati osservati nel 12,9% e nel 1,9% rispettivamente<sup>10</sup>.

Una valutazione dell'effetto biologico a breve termine di ana-

strozolo sui livelli sierici degli estrogeni e sui marcatori del metabolismo osseo è stata eseguita su 34 pazienti al fine di valutare se la soppressione estrogenica in postmenopausa indotta dal farmaco avesse conseguenze sul riassorbimento osseo<sup>11</sup>. Lo studio ha confermato l'efficacia e la selettività di anastrozolo sulla soppressione estrogenica: dopo due settimane di trattamento si sono registrate riduzioni significative di E1 (56%) E2 (62%) E1-S (75,8%), senza variazioni importanti dei livelli androgenici. Non è stata osservata alcuna correlazione fra i livelli sierici degli estrogeni ed i marcatori del metabolismo osseo, non influenzati dalla inibizione dell'aromatasi.

### Anastrozolo nella malattia metastatica

#### Ormonoterapia di I linea

Due studi di fase III (0030 condotto negli USA e Canada; 0027 condotto in Sud America, Sud Africa, Australia, Nuova Zelanda, Europa) hanno confrontato tamoxifene (20 mg/die) e anastrozolo (1 mg/die) nel trattamento di prima linea di pazienti in postmenopausa con recettori positivi o sconosciuti. I due studi, con uguale disegno ed obiettivi, hanno coinvolto oltre 1000 pazienti e sono stati allestiti per permettere un'analisi finale combinata dei dati. Erano eleggibili pazienti alla prima diagnosi di malattia metastatica e pazienti in progressione dopo trattamento adiuvante. Se le pazienti avevano ricevuto tamoxifene in fase adiuvante, dovevano aver terminato la terapia nei 12 mesi prima della randomizzazione.

Gli obiettivi primari degli studi erano il tempo alla progressio-

**Tabella 1.** Stato dei recettori ormonali nelle pazienti arruolate negli studi 0030, 0027 e nella analisi combinata.

Recettori	Studio 0030 <sup>12</sup>		Studio 0027 <sup>13</sup>		Analisi combinata <sup>14</sup>	
	n°=353	(%)	n°= 668	(%)	n°= 1021	(%)
ER+ PgR+	230	(65,2)	165	(24,7)	395	(38,7)
ER+ PgR-	63	(17,8)	57	(8,5)	120	(11,8)
ER+ PgR?	8	(2,3)	66	(9,9)	74	(7,2)
ER- PgR+	11	(3,1)	9	(1,3)	20	(2,0)
ER- PgR-	1	(0,3)	2	(0,3)	3	(0,3)
ER? PgR+	1	(0,3)	1	(0,1)	2	(0,2)
Sconosciuto	39	(11,0)	368	(55,1)	407	(39,9)

ne (TTP), la risposta obiettiva (OR), valutata come somma delle risposte complete (CR) e parziali (PR), nonché la tollerabilità del farmaco. Gli obiettivi secondari erano:

- durata della risposta
- tempo alla progressione
- durata del beneficio clinico obiettivo
- tempo al fallimento della malattia (TTF)
- sopravvivenza.

Il beneficio clinico obiettivo è stato valutato come la somma delle risposte complete più risposte parziali più stabilità di malattia per una durata  $\geq 24$  set-

timane. Il bilanciamento delle pazienti nell'analisi combinata per i due bracci di trattamento è risultato equilibrato sia per le caratteristiche demografiche sia per i precedenti trattamenti; l'unica differenza è stata riscontrata nella percentuale di pazienti con recettori positivi e, a questo dato, sembra attribuibile la diversità dei risultati dei due studi (tabella 1). Nello studio 0030 sono state inserite 353 pazienti (171 nel braccio anastrozolo, 182 nel braccio tamoxifene). Ad un follow-up mediano di 18 mesi, anastrozolo è risultato statisticamente superiore a tamoxifene in termini di tempo me-

diano alla progressione ( $p=0.005$ , 2 code) e di beneficio clinico ( $p=0.0098$ , 2 code)<sup>12</sup>.

Nello studio 0027 sono state inserite 668 pazienti (340 nel

***Nell'analisi combinata di due trial randomizzati di terapia ormonale in prima linea, anastrozolo ha ottenuto risultati simili a quelli osservati per tamoxifene sul totale delle pazienti trattate ed un vantaggio significativo in termini di TTP nel sottogruppo con recettori positivi.***

**Tabella 2.** Dati di efficacia degli studi 0030, 0027 e della analisi combinata: anastrozolo vs tamoxifene in prima linea.

Parametro	Studio 0027 <sup>13</sup>		Studio 0030 <sup>12</sup>		Analisi combinata <sup>14</sup>	
	ANA	TAM	ANA	TAM	ANA	TAM
TTP mediano (mesi)	8,2	8,3	11,1	5,6	8,5	7,1
Progressione %	73,2	75,3	66,7	75,8	29,0	27,1
RO (CR+PR) %	32,9	32,6	21,1	17,0	57,0	52,0
Beneficio clinico % (CR+PR+SD $\geq 24$ sett)	56,2	55,5	59,1	45,6	6,9	5,9
Durata mediana della risposta (mesi)	16,4	17,0	16,1	17,9	16,4	17,2
Durata mediana del beneficio (mesi)	15,2	14,7	16,5	14,5	15,9	14,6

N. B.: per la sopravvivenza i dati non sono maturi.

**Tabella 3.** Analisi dei dati degli studi 0027 e 0030 e della analisi combinata nelle pazienti ER<sup>+</sup>/PGR<sup>+</sup>.

Parametro	Studio 0027 <sup>13</sup>		Studio 0030 <sup>12</sup>		Analisi combinata <sup>14</sup>	
	ANA	TAM	ANA	TAM	ANA	TAM
Paz. ER/PgR+ (%)	45,3	43,9	88,3	89,0	59,7	60,0
TTP Mediana (mesi)	8,9	7,8	10,8	5,7	10,7	6,4*

\*p=0.022

braccio anastrozolo, 328 nel braccio tamoxifene). Ad un follow-up mediano di 19 mesi, i dati di efficacia hanno dimostrato una uguaglianza fra anastrozolo e tamoxifene in termini di TTP, risposte obiettive e beneficio clinico<sup>13</sup>.

Nell'analisi combinata dei dati sono state inserite 1021 pazienti: ad un follow-up mediano di 18 mesi, anastrozolo è risultato efficace quanto tamoxifene<sup>14</sup>. I risultati degli studi singoli e dell'analisi combinata sono riportati in tabella 2.

Per identificare eventuali fattori responsabili delle differenze osservate nei due studi, è stata eseguita un'analisi retrospettiva nelle pazienti con ER<sup>+</sup> e PgR<sup>+</sup> che ha evidenziato il netto vantaggio di anastrozolo in termini di TTP in entrambi gli studi. Tale vantaggio è risultato statisticamente significativo nell'analisi

combinata dei dati (p=0.002, 2 code) (tabella 3).

Per quanto riguarda i dati di tollerabilità, entrambi i farmaci sono risultati ben tollerati, con una percentuale inferiore di eventi tromboembolici, sanguinamenti vaginali e sospensioni per eventi avversi correlati al farmaco nel gruppo trattato con anastrozolo. Le valutazioni sull'assetto lipidico (colesterolo totale, trigliceridi, HDL, LDL, Apoproteina A e B, Lipoproteina-A) condotte al basale, dopo 84 e 108 settimane non hanno mostrato grosse differenze fra i due farmaci<sup>15</sup>.

### Ormonoterapia di II linea

#### Anastrozolo vs megestrolo acetato

L'efficacia e la tollerabilità di due distinte dosi di anastrozolo (1 mg/die e 10 mg/die) sono state

confrontate con megestrolo acetato (160 mg/die) in due studi multicentrici (USA ed Europa) che hanno reclutato donne in postmenopausa in progressione dopo trattamento con tamoxifene o altro antiestrogeno. Le pazienti con recettori negativi sono state inserite solo se avevano risposto in precedenza al TAM. I dati dei due studi e della analisi combinata, condotta su un totale di 764 pazienti, sono stati pubblicati dopo un follow-up mediano di circa 6 mesi<sup>16-18</sup>. Anastrozolo alla dose di 1 e 10 mg/die è risultato efficace quanto megestrolo acetato in termini di tempo alla progressione, tempo al fallimento del trattamento e risposte obiettive. I dati sono risultati immaturi al momento della pubblicazione per trarre valutazioni utili sulla sopravvivenza. Un'analisi successiva è stata eseguita dopo un

**Tabella 4.** Risultati degli studi di fase III nel trattamento di seconda linea: comparazione fra anastrozolo (1 mg u.i.d.) e megestrolo acetato (160 mg u.i.d.) in pazienti in postmenopausa con malattia metastatica.

End-point	Studio europeo <sup>17</sup>		Studio americano <sup>16</sup>		Studi combinati <sup>18</sup> (follow-up a 6 mesi)		Studi combinati <sup>10</sup> (follow-up a 30 mesi)	
	ANA	MA	ANA	MA	NA	MA	ANA	MA
OR=[CR+PR] (%)	10,4	10,4	10	6	10	3	12,6	12,2
Beneficio clinico (%)	34,1	32,8	37	36	33	34	42,2	40,3
TTP (mesi)	4,3	3,9	5,6	4,7	4,8	4,8	4,8	4,6
Sopravvivenza (mesi)	NV	NV	NV	NV			26,7	22,5*
Sopravvivenza a 2 anni (%)	50,5	39,1	62,0	53,1			56,1	46,3

\*p <0.0025

follow-up mediano di 31 mesi<sup>10</sup>. Dopo un follow-up più ampio, anastrozolo alla dose di 1 mg/die ha mostrato un sensibile beneficio in termini di sopravvivenza rispetto a megestrolo acetato, con un HR di 0,74 nello studio Europeo ( $p=0.005$ ), di 0,85 nello studio Americano ( $p=0.34$ ) e un vantaggio statisticamente significativo nell'analisi combinata: [HR=0,78 ( $p<0.025$ )]. Non si sono osservate differenze fra i due farmaci in termini di OR, TTP e beneficio clinico. I risultati di questi due studi clinici sono riportati in tabella 4.

I due farmaci sono risultati ben tollerati, ma nel gruppo trattato con MA si è osservato un maggior incremento ponderale già a 6 mesi, con ulteriore incremento a 9 mesi, mentre il peso delle pazienti trattate con ANA si è mantenuto all'incirca pari ai valori di base.

La dose di 10 mg ha ottenuto risultati sovrapponibili alla dose di 1 mg, anche se il vantaggio in sopravvivenza rispetto ad MA nella analisi combinata non ha raggiunto la significatività statistica: [HR 0,83 ( $p=0.09$ )]. L'uguaglianza dei risultati clinici fra le due dosi di anastrozolo conferma il dato di una equipotenza di 1 e 10 mg sulla inibizione dell'aromatasi e convalida in 1 mg/die la dose utile in clinica.

### **Anastrozolo vs letrozolo**

Anastrozolo è stato confrontato con letrozolo in uno studio randomizzato che ha incluso 713 pazienti in postmenopausa con tumore localmente avanzato o con malattia in fase metastatica<sup>19</sup>. Sono state incluse pazienti in progressione in corso di terapia adiuvante con antiestrogeni o entro 12 mesi dalla fine di questo tipo di trattamen-

to o dopo una terapia con antiestrogeni come trattamento di prima linea per malattia metastatica. Il 48% delle pazienti aveva i recettori per gli estrogeni e/o il progesterone positivi, il restante 52% sconosciuti. Lo studio, della durata di due anni, è stato condotto in 19 Paesi e l'analisi della sopravvivenza è stata eseguita dopo 1-2 anni. L'end-point primario dello studio era il tempo alla progressione. Gli end-points secondari prevedevano le risposte obiettive (OR), la durata della risposta, la durata del beneficio clinico, il tempo al fallimento del trattamento (TTF), la sopravvivenza e la tollerabilità. Le pazienti erano ben bilanciate fra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda le caratteristiche demografiche e le sedi delle metastasi.

Questo studio tuttavia presenta due importanti limitazioni:

- assenza del doppio cieco
- mancanza di coordinamento da parte di un centro universitario indipendente.

Deve inoltre essere sottolineato che non era noto lo *status* recettoriale di metà delle pazienti e ciò potrebbe avere influenzato sensibilmente l'interpretazione dei risultati.

Con riferimento all'end-point primario (TTP), non si sono osservate differenze fra i due farmaci, così pure per quanto riguarda il TTF, la durata della risposta, la durata del beneficio clinico e la sopravvivenza globale media. Entrambi i farmaci sono risultati ben tollerati.

Complessivamente, letrozolo ha ottenuto una percentuale di risposte obiettive significativamente più elevata rispetto ad anastrozolo (19,1% vs 12,3%  $p=0.014$ , HR 1,70). Tuttavia se la valutazione delle risposte obiettive viene stratificata sulla

---

**In terapia neoadiuvante, anastrozolo ha ridotto sia le concentrazioni di aromatasi nel tessuto tumorale sia le concentrazioni sieriche di estrogeni. In tutte le pazienti si è inoltre osservata riduzione dei marcatori di proliferazione, più ampia nei responder.**

---

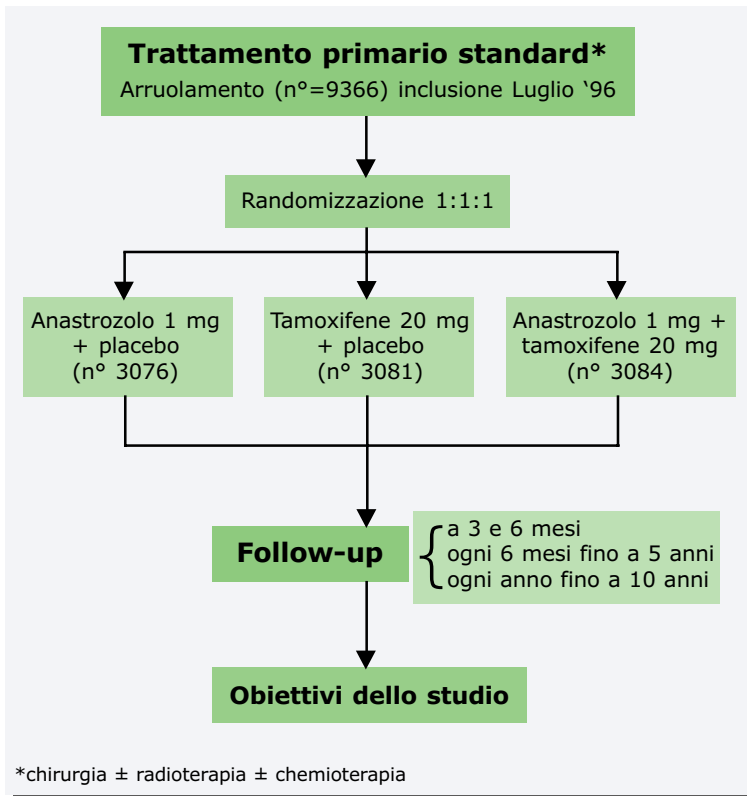
base dello *status* recettoriale, non si osservano differenze significative nelle percentuali di risposta fra i due bracci di trattamento; nelle pazienti con ER<sup>+</sup> si sono ottenute risposte pari al 17,3% per letrozolo ed a 16,8% per anastrozolo ( $p=ns$ ).

### **Ormonoterapia neoadiuvante**

L'anastrozolo è stato valutato come trattamento neoadiuvante su 23 pazienti in postmenopausa con tumori localmente avanzati o tumori operabili ma di grandi dimensioni ( $T>3$  cm) con recettori positivi. Il farmaco, alla dose di 1 mg/die ha determinato una riduzione volumetrica della neoplasia nell'80,5% delle pazienti. Questo risultato ha reso possibile dopo 3 mesi di trattamento, un intervento chirurgico conservativo in 15 pazienti su 17 inizialmente candidate a mastectomia<sup>20</sup>. In questo gruppo, anastrozolo ha determinato una importante riduzione delle concentrazioni di aromatasi nel tessuto tumorale oltre che dei livelli di estrogeni circolanti<sup>21</sup>.

In un altro studio condotto su 12 pazienti in postmenopausa con tumore localmente avanzato (T3-T4 e/o N2), è stata valutata la capacità di anastrozolo di ridurre i livelli di estrogeni nel plasma e nel tessuto tumorale.

**Figura 1.** Disegno dello studio ATAC: obiettivi primari dello studio erano la sopravvivenza libera da malattia e la tossicità. L'analisi preliminare dei dati è stata presentata dopo un follow-up medio di 33,3 mesi.



Dopo 15 settimane di trattamento con anastrozolo alla dose di 1 mg/die, si è osservata una riduzione dei valori tissutali di Estrone (E1), Estradiolo (E2) ed Estrone solfato (E1-S) pari all'89%, all'83,4% ed al 72,9% rispettivamente. I valori plasmatici di E2, E1 ed E1-S sono stati rispettivamente soppressi del 86,1, 83,9 e 94,2%. Anastrozolo ha inoltre determinato una

ridotta espressione dei marcatori di proliferazione Ki 67 e pS<sub>2</sub> in tutte le pazienti; questa è risultata più elevata nelle pazienti in risposta clinica<sup>22</sup>.

### Ormonoterapia adiuvante

Il ruolo dei nuovi inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, exemestane e letrozolo) nel trattamento adiuvante delle donne in postmenopausa è in corso di valuta-

zione in numerosi studi che si basano su tre diversi disegni:

- confronto randomizzato fra inibitori dell'aromatasi e tamoxifene;
- randomizzazione dopo 5 anni di trattamento con tamoxifene fra placebo e un inibitore dell'aromatasi;
- confronto fra un trattamento sequenziale (tamoxifene seguito da un inibitore dell'aromatasi o viceversa) verso un singolo trattamento ormonale per una durata complessiva di 5 anni.

Anastrozolo rappresenta il primo inibitore dell'aromatasi di terza generazione di cui si conoscano i dati in fase adiuvante, grazie ai risultati dello studio ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination), presentati in via preliminare in occasione della Conferenza di San Antonio del 2001 e recentissimamente pubblicati su Lancet<sup>23</sup>.

Questo ampio studio, che ha incluso 9.366 pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operabile, prevedeva un confronto di efficacia e tollerabilità fra anastrozolo e tamoxifene ed un confronto fra tamoxifene e i due farmaci in combinazione, sulla base di un possibile effetto sinergico ottenuto dalla associazione di due agenti ormonali con diverso meccanismo di azione.

Le pazienti sono state rando-

**Tabella 5.** Principali end-point clinici registrati nello studio ATAC.

End-point	Trattamento		
	ANA (n°= 3125)	TAM (n°=3116)	ANA+TAM (n° 3125)
Primo evento	317	379	383
Riprese locoregionali	67	83	81
Distanza	156	181	202
T. controlaterali invasivi	9	30	23
DCIS	5	3	5



**Tabella 6.** Valutazione degli eventi avversi più significativi registrati nello studio ATAC.

Parametro	ANA	TAM	P
Vampate di calore	34,3	39,7	<0.0001
Disturbi muscolo-scheletrici	27,8	21,3	<0.0001
Sanguinamento vaginale	4,5	8,2	<0.0001
Perdite vaginali	2,8	11,4	<0.0001
Fratture ossee	5,9	3,7	<0.0001
Eventi tromboembolici	2,1	3,5	0.0006
Ca endometrio	0,1	0,5	0.02

mizzate in tre bracci di trattamento, omogenei per caratteristiche cliniche e demografiche (figura 1). Anastrozolo è stato somministrato alla dose di 1 mg/die e tamoxifene alla dose di 20 mg/die.

La durata complessiva di tutti e tre i trattamenti è pari a 5 anni. Gli obiettivi primari dello studio erano: 1) valutazione della sopravvivenza libera da malattia e 2) valutazione della tossicità. Gli obiettivi secondari prevedevano la valutazione del tempo di ripresa di malattia (compresi i nuovi tumori controlaterali), del tempo di ricaduta a distanza e della sopravvivenza globale. L'analisi preliminare dei dati è stata presentata dopo una durata mediana del trattamento di 30,7 mesi ed un follow-up mediano di 33,3 mesi, con 1.079 eventi registrati; di questi, 850 (79%) erano riprese o nuovi tumori controlaterali e 229 (21%) decessi senza ripresa di malattia (tabella 5).

In questa prima analisi, l'anastrozolo si è dimostrato più efficace del tamoxifene e della combinazione in termini di sopravvivenza libera da malattia (89,4% vs 87,4% vs 87,2% a 3 anni). Questo dato si è tradotto in una riduzione del rischio di recidiva pari al 17% se anastrozolo viene confrontato a tamoxifene e pari al 19% se confron-

tato con la combinazione ANA+TAM. Nel sottogruppo di pazienti con recettori positivi, i risultati sono ancora più evidenti e la riduzione del rischio di recidiva dell'ANA rispetto al tamoxifene sale al 27%. Non si sono evidenziate invece differenze di efficacia fra i due farmaci nel sottogruppo di neoplasie con recettori negativi. L'associazione ANA+TAM si è dimostrata equivalente a tamoxifene, mentre ha dato risultati peggiori rispetto all'ANA in monosomministrazione. Non si conoscono al momento le ragioni di questo risultato, ma si possono postulare interazioni di tipo farmacologico. Per quanto riguarda l'incidenza di neoplasie controlaterali, si è evidenziata una riduzione del 58% nel gruppo di trattamento con ANA rispetto a tamoxifene.

In riferimento al profilo di tossicità, ANA è risultato più sicuro e meglio tollerato di tamoxifene, con una ridotta incidenza di eventi tromboembolici, vampate di calore, perdite vaginali e neoplasie dell'endometrio (tabella 6). La poliartralgia è risultata l'effetto collaterale tipico dell'ANA, che inoltre ha determinato una maggiore percentuale di fratture ossee (5,9%). La causa non è nota, ma si potrebbe assumere una correlazione con l'inibizione totale del tono

estrogenico. Questo aspetto sarà oggetto di ulteriori approfondimenti in un sottoprotocollo specificatamente condotto per valutare l'effetto dei due farmaci sul metabolismo osseo.

I risultati positivi ottenuti con la somministrazione di anastrozolo nella prima analisi del trial ATAC hanno portato gli Autori ad identificare in questo farmaco una nuova scelta per il trattamento adiuvante delle pazienti in post-menopausa con recettori positivi. In occasione dell'ultimo ASCO Meeting, l'assemblea dei membri del Working Group ha rivalutato i dati dello studio per verificarne le implicazioni cliniche e giustificare l'eventuale utilizzo routinario di anastrozolo ed altri inibitori dell'aromatasi in terapia adiuvante<sup>24</sup>.

Le conclusioni complessive definiscono i risultati dell'ATAC promettenti, ma ancora troppo preliminari per modificare lo standard terapeutico attuale rappresentato da tamoxifene somministrato per 5 anni. In particolare devono essere ancora definiti la durata ottimale di somministrazione dell'ANA e la sua tossicità a lungo termine; allo stato attuale mancano inoltre dati sicuri sulla sopravvivenza. Nelle pazienti che hanno una controindicazione assoluta ad assumere tamoxifene o che sviluppino una tossicità importante in corso di trattamento con questo farmaco, può essere valutata l'assunzione di anastrozolo alla dose di 1 mg/die per una durata complessiva di 5 anni. Il disegno dello studio ATAC non prevede la valutazione del trattamento sequenziale dei due ormoni. Questo particolare schema terapeutico è attualmente oggetto di altri studi, in particolare lo studio ARNO: in questo trial, dopo due anni di tratta-

mento con tamoxifene, le pazienti sono state randomizzate a ricevere anastrozolo o proseguire con tamoxifene per una

durata complessiva di 5 anni. I risultati di questo studio, e di altri con analogo disegno, sono attesi nei prossimi anni e servi-

ranno a delucidare molti aspetti del trattamento del cancro della mammella, sia in fase precoce sia in fase avanzata. **IMM**

## Key message

**Anastrozolo rappresenta una nuova opzione per il trattamento ormonale di seconda linea in donne in postmenopausa con carcinoma mammario metastatico in progressione dopo iniziale risposta al tamoxifene. Gli studi di fase III hanno dimostrato la sua superiorità rispetto al megestrolo acetato, sia in termini di efficacia che di tossicità.**

**Nel trattamento di prima linea anastrozolo può essere considerato una valida alternativa al tamoxifene, in quanto risulta ugualmente efficace ma con vantaggi significativi in termini di TTP nel sottogruppo con recettori positivi. Entrambi i farmaci sono risultati ben tollerati; tuttavia l'incidenza di eventi collaterali, in particolare gli eventi tromboembolici, è significativamente minore nelle donne trattate con anastrozolo.**

**Anastrozolo (1 mg/die) come terapia in fase adiuvante può essere preso in considerazione in tutte le pazienti nelle quali tamoxifene sia controindicato o che abbiano manifestato effetti collaterali importanti a questa molecola. Inoltre, i dati di efficacia e tollerabilità rendono anastrozolo potenzialmente utile anche nella chemioprevenzione nelle donne ad alto rischio.**

## Bibliografia

1. **Osborne CK.** Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1609-1618.
2. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** Tamoxifen for early breast cancer. An overview of the randomized trial. *Lancet* 1998; 351:1451-1467.
3. **Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL.** Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-1388.
4. **Goss P, Strasser K.** Aromatase Inhibitors in the Treatment and Prevention of Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:881-894.
5. **Buzdar A.** A summary of second line randomized studies of aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem and Molec Biol.* 2001; 79:109-114.
6. **Plourde PV, Dyroff M, Dukes M.** Arimidex a potent and selective 4<sup>th</sup> generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res. Treat.* 1994; 30:103-111.
7. **Yates RA, Dowsett M, Fisher GV.** Arimidex (ZD 1033): a selective, potent inhibitor of aromatase in postmenopausal female volunteers. *Br J Cancer* 1996; 73:543-548.
8. **Voriobiof DA, Kleeberg VR, Carrion R.** A randomized, open, parallel-group trial to compare the endocrine effects of oral anastrozole with intramuscular formestane in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999; 10:1219-1225.
9. **Plourde PV, Dyroff M, Dowsett M.** Arimidex: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53:175-179.
10. **Buzdar AU, Jonat W, Howell A.** Anastrozole versus Megestrol Acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature Phase III trials. *Cancer* 1998; 83:1142-1152.
11. **Bajetta E, Martinetti A, Zilembo N.** Biological activity of Anastrozole in postmenopausal patients with advanced breast cancer: effects on oestrogens and bone metabolism. *Annals of Oncology* 2002; 13:1059-1066.
12. **Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M.** Anastrozole is superior to Tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American Multicenter Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:3758-3767.
13. **Bonnetterre J, Thurliman B, Robertson JFR.** Anastrozole versus Tamoxifen as first-line therapy for advanced Breast Cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3748-3757.
14. **Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM.** Anastrozole is superior to Tamoxifen as First Line Therapy in Hormone Receptor Positive advanced Breast Carcinoma. Results of two randomized trials designed for combined analysis. *Cancer* 2001; 92:2247-2258.
15. **Dewar J, Nabholtz J, Bonnetterre J.** The effects of Anastrozole (Arimidex) on serum lipids. Data from a randomized comparison of Anastrozole vs Tamoxifen in postme-



- nopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2000; 54: Abstr 173.
16. **Buzdar A, Jones S, Vogel C.** A phase III trial comparing Anastrozole (1 mg and 10 mg), a potent and selective aromatase inhibitor, with Megestrol Acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer* 1997; 79:730-739.
  17. **Jonat W, Howell A, Blomqvist C.** A randomized trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A:404-412.
  18. **Buzdar A, Jonat W.** Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus Megestrol Acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: result of overview analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 1996; 14:2000-2011.
  19. **Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A.** Letrozole (Femara) vs Anastrozole (Arimidex): Second-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:349 (abstr 131).
  20. **Dixon MJ, Renshaw C, Bellamy D.** Arimidex as neoadjuvant therapy causes large reduction in tumor volume in postmenopausal women with large operable breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:92a.
  21. **Miller WR, Dixon J, Grattage L.** Effect of neoadjuvant treatment with the aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) on peripheral and in situ estrogen synthesis and uptake by breast tissue in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57:32.
  22. **Geiler J, Detre S, Berntsen H.** Influence of neoadjuvant Anastrozole on intratumoral estrogen levels and proliferation markers in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Canc Res* 2001; 7:1230-1236.
  23. **The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group.** Anastrozole alone or in combination with Tamoxifen versus Tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised Trial. *Lancet* 2002; 359:2131-2139.
  24. **Winer E, Hudis C, Burstein A.** American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for women with Hormone Receptor. Positive Breast Cancer. Status Report 2002. *J Clin Oncol* 2002; 20:3317-3327.

# Pubblicità Aventis