

The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant therapy of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.

## Anastrozolo da solo o in associazione con tamoxifene paragonato a tamoxifene nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario precoce in post-menopausa: risultati preliminari dello studio ATAC

### Background

L'introduzione negli anni '70 del tamoxifene (TAM) ha permesso di trattare il cancro della mammella con margini di successo fino ad allora insperati. Nella terapia adiuvante in pre- o post-menopausa, i risultati a 5 anni dimostrano che TAM riduce le recidive del 47% e la mortalità totale del 26%, rendendo tamoxifene il termine di paragone contro cui confrontare altri farmaci. Questo studio documenta i risultati preliminari dello studio ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination). In questo studio, anastrozolo (ANA) è stato comparato a tamoxifene o alla combinazione ANA+TAM, confermando un elevato profilo di efficacia ed una maggiore tollerabilità, nella terapia adiuvante del carcinoma mammario precoce ormono-sensibile in post-menopausa.

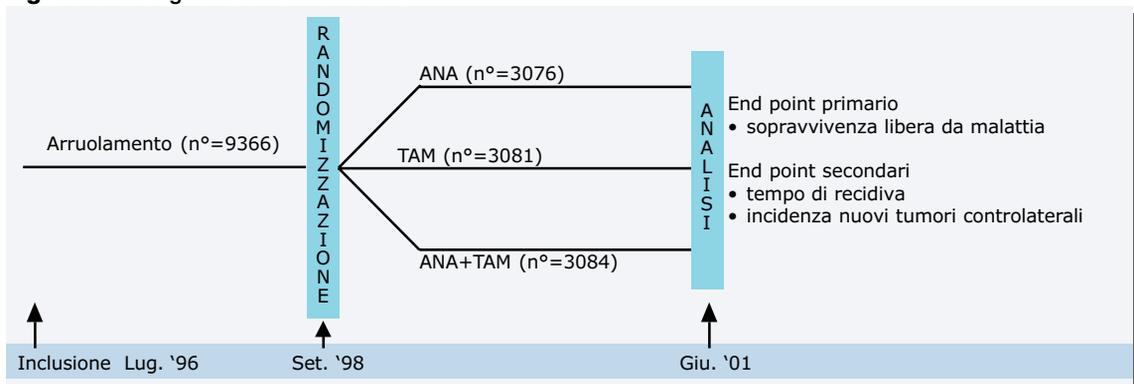
### Disegno dello studio ed endpoints

Lo studio ha incluso 9.366 pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario precoce operabile ed eleggibili a terapia medica adiuvante. La ormonosensibilità non è stata valutata all'epoca dell'inclusione, sicchè solo l'83% è successivamente risultata affetta da neoplasia con recettori ormonopositivi. Le pazienti sono state randomizzate in tre bracci di trattamento, omogenei per caratteristiche cliniche e demografiche (figura 1). Tamoxifene è stato somministrato nel braccio di controllo alla dose di 20 mg/die; anastrozolo *per os* è stato somministrato alla dose di 1 mg/die sia nel braccio di confronto sia nel braccio in terapia combinata. L'endpoint primario era la valutazione della sopravvivenza libera da malattia, intesa come tempo di comparsa precoce di recidiva locale o distante, di nuovo cancro della mammella primitivo o di decesso per qualsiasi causa. Endpoint secondari erano il tempo di recidiva e l'incidenza di nuovi tumori primari controlaterali.

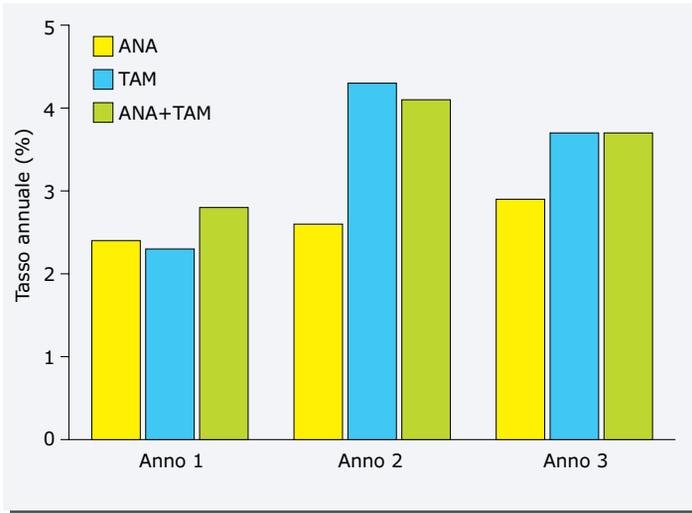
### Risultati

La valutazione preliminare dei dati è avvenuta dopo una mediana di 33,3 mesi dalla randomizzazione. Con riferimento all'endpoint primario, anastrozolo consente

**Figura 1.** Disegno dello studio ATAC.



**Figura 2.** Tasso annuale di recidive/100 pazienti dopo tre anni di trattamento.



**Tabella 1.** Differenze più significative circa l'incidenza di eventi avversi. Ad eccezione dell'incidenza di fratture e di disturbi muscoloscheletrici, anastrozolo è risultato meglio tollerato e più sicuro di tamoxifene. Questi risultati sono compatibili con l'ablazione totale del tono estrogenico indotta dalla totale inibizione dell'aromatasi.

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

una sopravvivenza libera da malattia superiore (89,4%) a quella dimostrata da tamoxifene in monoterapia (87,4%) ed a quella registrata con la terapia combinata TAM+ANA (87,2); ciò equivale ad una riduzione del rischio relativo pari al 17% se anastrozolo viene comparato a tamoxifene ed al 19% se ANA è comparato alla terapia combinata. Se tali dati vengono trasformati in incidenza di recidive, si osserva una riduzione sostanziale delle recidive a partire dal secondo anno nelle pazienti trattate con anastrozolo rispetto sia a tamoxifene sia alla terapia combinata (figura 2).

L'associazione ANA+TAM non ha evidenziato effetti additivi rispetto ai due farmaci impiegati singolarmente. Al momento le ragioni di questo risultato non sono note.

Considerando solo i tumori che esprimono i recettori per gli estrogeni, i risultati sono ancora più convincenti, perché la riduzione del rischio di recidiva in confronto a TAM risulta in questo caso del 27%. Anastrozolo non si è infatti dimostrato più efficace di tamoxifene nel sottogruppo con neoplasie che non esprimevano recettori per gli estrogeni. Dal momento che le osservazioni ottenute dal gruppo in trattamento con TAM sono in linea con osservazioni precedenti, i benefici osservati con anastrozolo costituiscono

no un ulteriore miglioramento terapeutico, la cui ampiezza esatta deve essere ulteriormente esplorata nel proseguimento del follow-up. In confronto a TAM, il gruppo in terapia con ANA ha dimostrato una riduzione del 58% dell'incidenza di neoplasie primarie controlaterali.

Con riferimento alla tollerabilità ed alle reazioni avverse anastrozolo è risultato più sicuro di tamoxifene per la maggior parte dei parametri esaminati (tabella 1).

### Key message

- Anastrozolo rappresenta un'opzione efficace e ben tollerata nel trattamento di donne in postmenopausa con tumore della mammella precoce ormonosensibile. Rispetto a TAM, la riduzione ulteriore del rischio di recidiva ottenibile con ANA, sottolinea la superiorità dell'inibizione dell'aromatasi rispetto all'antagonizzazione parziale del recettore per gli estrogeni.
- I risultati qui presentati si riferiscono solo a pazienti con diagnosi di cancro precoce ed operabile. Il follow-up delle pazienti arruolate fino alla scadenza dei 10 anni fornirà importanti informazioni aggiuntive sull'incidenza di recidive e sulla sopravvivenza, consentendo di apprezzare meglio i vantaggi di questo nuovo inibitore dell'aromatasi.