

● OBIETTIVO SU

Trattamento adiuvante in premenopausa

A CURA DI S. CINIERI**, L. ORLANDO*, F. PECCATORI**, R. TORRISI*

IL CARCINOMA MAMMARIO RAPPRESENTA il tumore più frequente nelle donne in Europa, Nord America, Australia e in molti paesi del Sud America. Negli ultimi anni si è assistito a un incremento dell'incidenza annua dell'1-2% in molte aree geografiche da imputare sia a una maggiore estensione dei programmi di screening, sia a un reale incremento della patologia dovuto a fattori solo in parte noti (menarca precoce, menopausa tardiva, parità, uso più frequente di agenti ormonali). Tuttavia, a tale incremento di incidenza corrisponde un decremento della mortalità. Questo dato è sicuramente il risultato del perfezionamento delle tecniche chirurgiche e radioterapiche e di una più attenta applicazione delle terapie sistemiche, comprese la chemioterapia e l'endocrinoterapia.

La soppressione ovarica

Gli estrogeni rivestono un ruolo fondamentale nella patogenesi del carcinoma mammario. Il rischio di sviluppare una neoplasia della mammella aumenta proporzionalmente al tempo di esposizione agli estrogeni: elevati livelli di estrogeni sono associati a un rischio maggiore. Appare quindi evidente che l'abolizione dell'attività ovarica in premenopausa possa essere una strategia utile per il trattamento del carcinoma mammario endocrino responsivo, avanzato e in fase precoce.

Nel carcinoma mammario avanzato, l'ablazione ovarica ha dimostrato un tasso medio di risposta intorno al 30-40%, con tempo alla risposta di 12 settimane e una durata media di risposte di 44 settimane. Una metanalisi eseguita su quattro studi (506 pazienti) che confrontavano l'ablazione ovarica ± tamoxifene (TAM) ha altresì dimostrato che la combinazione era più efficace sia in termini di risposte obiettive sia di sopravvivenza. Lo sviluppo di superagonisti dell'LH-RH ha per-

messo di sostituire la castrazione chirurgica o radioterapica con quella farmacologica che ha anche il vantaggio di essere reversibile. Rimane il problema dei sintomi immediati legati alla soppressione ovarica (vampate di calore, sudorazioni notturne, rischio di osteoporosi a medio e lungo termine, sterilità durante il trattamento), che solo in parte possono essere controllati da una adeguata terapia di supporto.

I concetti più importanti da puntualizzare sono:

- l'efficacia dell'endocrinoterapia è limitata ai casi ormono responsivi;
- in alcuni tumori con linfonodi negativi, o in sottogruppi di tumori con linfonodi positivi, la terapia endocrina da sola può essere considerata il trattamento elettivo;
- il tamoxifene riduce il rischio di recidiva e morte in tutti i gruppi di età (sia in premenopausa sia in postmenopausa);
- gli inibitori dell'aromatasi rappresentano una classe emergente di farmaci e costituiscono una valida alternativa nelle pazienti postmenopausali. L'utilizzo degli inibitori delle aromatasi in associazione agli LH-RH analoghi in premenopausa è ancora oggetto di studio;
- la durata adeguata della soppressione ovarica (chimica) ± tamoxifene nel trattamento adiuvante non è nota.

Nella overview EBTCG del 2000 è stato confermato il vantaggio dell'ablazione ovarica adiuvante in donne con età inferiore a 50 anni, sia in termini di riduzione della probabilità annua di recidiva (25%) sia in termini di riduzione della mortalità (24%). Tali vantaggi sono simili a quelli ottenuti con la chemioterapia e sono limitati a pazienti con neoplasie endocrino responsive.

L'effetto favorevole dell'ablazione ovarica si esplica sia in donne con linfonodi ascellari posi-

*
Unità di Ricerca
in Senologia Medica
**
ed Ematonecologia
Istituto Europeo
di Oncologia, Milano

tivi sia in donne con linfonodi negativi. I dati dell'overview suggeriscono che l'ablazione ovarica è meno efficace in presenza di chemioterapia, probabilmente a causa dell'effetto endocrino della chemioterapia stessa. È infatti noto che, soprattutto in donne di età superiore a 35 anni, la chemioterapia (in particolare se contiene alchilanti) può indurre una menopausa precoce, spesso irreversibile. La mortalità per cause diverse dal cancro mammario non è aumentata e questo è particolarmente importante, tenendo conto del fatto che la menopausa è associata a un aumentato rischio cardiovascolare e di osteoporosi.

Gli LH-RH analoghi

Negli anni Novanta sono stati attivati studi che utilizzano gli LH-RH analoghi quale trattamento adiuvante in premenopausa. Si tratta di studi eterogenei che possono essere suddivisi in diverse categorie:

- studi di confronto tra LH-RH analoghi e chemioterapia;
- studi di confronto tra la combinazione LH-RH analoghi più TAM e chemioterapia;
- studio che confronta LH-RH analogo, chemioterapia, LH-RH analogo più chemioterapia.

La durata del trattamento endocrino varia a seconda del disegno dello studio da due a cinque anni. I risultati delle evidenze sperimentali sono riassunti nella tabella 1 a pagina 29.

In breve, la soppressione ovarica produce risultati simili alla chemioterapia in pazienti con neoplasie endocrino responsive, mentre nelle pazienti con recettori negativi la chemioterapia è superiore sia in termini di disfunzioni sessuali femminili (DSF) sia di osteoporosi (OS). La combinazione di soppressione ovarica più tamoxifene è almeno equivalente alla chemioterapia con un vantaggio in termine di DSF in uno studio. L'aggiunta della soppressione ovarica alla chemioterapia ha dimostrato di essere vantaggiosa solo in un sottogruppo di pazienti, arruolate nello studio IBCSG VIII e INT 0101, che non avevano raggiunto l'amenorrea con la chemioterapia. Nonostante questi studi abbiano coinvolto migliaia di pazienti molte domande rimangono senza risposta:

- l'utilità della soppressione ovarica in donne che ricevono una chemioterapia e che mantengono attività ovarica;
- la durata ottimale della soppressione ovarica;
- il ruolo della soppressione ovarica in aggiunta al tamoxifene;
- il ruolo della chemioterapia in aggiunta a una endocrinoterapia ottimale;

- il ruolo degli inibitori dell'aromatasi in premenopausa, ovviamente associati alla soppressione ovarica.

Saremo in grado di rispondere a una parte di queste domande quando saranno noti i risultati di una serie di studi in corso.

Gli studi in corso

Il BIG 0202 SOFT (*Ovarian Function Suppression Trial*) valuta il ruolo della soppressione ovarica in donne che rimangono in premenopausa dopo chirurgia o dopo chemioterapia in aggiunta al tamoxifene; le tre braccia includono il tamoxifene da solo o la combinazione della soppressione ovarica, ottenuta con triptorelina, associata a tamoxifene o all'examestane.

Il BIG 0402 PERCHE (*Chemotherapy in Premenopausal Endocrine Responsive Trial*) valuta l'aggiunta della chemioterapia a una terapia endocrina ottimale (ablazione ovarica più tamoxifene o examestane).

Il BIG 0302 TEXT (*Tamoxifen and Exemestane Trial*) valuta il ruolo degli inibitori dell'aromatasi paragonati al tamoxifene in associazione alla soppressione ovarica.

Bibliografia

- Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with estrogen-receptor positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355: 1869-1874.
- Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-107.
- Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer

● **OBIETTIVO SU** TRATTAMENTO ADIUVANTE IN PREMENOPAUSA

Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2718-2727.

- Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1833-1846.
- Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Mon* 2001; 30: 67-71.
- Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, et al. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1736-1750.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-1196.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
- Fisher B, Jeong JH, Bryant J et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004; 364: 858-68.
- Fisher B, Jeong JH, Dignam J, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 62-6.
- Goldhirsch A, Colleoni M, Gelber RD. Endocrine therapy of breast cancer. *Ann Onc* 2002; 13: 61-8.
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.
- International Breast Cancer Study Group. Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: is chemotherapy necessary or premenopausal women with node-positive, endocrine responsive breast cancer? *The Breast* 2001; 10: 130-138.
- Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin vs cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer - Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4621-4627.
- Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. Goserelin (Zoladex) vs CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1711-1717.
- Kiesel RA, Rody A, Greb RR, et al. Clinical use of GnRH analogues. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 677-687.
- Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343-53.
- Leung SF, Tsao SY, Teo PM, et al. Ovarian ablation failures by radiation: a comparison of two dose schedules. *Br J Radiol* 1991; 64: 537-8.
- Millar RP, Lu Z, Pawson AJ, Flanagan CA, et al. Gonadotropin-releasing Hormone Receptors. *Endocrine Rev* 2004; 25: 235-275.
- Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2004; 9: 507-517.
- Reis SE, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Cardiovascular effects of tamoxifen in women with and without heart disease: breast cancer prevention trial. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial Investigators. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 16-21.
- Roche H, Kerbrat P, Bonnetterre J, et al. Complete hormonal blockade vs chemotherapy in premenopausal early

TABELLA I. RASSEGNA DEGLI STUDI DI SOPPRESSIONE OVARICA ± TAMOXIFENE VS CHEMIOTERAPIA

TRIAL	PAZIENTI	TRATTAMENTI	RISULTATI
ZEBRA (M. Kauffman et al.)	1.640 N+; ER+/ER-	Goserelin x 24 m vs CMF 1,8 x 6 cicli	ER +ve: CMF vs Gos ER-ve: CMF vs Gos HR = 1,05 (0,88-1,24) p = NS HR = 1,83 (1,33-2,52) p = .0001
IBCSG VIII	1.063 N-; ER+/ER-	Goserelin x 24 m vs CMF per os x 6 cicli vs CMF x 6 cicli → Goserelin x 18 m	ER+ve: CMF vs Gos CMF → Gos vs Gos Age ≤ 39 CMF → Gos vs Gos ER-ve CMF vs Gos HR = 0,97 (0,66-1,92) p = NS HR = 0,84 (0,56-1,26) p = NS HR = 0,34 (0,16-0,89) p = .02 HR = 1,52 (0,89-2,58) p = NS
TABLE (P. Schmid et al.)	600 N+; ER+ve	Leuprorelin x 24 m vs CMF 1,8 x 6 cicli	Nessuna differenza
ABCSG 5 (R. Jakesz et al.)	1.099 N-ve/N+; ER or PgR+	CMF per os x 6 cicli vs Goserelin x 3 anni + TAM 30 mg x 5 anni	CMF vs Gos + TAM HR = 1,4 (1,06-1,87) p = .017
GROCTA 2 (F. Boccardo et al.)	244 N-/+; ER+	CMF x os x 6 cicli vs Goserelin x 2 anni + TAM 20 mg x 5 anni	CMF vs Gos + TAM HR = 0,98 (0,66-1,47) p = NS
ZIPP (M. Castiglione et al.)	2.631 N-/N+; ER-ve/ER+ve	Goserelin x 2 anni vs TAM x 2 anni vs Goserelin x 2 anni + TAM x 2 anni nessun trattamento ormonale ¹	Goserelin > no Goserelin HR = 0,77 (0,66-0,89) p < .001
FRENCH	162 N+/ ER+ve	FAC x 6 cicli vs OA + TAM 30 mg x 2 anni	DFS 55% vs 83% p = NS
FASG 06 (Roche H et al.)	333 N+/ER+ve	FEC x 6 cicli vs triptorelin x 3 anni + TAM 30 mg x 3 anni	DFS 81% vs 92% p = NS
IBCSG XI	174 N+, ER+ve	AC x 4 cicli + OA + TAM 20 mg x 5 anni vs OA + TAM 20 x 5 anni	DFS 88% vs 87% p = NS
INT-0101 (Davidson NE et al.)	1.504 N+/ER+ve	CAF x 6 cicli vs CAF x 6 cicli + Goserelin x 5 anni vs CAF + Gos + TAM 20 mg x 5 anni	CAF + Gos CAF + Gos + TAM HR = 0,93 (0,76-1,14) p = NS HR = 0,73 (0,59-0,90) p < .01

Legenda: N+ = linfonodi positivi. N = linfonodi negativi. ER-ve = recettori estrogeni negativi. ER+ve = recettori estrogeni positivi. FAC = fluorouracile, doxorubicina, ciclofosfamide. HR = hazard ratio (95% intervallo di confidenza). GOS = goserelin. TAM = tamoxifene. OA = ablazione ovarica (ovariectomia/radioterapia/tramite LH-RH anaoghi. NS=non significativo. CAF = ciclofosfamide, metrotressato, 5-fluorouracile 1,43% dei parenti aveva ricevuto chemioterapia. DFS = disfunzioni sessuali femminili.

stage breast cancer patients with positive hormone-receptor (HR+) and 1-3 node-positive (N+) tumor, results of the FASG 06 trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 72.

• Roche H, Mihura J, de Lafontan B, et al. Castration and tamoxifen vs chemotherapy (FAC) for premenopausal, node and receptor positive breast cancer patients: a randomized trial with a 7 yrs median follow-up. Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15: 117.

• Rutqvist L. Zoladex and tamoxifen as adjuvant therapy in premenopausal breast cancer: a randomized trial by the Cancer Research Campaign (CRC), Breast Cancer Trials Group, the Stockholm Breast Cancer Study Group, the South-East Sweden Breast Cancer Group & the Gruppo Interdisciplinare Valutazione

Interventi in Oncologia (GIVIO). Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 67.

• Schmid P, Untch M, Wallwiener D, TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate). Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprorelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate). Anticancer Res 2002; 22: 2325-32.

• Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 456-62.