



Terapia ormonale del carcinoma della mammella: complicanze e trattamento

Enzo Galligioni

Oncologia Medica
Ospedale Santa Chiara
Trento

Il carcinoma della mammella costituisce il 29% dei tumori maligni nelle donne, con 45.000 nuovi casi in Italia nel 2011 che a seguito dell'allungamento della vita media saranno almeno 49.000 nel 2020 e oltre 51.000 nel 2030¹.

Il carcinoma mammario è anche la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.000 decessi stimati nel 2011. Dalla fine degli anni '80 tuttavia, la mortalità per carcinoma mammario è in continua diminuzione, grazie alla diagnosi precoce e ai progressi terapeutici che hanno portato la sopravvivenza a 5 anni da 81% nel periodo 1990-94 a 87% nel 2000-04. Analogamente anche la sopravvivenza mediana nella fase metastatica è aumentata, con la disponibilità di nuovi farmaci e migliori terapie di supporto¹.

Le basi della terapia sistemica del carcinoma della mammella sono costituite dalla chemioterapia, dalla terapia ormonale, dalle terapie target e dalle terapie di supporto, ma oltre all'efficacia dei farmaci è anche la capacità di gestirne gli effetti collaterali a determinare in molti casi il risultato finale del trattamento.

Per quanto riguarda la chemioterapia, la maggior parte degli effetti collaterali sono comuni a quelli già discussi nei numeri precedenti, sia nel trattamento dei tumori del polmone e del tratto gastroenterico che in maniera specifica per l'emesi, la nausea ritardata, la cardiotoxicità. Tratteremo in questa sede i principali effetti collaterali della terapia ormonale.

Terapia ormonale

Ha un ruolo fondamentale nella terapia del carcinoma della mammella sia in fase avanzata che adjuvante. È costituita principalmente da tamoxifen (TAM) che agisce selettivamente sui recettori ormonali estrogenici, dagli inibitori delle aromatasi (AIs) che bloccano la produzione di estrogeni a livello corticosurrenalico e periferico inibendo l'enzima aromatasi e dagli LH-RH analoghi che bloccano la produzione di estrogeni ovarici inibendo l'asse ipotalamo ipofisario. Ruolo minore hanno il fulvestrant che agisce anch'esso selettivamente sui recettori estrogenici, degradandoli, e i progestinici, di uso ormai sempre più limitato. Con l'introduzione della terapia adjuvante nella strategia terapeutica del carcinoma della mammella, milioni di donne per il resto sane

hanno iniziato ad usare in tutto il mondo la terapia ormonale, per periodi di almeno 5 anni, rendendo così possibile apprezzarne compiutamente non solo i benefici ma anche gli effetti collaterali.

In fase adjuvante, il TAM ottiene una riduzione significativa e duratura delle recidive e della mortalità (RR 0,70, $p < 0,00001$) nelle pazienti con recettori estrogenici positivi². Anche gli AIs, non steroidei (anastrozolo e letrozolo) e steroidei (exemestane), sono attivi in fase adjuvante nelle pazienti in menopausa, sia come terapia iniziale (up front) che sequenziale dopo 2-3 o 5 anni di TAM. La metanalisi di questi studi ha dimostrato che gli AIs riducono ulteriormente le recidive rispetto a TAM ($p < 0,00001$), con riduzione anche della mortalità quando iniziati dopo 2-3 anni ($p = 0,02$), ma non quando utilizzati up front ($p = 0,10$)³.

Gli effetti collaterali delle terapie ormonali sono principalmente legati all'effetto estrogenico del TAM, con perdite e sanguinamenti vaginali, rischio di carcinoma dell'endometrio e complicanze tromboemboliche, mentre con gli AIs prevalgono le artralgie, le mialgie e le fratture scheletriche⁴. Una recente metanalisi tuttavia ha evidenziato per gli AIs anche un significativo aumento di rischio cardiovascolare, associato a maggiori alterazioni del profilo lipidico, ma con minor rischio tromboembolico⁵ (tabella I). Tutte queste tossicità possono avere un impatto importante sulla qualità di vita delle pazienti e portare a riduzioni spontanee di dose o ad interruzioni del trattamento, che possono arrivare fino al 31% con TAM e al 20% con gli AIS⁴.

Tossicità cardiovascolare e sul profilo lipidico

Una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari è stata recentemente descritta per gli AIs con un aumento del rischio relativo del 26% rispetto a TAM (OR 1,26 $p < 0,001$). In termini assoluti la differenza non è grande (3,4 vs 4,8% rispettivamente), ma il rischio è proporzionale alla durata del trattamento e riguarda tutti gli AIs, sia steroidei che non⁵ (tabella I). Le cause non sono chiare: c'entrano verosimilmente il mancato effetto cardioprotettivo del TAM, l'ipercolesterolemia che è maggiore con gli AIs (OR = 2,36, $P < 0,001$) e nello studio BIG 1-98 si associa a gravi eventi cardiovascolari, ed infine la presenza di sottopopolazioni a maggior rischio. Nello studio ATAC, ad esempio, l'incidenza di eventi cardiovascolari tra le pazienti con preesistente malattia cardiaca era del 17% con anastrozolo e 10% con TAM^{5,6}.

Raccomandazioni – Nel 2008 la Food and Drug Administration (FDA) ha consigliato cautela nell'uso di ana-

Tabella I. Tossicità da tamoxifen e inibitori delle aromatasi: metanalisi di 7 studi adiuvanti randomizzati con 30.023 pazienti⁵.

	Tamoxifen	Inibitori aromatasi			
	Incidenza assoluta	Incidenza assoluta	OR Complessivo vs TAM	p	Sequenza vs up front
Eventi cardiovascolari	3,4%	4,2%	OR = 1,26 95% CI = 1,10 to 1,43	p < .001	OR = 1,15 95% CI = 0,93 to 1,41, P = .20
Eventi cerebrovascolari	1,5%	1,4%	OR = 1,01 95% CI = 0,81 to 1,26	p = .93	NS
Trombosi venose	2,8%	1,6%	OR = 0,55 95% CI = 0,46 to 0,64	p < .001	NS
Fratture scheletriche	5,2%	7,5%	OR = 1,47 95% CI = 1,34 to 1,61	p < .001	NS
Carcinoma dell'endometrio	0,5%	0,1%	OR = 0,34 95% CI = 0,22 to 0,53	p < .001	NS
Secondi tumori	4,8%	4,7%	OR = 0,98 95% CI = 0,85 to 1,14	p = .83	p=0.02*
Ipercolesterolemia**	ND	ND	OR = 2,36 95% CI = 2,15 to 2,60	p < .001	OR = 1,71 95% CI = 1,38 to 2,13, P < .001*
Morte senza recidiva	4,1%	4,2%	OR = 1,11 95% CI = 0,98 to 1,26	p = .09	OR = 0,87 95% CI = 0,77 to 0,99, p = .03*

*La terapia sequenziale può ridurre il rischio; **indagata formalmente solo in 4 studi.

strozolo adiuvante nelle pazienti con precedente malattia ischemica cardiaca. È importante quindi di monitorare la situazione cardiovascolare ed il profilo lipidico delle pazienti in trattamento con Als, particolarmente quelle con fattori di rischio cardiovascolare, nelle quali il danno potenziale potrebbe prevalere sulla eventuale riduzione delle recidive.

Fratture ossee

L'effetto protettivo degli estrogeni sull'osso è abolito dagli Als, che riducendo i livelli di estrogeni ne aumentano il riassorbimento favorendo l'osteoporosi. Questa è maggiore in presenza di osteopenia, è proporzionale alla durata del trattamento ma è reversibile al termine della terapia. La metanalisi dimostra un aumento del 47% del rischio di fratture per gli Als rispetto al TAM⁴, ma non ci sono differenze significative tra Als up front e sequenziali, come se l'effetto protettivo della precedente terapia con TAM venisse annullato dalla successiva terapia con Als⁵ (tabella I).

Raccomandazioni – Tutte le pazienti candidate a terapia con Als dovrebbero ricevere una valutazione basale della Densità Minerale Ossea (BMD) ed un successivo monitoraggio annuale. Sul piano terapeutico è raccomandato uno stile di vita attivo, con riduzione del peso (nei casi in sovrappeso) e la supplementazione di calcio e di vitamina D. L'uso dei difosfonati è raccomandato solo nelle pazienti con franca osteoporosi (T-score <-2,5), precedenti fratture o calo della BMD ≥5% annuo. In tali casi andrebbe corretta se necessario la deficienza di vitamina D ed instaurata una terapia con difosfonati (acido zoletronico 4 mg ogni 6 mesi), che dovrebbe proseguire per almeno 2 anni⁴.

Disturbi muscolo-articolari

Dolori alle mani o ai polsi, rigidità mattutina o aggravamento di artralgie preesistenti sono i sintomi principali che compaiono nel 18-36% delle pazienti in trattamento con Als. L'etiopatogenesi è sconosciuta ma è legata alla carenza estrogenica⁴. Questi disturbi sono comuni a tutti gli Als, usati sia up front che in sequenza, sono raramente severi (<10%) e regrediscono al termine della terapia⁶.

Raccomandazioni – È importante informare fin da subito le pazienti sulla eventuale comparsa di questi disturbi e sul fatto che tendono a ridursi dopo i primi mesi. Per il trattamento sintomatico i farmaci antinfiammatori, vitamina D e gli analgesici ottengono buoni risultati nella maggior parte dei casi, ma talora sono necessari farmaci oppioidi, difosfonati e/o ipnotici. Possono essere utili anche l'esercizio fisico, i massaggi, e l'agopuntura. Nel caso di sintomatologia intollerabile, il passaggio ad un altro AI o a TAM consente nella maggior parte dei casi di proseguire il trattamento⁴.

Effetti ginecologici

Sono in parte dovuti all'effetto estrogenico del TAM sull'apparato genitale.

Le pazienti trattate con TAM per 5 anni presentano un aumento del rischio di carcinoma dell'endometrio (OR 2,58 p < 0,00001) e del corrispondente rischio di morte (p=0,0008), ma questo effetto è praticamente assente sotto i 55 anni². Negli studi di confronto tra TAM e Als l'incidenza assoluta di carcinoma dell'endometrio è di 0,5% e 0,1% rispettivamente, con una riduzione del rischio per Als del 66% (OR = 0,34 p < .001)⁵. Anche se raro, il carci-

noma dell'endometrio è un problema serio che va considerato in tutte le donne che presentano perdite o sanguinamenti vaginali sotto terapia con TAM o Als⁶.

Le vampate di calore sono già presenti in molte donne in menopausa, ma aumentano con la terapia ormonale, fino al 33-35% con Als e al 38-41% con TAM ($p < 0,001$)⁶.

A causa dei bassi livelli di estrogeni, le pazienti trattate con Als soffrono spesso di secchezza e atrofia vaginale, con vaginiti, prurito, dispareunia, riduzione della libido, che possono incidere significativamente sulla qualità di vita ed indurre alla interruzione della terapia⁴.

Raccomandazioni – Per le pazienti in terapia con TAM è raccomandata una visita ginecologica annuale, mentre l'ecografia transvaginale e la sorveglianza endometriale sono indicate solo per le pazienti sintomatiche o ad alto rischio⁴.

Per le vampate di calore possono essere utili modificazioni dello stile di vita, agopuntura e training autogeno, riservando ai casi più severi la terapia farmacologica con venlafaxina, citalopram, gabapentina, pregabalin⁷. Per l'atrofia urogenitale, le vaginiti e la secchezza vaginale, sono indicate specifiche terapie non ormonali e lubrificanti. Le creme vaginali con basse dosi di estrogeni devono essere riservate ai casi più gravi, ricordando il possibile assorbimento sistemico degli estrogeni⁴.

Eventi tromboembolici

Rappresentano una importante tossicità da TAM ma sono rari nelle donne sotto i 55 anni^{2,8}. Con gli Als il rischio è ridotto del 45% rispetto a TAM (OR = 0,55 $P < .001$), con una incidenza assoluta di 1,6% vs 2,8% rispettivamente (tabella I). Non ci sono differenze significative tra Als up front e sequenziali, come ad indicare che il rischio associato a 2-3 anni di TAM non viene ridotto dalla successiva terapia con Als⁵.

Raccomandazioni – Il TAM non dovrebbe essere usato nelle pazienti a rischio tromboembolico (obesità, malattie cardiovascolari, alterazioni lipidiche, storia personale o familiare di tromboembolismo), particolarmente se con età >55 anni⁸. Il rischio aumenta con la durata della terapia, che non dovrebbe superare quindi i 5 anni.

Eventi cerebrovascolari

Sono poco frequenti, senza differenze significative tra Als e TAM (1,4% e 1,5% rispettivamente)⁵.

Secondo tumore

Non ci sono differenze significative per rischio di secondo tumore, sia per TAM vs placebo,² che per Als vs TAM (OR = 0,98, $p = 0,83$)⁵ (tabella I).

Disturbi cognitivi

Gli estrogeni hanno effetti positivi a livello cerebrale, ma la loro correlazione con le funzioni cognitive è complessa e poco si conosce sui possibili effetti della terapia ormonale⁹. In una indagine online su 1199 donne in trattamento con

Als, circa la metà riferiva un qualche grado di confusione mentale, ma solo il 2% presentava deficit cognitivi e solo il 3% aveva sospeso il trattamento⁴. In uno studio con anastrozolo verso placebo non sono emerse differenze per i molti parametri cognitivi valutati all'inizio, a 6 mesi e dopo 2 anni¹⁰.

Anche i modesti rallentamenti mentali e riduzioni della memoria verbale, riportati negli studi ATAC, TEAM, BIG 1-98, non erano più rilevabili ad 1 anno dal trattamento⁴.

Non sembra infine che ci sia associazione tra deficit cognitivi e ansia, depressione, astenia, sindrome menopausale¹¹.

Raccomandazioni – L'impatto negativo degli Als sulle funzioni cognitive non è dimostrato. È sufficiente quindi avvisare le pazienti che se anche tali disturbi dovessero comparire sono destinati a regredire al termine della terapia.⁹

Morte senza recidiva

Il rischio di morte senza recidiva è sovrapponibile per TAM e Als valutati complessivamente (OR 1,11 $p = 0,09$)⁵ (tabella I). Questo rischio tuttavia appare ridotto del 13% (OR = 0,87 $p = 0,03$) per gli Als sequenziali rispetto a TAM e agli Als up front e potrebbe indicare una diminuzione di tossicità cumulativa. Questa potrebbe essere rilevante ad esempio per le pazienti anziane, come nello studio ATAC in cui l'età e il numero crescente di comorbidità erano associati ad un sostanziale aumento del rischio di morte senza recidiva⁵.

Fulvestrant e LH-RH analoghi

Poco c'è da aggiungere per gli LH-RH analoghi in quanto i loro effetti collaterali sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli trattati precedentemente.

Fulvestrant non possiede attività estrogenica come il TAM ed i suoi effetti collaterali consistono principalmente in nausea, vampate di calore, cefalea, dolore in sede di iniezione e talora reazioni allergiche: sono complessivamente modesti e richiedono la sospensione del trattamento in non più del 2-3% dei casi. Mancano dati di tossicità a lungo termine perché finora è stato studiato nella malattia avanzata¹².

Conclusioni

È chiaro ormai che i benefici della terapia ormonale possono essere annullati almeno in parte dagli effetti collaterali, che richiedono ai clinici una sempre maggiore attenzione. Tra questi, assumono nuova importanza gli effetti cardiovascolari degli Als, anche se le differenze sono modeste in termini assoluti. Qualunque conclusione sulla migliore strategia di utilizzo degli Als è al momento prematura, ma l'aumento di sopravvivenza osservato con gli Als sequenziali, che presentano anche una riduzione del rischio di morte senza recidiva, richiede una maggiore attenzione alla tossicità di questi trattamenti e migliori criteri predittivi, che tengano conto anche del rischio cardiovascolare ed osseo, tali da offrire la giusta terapia personalizzata ad ogni paziente. •

Bibliografia

1. I numeri del Cancro in Italia 2011 (AIOM-AIRTUM). Intermedia Brescia, 2011.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771-84.
3. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509-18.
4. Dent SF, Gaspo R, Kissner M, Pritchard KI. Aromatase inhibitor therapy: toxicities and management strategies in the treatment of postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 295-310.
5. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1299-309.
6. Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 (Supplement 8): viii26-viii35.
7. Nunzi M, Sabatini S. Le vampate di calore in terapia antitumorale per carcinoma mammario. *CASCO* 2011; 1: 50-3.
8. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2011. [Epub ahead of print].
9. Phillips KA, Ribí K, Fisher R. Do aromatase inhibitors have adverse effects on cognitive function? *Breast Cancer Res* 2011; 13: 203.
10. Jenkins VA, Ambrosine LM, Atkins L, et al. Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *Lancet Oncol* 2008; 9: 953-61.
11. Schilder CM, Seynaeve C, Linn SC, et al. Self-reported cognitive functioning in postmenopausal breast cancer patients before and during endocrine treatment: findings from the neuropsychological TEAM side-study. *Psychooncology* 2011; doi: 10.1002/pon.1928. [Epub ahead of print].
12. Howell A, Sapunar F. Fulvestrant revisited: efficacy and safety of the 500-mg dose. *Clin Breast Cancer* 2011; 11: 204-10.