



PRI E-R

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

# RACCOMANDAZIONI SULLA TERAPIA ADIUVANTE DEL TUMORE DELLA MAMMELLA

- Chemioterapia adiuvante contenente taxani nelle pazienti con carcinoma mammario operato pag. 3
- Impiego del Trastuzumab nelle pazienti con carcinoma mammario operato pag. 12
- Gli inibitori dell'aromatasi nel trattamento adiuvante del tumore mammario con recettori ormonali positivi (HR+) in post-menopausa pag. 19

### **Panel Terapia adiuvante mammella**

Dino Amadori, Donatella Beccati, Lisa Berridge, Filippo Bertoni, Paolo Calzoni, Carmela Caserta, PierFranco Conte, Michela Donadio, Enzo Durante, Vincenzo Eusebi, Giovanni Frezza, Marina Grappa, Gianni Lorenzo, Maura Malpighi, Andrea Martoni, Carlo Alberto Mori, Gianni Natalini, Benedetta Petocchi, Gianbattista Spagnoli, Mario Taffurelli

### **Gruppo metodologico**

Elena Bandieri, Maurizio Belfiglio, Manuela Ceccarelli, Gianni Ciccone, Rossana De Palma, Maurizio Leoni, Giuseppe Longo, Nicola Magrini, Fausto Roila  
Coordinamento Alessandro Liberati

### **Contributi e ringraziamenti**

- Le raccomandazioni sono state prodotte con la collaborazione di rappresentanti della Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta.
- Il progetto si svolge all'interno del Programma "Appropriatezza in oncologia", cofinanziato nell'ambito del Bando Ricerca finalizzata del Ministero della salute, anno 2004.
- Si ringraziano gli Sponsor che hanno sostenuto il Programma Ricerca e Innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R) anni 2005-2006.

#### **Redazione a cura di**

Programma PRI E-R - Progetto Appropriatezza farmaci oncologici  
Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna  
e-mail [rdepalma@regione.emilia-romagna.it](mailto:rdepalma@regione.emilia-romagna.it)

#### **Impaginazione a cura di**

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna  
luglio 2006

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.



**PROGRAMMA PRI E-R**  
**Progetto AFO (Appropriatezza Farmaci Oncologici)**  
**Chemioterapia adiuvante contenente taxani nelle pazienti con carcinoma mammario operato**

### Quesito e popolazione *target*

Nelle pazienti con tumore della mammella operato e linfonodi ascellari positivi deve essere raccomandato l'impiego dei taxani come terapia adiuvante?

### Raccomandazione

In pazienti con carcinoma mammario, con linfonodi ascellari positivi, i taxani nella chemioterapia adiuvante **potrebbero essere utilizzati** previa valutazione di un favorevole bilancio rischio/beneficio alla luce di variabili prognostiche/predittive aggiuntive quali endocrino responsività ed espressione di HER2.

## ***RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***

### Motivazione principale

Negli studi disponibili i taxani hanno determinato una riduzione delle recidive con aumento dell'intervallo libero da malattia e, in taluni studi, anche un aumento della sopravvivenza tuttavia con una apprezzabile maggiore tossicità ematologica e neurologica.

### Studi disponibili

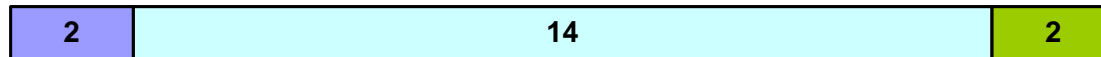
Le evidenze a supporto dell'impiego dei taxani nel trattamento adiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario operato sono relative a otto sperimentazioni cliniche di fase III. Quattro studi clinici sono stati integralmente pubblicati, mentre 4 studi sono disponibili con solo *abstract*. Complessivamente sono stati randomizzati 15.066 donne (8.704 nella modalità sequenziale di impiego dei taxani e 6.362 nella modalità concomitante) con un *follow up* generalmente adeguato (*range* della mediana di *follow up*: 43-69 mesi)

## Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

### a. qualità delle prove

Le informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza sono state giudicate di **qualità complessivamente intermedia (moderata)** con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la maggioranza (14/18) ha valutato come "intermedia" la qualità di queste informazioni e 4 membri hanno espresso una valutazione diversa.

#### *Giudizio sulla qualità delle prove*

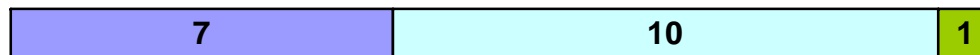


■ alta    □ intermedia    ■ bassa

### b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante una quota dei componenti del gruppo ha ritenuto che il beneficio del trattamento fosse superiore al rischio (7/18), mentre per i restanti questo bilancio era **incerto**.

#### *Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)*



■ B>R    □ incerto    ■ B<R

**Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione**

- Le pazienti alle quali si applica questa raccomandazione sono quelle con caratteristiche simili a quelle incluse negli studi riportati: pazienti con neoplasia mammaria operata con linfonodi ascellari positivi, in assenza di comorbidità clinicamente rilevanti, tenendo conto che più dell'80% delle donne trattate negli studi presentava età inferiore a 60 anni.
- Maggiore rilevanza della tossicità ematologica della chemioterapia contenente taxani nella modalità concomitante rispetto alla modalità sequenziale.
- Va tenuto conto che altri regimi di trattamento non contenenti taxani sono correntemente impiegati in pazienti con neoplasia mammaria operata con linfonodi ascellari positivi (CEF canadese) e, rispetto a questi, non vi sono confronti diretti a sostegno di una superiorità di una combinazione contenente taxani.
- Inoltre è bene ricordare che una franca ormonoresponsività in presenza di linfonodi positivi da 1 a 3 crea i presupposti, in assenza di altri fattori prognostici negativi, per un beneficio incrementale marginale da parte della chemioterapia a fronte di adeguata endocrinoterapia.

**Informazioni che devono essere fornite alle pazienti per permettere una scelta consapevole**

- La chemioterapia contenente taxotere nella modalità concomitante è gravata da non trascurabile mielotossicità in termini di neutropenia febbrile e neurotossicità, pertanto il suo impiego deve essere preso in considerazione dopo avere attentamente valutato, insieme alla paziente, il bilancio rischio/beneficio incrementale.

**Tabella. Sintesi delle evidenze sull'impiego dei taxani nell'ambito del trattamento adiuvante del carcinoma mammario operato**

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>Endpoint primario Endpoint secondari</b>	<b>a) T. sperimentale b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 5 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>DFS a 5 anni N. eventi/N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>Tossicità (grado III-IV)</b>
Martin M N Engl J Med 2005; 352 (22): 2302-2313	Paz. randomizzati: 1.491 età mediana: 49 anni età < 50 anni: 54% N+: 100% ER+: 69% Follow up mediano: 55 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia  Endpoint secondario: sopravvivenza globale, tossicità	a) TAC x 6 b) FAC x 6	a) 91/654 (87%) b) 130/616 (81%)  HR = 0.70 (IC95% 0,53-0,91) ARR = 6% NNT = 19	a) 172/573 (75%) b) 227/519 (68%)  HR = 0,72 (IC95% 0,59-0,88) ARR = 7% NNT = 15	Neurotossicità (ogni grado) a) 25,5% b) 10,2%  Cardiotossicità (moderata-severa) a) 1,6% b) 0,7%  Neutropenia febbrile a) 28,8% b) 4,4%
Mamounas EP JCO 2005; 23 (16): 3686-3696	Paz. randomizzati: 3.060 età < 50 anni: 54% età > 60 anni: 18,6%, N+: 100% ER+: 66% Follow up mediano: 64 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza globale  Endpoint secondario: tossicità	a) AC x 4 → paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> x 4 b) AC x 4	a) 243/1.288 (85% ± 2%) b) 255/1.274 (85% ± 2%)  HR = 0,97 (IC95% 0,82-1,14)	a) 400/1.131 (76%) b) 461/1.068 (72%)  HR = 0,83 (IC95% 0,72-0,95) ARR = 4% NNT = 25	Neurotossicità (ogni grado) a) 18% b) non disponibile  Cardiotossicità (moderata-severa) a) 0.9% b) 1%  Neutropenia febbrile a) 3% b) non disponibile
Henderson IC JCO 2003; 21 (6): 976-983	Paz. randomizzati: 3.121 età < 50 anni: 60% età > 60 anni: 13% N+: 100% ER+: 59% Follow up mediano: 69 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia  Endpoint secondario: sopravvivenza globale, tossicità	a) AC (doxorubicina 60-75-90) x 4 → paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> x 4 b) AC (doxorubicina 60-75-90 mg/m <sup>2</sup> ) x 4	a) 342/1.248 (80%) b) 400/1.180 (77%)  HR = 0,82 (IC95% 0,71-0,95) ARR = 3% NNT = 33	a) 491/1.099 (70%) b) 563/1.017 (65%)  HR = 0,83 (IC95% 0,73-0,94%) ARR = 5% NNT = 20	Neurotossicità (ogni grado) a) 15% b) non disponibile  Cardiotossicità (moderata-severa) a) 2% b) 1%  Neutropenia G4 (A60 → T) a) 62% + 16% b) 62%

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>Endpoint primario Endpoint secondari</b>	<b>a) T. sperimentale b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 5 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>DFS a 5 anni N. eventi/N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>Tossicità (grado III-IV)</b>
Buzdar AU Clinical Cancer Research May 2002; 8: 1073-1079	Paz. randomizzati: 524 età <50 anni: 56% N+: 69% ER+: 59% Follow up mediano: 48 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia  Endpoint secondario: sopravvivenza globale, tossicità	a) paclitaxel 250 mg/m <sup>2</sup> x 4 → FAC per 4 cicli b) FAC x 8	Non disponibile	<b>DFS a 4 anni</b> a) 39/226 (85,2 %) b) 53/206 (79,5 %)  HR = 0,72% (IC95% 0,49-1,05)	Neurotossicità (ogni grado) a) 5,5% b) 0,7%  Cardiotossicità (moderata-severa) a) 1 paziente b) 2 pazienti  Neutropenia febbrile a) 16% b) 9%
Jones SE ASCO 2003 abstract 59	Paz. randomizzati: 1.015 età mediana: 52 anni N+: 53% N+ (1-3): 41% ER+: NR Follow up mediano: 43 mesi	NR	a) AC b) docetaxel-CTX	Non disponibile	<b>DFS a 3 anni</b> a) 92% b) 90%	Non disponibile
Goldstein L ASCO 2005 abstract 512	Paz. randomizzati: 2.952 età mediana: NR N+ (1-3): 35% ER+: 64% Follow up mediano: 53 mesi	NR	a) A 60-docetaxel 60 x 4 cicli b) AC x 4	Non disponibile	<b>DFS a 4 anni</b> a) 87% b) 87%	Non disponibile
Rochè H, San Antonio SYMPOSIUM 2004 abstract	Paz. randomizzati: 1.999 età mediana: 50 anni N+: 100% ER+: 73% Follow up mediano: 60 mesi	NR	a) FEC100 x 3 → docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> x 3 b) FEC100 x 6	a) 90.7% b) 86.7%  HR = 0.77 ARR = 4% NNT = 25	a) 78.3% b) 73.2%  HR = 0.83 ARR = 5,1% NNT = 20	Cardiotossicità (moderata-severa) a) 0 pazienti b) 4 pazienti  Neutropenia febbrile a) 4,6% b) 1%
Gianni L ASCO 2005 abstract 513	Paz. randomizzati: 904 età mediana: NR N+: 61% ER+: NR Follow up mediano: 60 mesi: 43%	NR	a)AT x 4 → CMF x 4 b)A x 4 → CMF x 4	Non disponibile	<b>TTP a 43 mesi</b> a) 90.7% b) 86.7%  HR = 0,65% (IC95% 0,48-0,90)	Cardiotossicità (CTC 3) a) 0,4% b) 0,7%

**LEGENDA = DSF:** sopravvivenza libera da malattia; **TTP:** intervallo libero da progressione; **HR:** rapporto di rischio; **NNT:** numero di pazienti da trattare per osservare un beneficio, relativamente all'esito considerato; **ARR:** riduzione del rischio assoluto; **N+/-:** linfonodi ascellari positivi/negativi; **ER+/-:** recettori estrogenici positivi/negativi; **PgR +/-:** recettori progestinici positivi/negativi; **AC:** doxorubicina e ciclofosfamide; **TAC:** docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamide; **FAC:** fluorouracile, doxorubicina, ciclofosfamide; **AT:** doxorubicina, paclitaxel; **CMF:** ciclofosfamide, metotrexate, fluorouracile; **FEC:** fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide; **A:** doxorubicina; **CTX:** ciclofosfamide; **NR:** non riportato; **CTC:** common toxicity criteria

## Metodologia di lavoro

Questa raccomandazione è stata sviluppata utilizzando il **metodo GRADE** (Atkins *et al.* - a nome del Grade Working Group - BMJ 2004; 328: 1490-1498) che prevede la valutazione sistematica della qualità metodologica, rilevanza clinica e del profilo beneficio rischio da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare supportato da esperti di epidemiologia clinica.

Il **gruppo multidisciplinare** ha lavorato utilizzando una metodologia esplicita che prevede le seguenti fasi.

1. **Scelta degli outcome** (di efficacia e tossicità) da considerare
2. **Definizione della loro rilevanza.** Sono stati giudicati rilevanti dal gruppo di lavoro i seguenti *outcome*:
  - a. sopravvivenza ad almeno 5 anni
  - b. intervallo libero da malattia ad almeno 5 anni
  - c. neurotossicità
  - d. neutropenia febbrile
  - e. cardiotoxicità
  - f. qualità della vita
  - g. neoplasie iatrogene
3. **Ricerca sistematica della letteratura** pertinente e sua valutazione critica. Sono state valutate le principali linee guida (National Guideline Clearinghouse, Guideline Finder, NICE, PNLG, ANAES, CMA, SIGN) fino al dicembre 2003, gli studi primari e le revisioni sistematiche pubblicati dal gennaio 2002 all'**ottobre 2005** e identificati mediante specifiche strategie di ricerca applicate a MEDLINE, EMBASE e COCHRANE LIBRARY
4. **Costruzione delle tabelle di sintesi** della stima dell'effetto del trattamento per singolo *outcome* giudicato rilevante
5. **Valutazione**, prima individuale e poi collegiale, di:
  - a. **qualità metodologica** (alta, intermedia o moderata, bassa)

Qualità metodologica	Caratteristiche
<b>Buona</b>	Gli studi controllati randomizzati, in fase di disegno e analisi, sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati. Gli <i>endpoint</i> rilevanti sono stati valutati in modo valido e con un tempo di osservazione sufficiente.
<b>Moderata/intermedia</b>	Negli studi analizzati sono stati riscontrati errori sistematici di lieve entità in fase di disegno e analisi e comunque non tali da compromettere in modo serio/grave la validità dei risultati. Gli <i>endpoint</i> rilevanti non sono stati considerati o comunque sono stati valutati ma con un tempo di osservazione non sufficiente.
<b>Bassa</b>	Gli studi controllati randomizzati non sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati.
<b>Molto bassa</b>	Indipendentemente dal disegno, gli studi analizzati presentano seri e molteplici errori sistematici tali da invalidare i risultati.

- b. **rapporto rischio-beneficio** (favorevole, incerto, sfavorevole)



6. **Formulazione della forza della raccomandazione** scegliendo tra 3 possibilità:

- **raccomandazione forte**
  - il trattamento "è raccomandato"
  - il trattamento "non è raccomandato" *oppure* "non deve essere utilizzato"
- **raccomandazione debole**
  - il trattamento "dovrebbe essere considerato" *oppure* "potrebbe essere utilizzato"
  - il trattamento "non dovrebbe essere utilizzato"
- **nessuna raccomandazione**
  - "le prove non permettono di fare una raccomandazione a favore o contro il trattamento"

I lavori del gruppo sono iniziati nel luglio 2005 e si sono conclusi nel marzo del 2006. Il prossimo aggiornamento è previsto per il giugno 2007.

### Descrizione analitica dei principali studi considerati

Sono quattro gli studi, estesamente pubblicati, che mettono a confronto una chemioterapia adiuvante contenente o meno taxani in donne con neoplasia mammaria operata con linfonodi ascellari positivi (ref. 1-4).

Lo **studio BCIRG 001** ha randomizzato 1491 pazienti (età mediana 49 anni, età <50 anni: 54%, linfonodi positivi: 100%, ER+: 69%) a FAC (fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>) per 6 cicli verso 6 cicli di TAC (taxotere 75 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>). Le pazienti con recettori ormonali positivi di seguito ricevevano tamoxifene. L'*endpoint* principale dello studio era la sopravvivenza libera da malattia e secondariamente la sopravvivenza globale e la tossicità. Con un *follow up* mediano di 55 mesi lo studio BCIRG 001 ha dimostrato che docetaxel concomitante ha significativamente migliorato la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (75% e 68% nel gruppo TAC verso FAC, con una riduzione assoluta del rischio di ricaduta del 7% con NNT pari a 15) e la sopravvivenza globale a 5 anni (87% e 81%, con una riduzione assoluta del rischio di morte del 6% con NNT pari a 19). La tossicità è così riassunta: neurotossicità (ogni grado) nel 25,5% e 10,2%, neutropenia febbrile nel 28,8% e 4,4%, cardiotossicità (moderata-severa) nel 1,6% e 0,7%, leucemia mieloide acuta in 1 caso e 2 casi rispettivamente nel gruppo trattato con TAC e FAC. Non vi erano differenze per ciò che riguarda la QdV (qualità di vita).

Lo **studio NSABP B28** ha randomizzato 3.060 pazienti (età <50 anni: 50%, età >60 anni: 18,6%, linfonodi positivi: 100%, ER+: 66%) ad AC (doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 600 mg/m<sup>2</sup>) per 4 cicli verso AC per 4 cicli seguito da paclitaxel 225 mg/m<sup>2</sup> per 4 cicli. Le pazienti con età superiore a 50 anni e quelle con meno di 50 anni e recettori ormonali positivi ricevevano tamoxifene fin dall'inizio della chemioterapia. Gli *endpoint* principali erano la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale, l'*endpoint* secondario la tossicità. Con un *follow up* mediano di 64 mesi lo studio NSABP B28 ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (76% e 72% nel gruppo AC seguito da taxolo verso AC, con una riduzione assoluta del rischio di ricaduta del 4% con NNT pari a 25), mentre la sopravvivenza globale a 5 anni non è stata significativamente diversa. La tossicità è così riassunta: neurotossicità (ogni grado) nel 18% e non disponibile, neutropenia febbrile nel 3% e non disponibile, cardiotossicità (moderata-severa) nel 0,9% e 1%, LAM in 6 casi e 2 casi rispettivamente nel gruppo trattato con AC seguito da paclitaxel verso solo AC. Non era riportata la QdV.

Lo **studio CALGB 9344** ha randomizzato 3.121 pazienti (età <50 anni: 60%, età >60 anni: 13%, linfonodi positivi: 100%, ER+: 59%) ad AC (doxorubicina 60-75-90 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 600 mg/m<sup>2</sup>) per 4 cicli verso AC (60-75-90) per 4 cicli seguito da paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> per 4 cicli. Le pazienti con recettori ormonali positivi di seguito ricevevano tamoxifene. L'*endpoint* principale era la sopravvivenza libera da malattia mentre la sopravvivenza globale e la tossicità erano *endpoint* secondari. Con un *follow up* mediano di 69 mesi lo studio CALGB 9344 ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia a 5

anni (70% e 65% nel gruppo AC seguito da paclitaxel verso AC, con una riduzione assoluta del rischio di ricaduta del 5% con NNT pari a 20) e della sopravvivenza globale a 5 anni (80% e 77%, con una riduzione assoluta del rischio di morte del 3% con NNT pari a 33). La tossicità è così riassunta: neurotossicità (ogni grado) nel 15% e non disponibile, neutropenia G4 nel 78% e nel 62%, cardiotoxicità (moderata-severa) nel 2% e 1%, LAM/MDS in 8 casi e 9 casi rispettivamente nel gruppo trattato con AC seguito da paclitaxel verso solo AC. Non era riportata la QdV.

Lo **studio MDACC** ha randomizzato 524 pazienti (età <50 anni: 56%, linfonodi positivi: 69%, ER+: 59%) a paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup> per 4 cicli seguito da FAC (fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 e 4, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> i.c di 72 ore, ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>) per 4 cicli verso FAC per 8 cicli. Le pazienti con età superiore a 50 anni e quelle con recettori ormonali positivi ricevevano tamoxifene terminata la chemioterapia. L'*endpoint* principale era la sopravvivenza libera da malattia mentre gli *endpoint* secondari erano la sopravvivenza globale e la tossicità. Con un *follow up* mediano di 48 mesi lo studio MDACC non ha dimostrato alcun miglioramento sia della sopravvivenza libera da malattia sia della sopravvivenza globale, mentre la tossicità è così riassunta: neurotossicità (ogni grado) nel 5,5% e 0,7%, neutropenia febbrile nel 16% e 9%, cardiotoxicità (moderata-severa) in 1 e 2 pazienti rispettivamente nel gruppo trattato con paclitaxel seguito da FAC verso solo FAC. Non era riportata la QdV e inoltre non erano segnalate neoplasie iatrogene.

Lo **studio PACS 01** (ref. 7), riportato solo in abstract, ha randomizzato 1.999 pazienti (età mediana di 50 anni, linfonodi positivi: 100%, ER +: 73%) a FEC100 (fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina 100 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>) per 6 cicli verso FEC100 per 3 cicli seguito da docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> per 3 cicli. Con un *follow up* mediano di 60 mesi tale studio ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (78.3% e 73.2% nel gruppo FEC seguito da docetaxel verso FEC, con una riduzione assoluta del rischio di ricaduta del 5,1% con NNT pari a 20) e della sopravvivenza globale a 5 anni (90.7% e 86.7%, con una riduzione assoluta del rischio di morte del 4% con NNT pari a 25). La tossicità è così riassunta: neutropenia febbrile nel 4,6% e 1%, cardiotoxicità (moderata-severa) nel 0% e 1% rispettivamente nel gruppo trattato con FEC seguito da docetaxel verso solo FEC. Non era riportata la QdV, così come non erano riportati dati relativamente a neurotossicità e neoplasie iatrogene.

Ulteriori 3 studi (ref. 5, 6, 8) sono stati riportati come *abstract*: sia lo **studio US Oncology 9735** (1.015 pazienti randomizzati, età mediana 52 anni, linfonodi positivi: 53%, linfonodi positivi (ref. 1-3): 41%, ER positività: non riportata, *follow up* mediano 43 mesi; terapia AC - 510 pazienti - per 4 cicli verso Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> e CTX 600 mg/m<sup>2</sup> - 506 pazienti) sia lo **studio E2197** (2.952 pazienti, età non specificata, linfonodi positivi (1-3LN): 35%; ER positività: 64%, *follow up* mediano 53 mesi, terapia A 60-Docetaxel 60 per 4 cicli verso AC x 4) non hanno dimostrato alcun miglioramento sia della la sopravvivenza libera da malattia sia della sopravvivenza globale, mentre vi era una insufficienza di dati in relazione alla tossicità ad eccezione di una maggiore incidenza di neutropenia febbrile a carico della combinazione con taxotere nello studio E2197. Il **trial ECTO** ha randomizzato 1.355 pazienti (904 pazienti nei bracci di terapia adiuvante) in 3 bracci di trattamento di cui 1 rappresentato da chemioterapia neoadiuvante (età mediana non riportata, linfonodi positivi: 61%, ER positività: non riportata, *follow up* mediano: 43 mesi; terapia doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> e paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> per 4 cicli seguito da CMF per 4 cicli verso Doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> per 4 cicli seguito da CMF per 4 cicli). Con un *follow up* mediano di 43 mesi tale studio ha dimostrato un miglioramento del intervallo libero da progressione della malattia statisticamente significativo (HR 0,65; IC95% 0,48-0,90) in assenza di differenza sulla sopravvivenza globale La tossicità riportata, relativa alla sola cardiotoxicità, è così riassunta: cardiotoxicità-CTC grado 3 nel 0,4% e 0,7% rispettivamente nel gruppo trattato doxorubicina e paclitaxel seguito da CMF verso doxorubicina seguita da CMF. Non era riportata la QdV.

## Bibliografia

1. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla J-P, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *NEJM*. 2005; 352 (22): 2302-2313
2. Mamounas EP, Paclitaxel After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-28. *JCO* 2005; 23 (16): 3686-3696
3. Henderson IC et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *JCO* 2003; 21 (6): 976-983
4. Buzdar AU et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2002; 8 (5): 1073-1079
5. Jones SE et al. Preliminary results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients (pts) with Stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of adriamycin/Cyclophosphamide (AC) to 4 courses of taxotere/cyclophosphamide (TC) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001; 20 (1): 33a
6. Goldstein LJ et al. LVEF assessment of adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide (AC) vs. doxorubicin/docetaxel (AT) in early stage breast cancer: cardiac safety results of ECOG 2197 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003; 22: 19
7. Roche H et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. [abstract]. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 88 (Suppl 1): A27
8. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, Zambetti M, Valagussa P, Bonadonna G, ECTO Study Group. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). *ASCO 2005 abstract 513*



**PROGRAMMA PRI E-R**  
**Progetto AFO (Appropriatezza Farmaci Oncologici)**  
**Impiego del Trastuzumab nelle pazienti con carcinoma mammario operato**

### Quesito e popolazione *target*

Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH), in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del Trastuzumab in terapia adiuvante?

### Raccomandazione

In pazienti con carcinoma mammario operato HER-2 positivo, in assenza di cardiopatia, il Trastuzumab **potrebbe essere utilizzato** in aggiunta alla chemioterapia adiuvante.

## ***RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***

### Motivazione principale

Negli studi disponibili il Trastuzumab ha determinato una significativa riduzione delle recidive con effetti collaterali cardiotossici non trascurabili. Il breve *follow up* non consente di valutare né gli effetti collaterali a lungo termine, né la persistenza del vantaggio terapeutico. Il vantaggio dell'impiego del Trastuzumab deve essere valutato alla luce di tutti i fattori prognostici e predittivi rilevanti.

### Studi disponibili

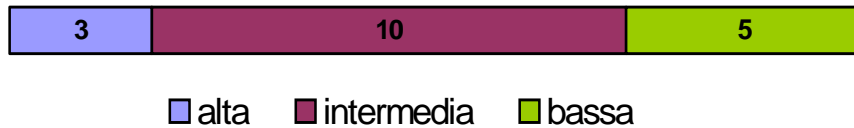
Le prove di efficacia a supporto dell'impiego del Trastuzumab come trattamento adiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario operato derivano da tre studi clinici controllati di fase III di cui 2 hanno reso disponibili i risultati preliminari relativi a 6.738 soggetti. Il *follow up* mediano è piuttosto breve con una mediana di *follow up* di 2 e 1 anno rispettivamente nello studio americano ed europeo.

## Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

### a. qualità delle prove

Le informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza sono state giudicate di **qualità complessivamente intermedia (moderata)** con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la maggioranza (10/18) ha valutato come "intermedia" la qualità di queste informazioni, 3 "alta" e 5 "bassa".

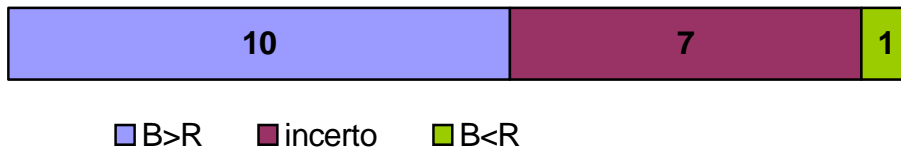
#### *Giudizio sulla qualità delle prove*



### b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante 10 su 18 componenti del gruppo hanno ritenuto che il beneficio del trattamento fosse superiore al rischio, mentre per i restanti 8 questo bilancio era incerto (7) o inferiore ai potenziali rischi (1).

#### *Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)*



### **Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione**

- Le pazienti alle quali si applica questa raccomandazione sono quelle con caratteristiche corrispondenti ai criteri di inclusione negli studi pubblicati: pazienti con neoplasia mammaria operata HER-2 positiva (HER 3+ in immunistochemica o con positività al test FISH), non affette da cardiopatia dimostrata sia all'inizio sia al termine della chemioterapia adiuvante. La maggior parte delle donne oggetto degli studi (83% e 84%) avevano un'età inferiore ai 60 anni e presentavano prevalentemente linfonodi ascellari positivi (studio NSABP B-31 solo pazienti con linfonodi positivi; studio NCCTG N9831 linfonodi negativi <13%; Hera linfonodi negativi pari al 33%).
- In relazione alla non trascurabile cardiotossicità non devono ricevere Trastuzumab le pazienti con anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, coronaropatia, infarto miocardico, ipertensione non controllata, cardiomiopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, valvulopatia e aritmia clinicamente significativa.
- L'impiego del Trastuzumab è subordinato alla dimostrazione di una funzione ventricolare sinistra adeguata (LVEF >55% valutata sia prima dell'inizio della chemioterapia sia al termine della chemioterapia adiuvante e della radioterapia complementare, qualora eseguita, in assenza di una riduzione assoluta di LVEF >15% rispetto alla valutazione pre-chemioterapia).
- La somministrazione di Trastuzumab in concomitanza con la chemioterapia aumenta il rischio di cardiotossicità.

### **Informazioni che devono essere fornite alle pazienti per permettere una scelta consapevole**

- Il Trastuzumab impiegato in aggiunta alla chemioterapia è gravato da non trascurabile cardiotossicità. Pertanto il suo impiego deve essere preso in considerazione dopo avere attentamente valutato, insieme alla paziente, il bilancio rischio/beneficio.
- Allo stato attuale, in relazione alla brevità del *follow up*, sono ignoti gli effetti a lungo termine. Questo riguarda sia i benefici in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia a 5 anni, sia gli effetti collaterali con particolare attenzione per la cardiotossicità.

### **Ulteriori considerazioni**

Durante i lavori del *panel* è stato pubblicato lo studio del gruppo Finland Herceptin (N Engl J Med 2006; 352: 809-820). In esso è stata valutata - all'interno di un sottogruppo di 232 pazienti Herb+ - l'efficacia del Trastuzumab per 9 settimane in aggiunta a una chemioterapia adiuvante con Docetaxel o Vinorelbina. L'intervallo libero da malattia a 3 anni è risultato superiore nel gruppo trattato con Trastuzumab (89%) rispetto a quello non trattato (78%) con un corrispondente *Hazard ratio* di 0.42 (95%IC 0.21-0.83).

Questo risultato suggerisce l'opportunità di valutare l'efficacia di differenti durate di trattamento in futuri studi clinici controllati.

**Tabella. Sintesi delle evidenze sull'impiego del Trastuzumab nell'ambito del trattamento adiuvante del carcinoma mammario operato HER-2 positivo**

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>Endpoint</b>	<b>a) T. sperimentale b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 3 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>DFS a 2 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>Tossicità (grado III-IV)</b>
Romond HR et al. N Engl J Med 2005; 353: 1673-1684	Paz. randomizzati: 3.351 età <60 anni: 84% N+: ≈ 100% (N -<13% nel NCCTG) ER+: 52% Follow up mediano: 24 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia  <i>Endpoint</i> secondario: sopravvivenza globale	a) AC x 4 → TAXOL + Trastuzumab concomitante proseguito x 52 settimane  b) AC x 4 → TAXOL	a) 62/1.610 (94,3%) b) 92/1.587 (91,7%)  HR = 0,67 (IC95% 0,48-0,93)  ARR = 2,5 % (IC95% 0,1-5%)  NNT = 40 (IC95% 20- 1000)	a) 133/1.539 (87,1%) b) 261/1.418 (75,4%)  HR = 0,48 (IC95% 0,39-0,59)  ARR = 11,8% (IC95% 8,1-15,4%)  NNT = 8 (IC95% 6-12)	<b>Cardiotossicità (scompenso cardiaco congestizio grado III e IV)</b>  <b>NSABP B-31</b> 4,1% vs 0,8%  <b>NCCTG N9831</b> 2,9 % vs 0%  9 casi di polmonite interstiziale di cui 2 fatali nel gruppo trattato con Trastuzumab

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>Endpoint</b>	<b>a) T. sperimentale b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 3.8 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>DFS a 2 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>Tossicità (grado III-IV)</b>
Piccard-Gebhart Mj et al. N Engl J Med 2005; 353: 1659-1672	Paz. randomizzati: 3.387 età mediana: 49 anni età <60 anni: 83,4% N +: 67% ER e PgR neg: 48,3% Follow up mediano: 12 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia  <i>Endpoint</i> secondario: sopravvivenza globale, tempo libero da ricaduta a distanza	a) chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante seguita da Trastuzumab ogni 3 settimane per 1 anno  b) chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante	Non disponibile	a) 127/1.566 (85.8%) b) 220/1.474 (77.4%)  HR = 0,54  ARR = 8,4% (IC95% 2,1-14,8%)  NNT = 12 (IC95% 7-48)	<b>Cardiotossicità: scompenso cardiaco congestizio severo</b> a) 9/1.668 b) 0/1.710  <b>scompenso cardiaco congestizio sintomatico incluso il severo</b> a) 29/1.648 b) 1/1.709

**LEGENDA** = **DSF**: sopravvivenza libera da malattia; **HR**: rapporto di rischio; **NNT**: numero di pazienti da trattare per osservare un beneficio, relativamente all'esito considerato; **ARR**: riduzione del rischio assoluto; **N+/-**: linfonodi ascellari positivi/negativi; **ER+/-**: recettori estrogenici positivi/negativi; **PgR +/-**: recettori progesteronici positivi/negativi; **AC**: doxorubicina e ciclofosfamide

## Metodologia di lavoro

Questa raccomandazione è stata sviluppata utilizzando il **metodo GRADE** (Atkins *et al.* - a nome del Grade Working Group - BMJ 2004; 328: 1490-1498) che prevede la valutazione sistematica della qualità metodologica, rilevanza clinica e del profilo beneficio rischio da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare supportato da esperti di epidemiologia clinica.

Il **gruppo multidisciplinare** ha lavorato utilizzando una metodologia esplicita che prevede le seguenti fasi.

1. **Scelta degli outcome** (di efficacia e tossicità) da considerare
2. **Definizione della loro rilevanza.** Sono stati giudicati rilevanti dal gruppo di lavoro i seguenti *outcome*:
  - a. sopravvivenza ad almeno 5 anni
  - b. sopravvivenza ad almeno 3 anni
  - c. intervallo libero da malattia ad almeno 5 anni
  - d. intervallo libero da malattia ad almeno 2 anni
  - e. cardiotossicità
  - f. qualità della vita
3. **Ricerca sistematica della letteratura** pertinente e sua valutazione critica. Sono state valutate le principali linee guida (National Guideline Clearinghouse, Guideline Finder, NICE, PNLG, ANAES, CMA, SIGN) fino al dicembre 2003, gli studi primari e le revisioni sistematiche pubblicati dal gennaio 2002 all'**ottobre 2005** e identificati mediante specifiche strategie di ricerca applicate a MEDLINE, EMBASE e COCHRANE LIBRARY
4. **Costruzione delle tabelle di sintesi** della stima dell'effetto del trattamento per singolo *outcome* giudicato rilevante
5. **Valutazione**, prima individuale e poi collegiale, di:
  - a. **qualità metodologica** (alta, intermedia o moderata, bassa)

Qualità metodologica	Caratteristiche
<b>Buona</b>	Studi controllati randomizzati, in fase di disegno e analisi, sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati. Gli <i>endpoint</i> rilevanti sono stati valutati in modo valido e con un tempo di osservazione sufficiente.
<b>Moderata/intermedia</b>	Negli studi analizzati sono stati riscontrati errori sistematici di lieve entità in fase di disegno e analisi e comunque non tali da compromettere in modo serio/grave la validità dei risultati. Gli <i>endpoint</i> rilevanti non sono stati considerati o comunque sono stati valutati ma con un tempo di osservazione non sufficiente.
<b>Bassa</b>	Studi controllati randomizzati non sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati.
<b>Molto bassa</b>	Indipendentemente dal disegno, gli studi analizzati presentano seri e molteplici errori sistematici tali da invalidare i risultati.

- b. **rapporto rischio-beneficio** (favorevole, incerto, sfavorevole)



6. **Formulazione della forza della raccomandazione** scegliendo tra 3 possibilità:

- **raccomandazione forte**  
trattamento "è raccomandato"  
il trattamento "non è raccomandato" *oppure* "non deve essere utilizzato"
- **raccomandazione debole**  
il trattamento "dovrebbe essere considerato" *oppure* "potrebbe essere utilizzato";  
il trattamento "non dovrebbe essere utilizzato"
- **nessuna raccomandazione**  
"le prove non permettono di fare una raccomandazione a favore o contro il trattamento"

I lavori del gruppo sono iniziati nel luglio 2005 e si sono conclusi nel marzo del 2006. Il prossimo aggiornamento è previsto per il giugno 2007.

### Descrizione analitica dei principali studi considerati

Recentemente sono stati resi noti i risultati di **tre studi**, due americani e uno europeo, che impiegavano il Trastuzumab in aggiunta alla chemioterapia adiuvante in donne con neoplasia mammaria operata HER-2 positiva, prevalentemente con linfonodi ascellari positivi (ref. 1, 2).

I **due studi americani (NSABP B-31 e NCCTG N9831)** sono stati riportati in una analisi congiunta in considerazione della quasi identità della popolazione trattata, della chemioterapia impiegata e della modalità di impiego del Trastuzumab. In particolare l'analisi congiunta era relativa a 3351 donne con linfonodi ascellari positivi, con età inferiore a 60 anni in oltre 85% dei casi. I criteri di esclusione nei 2 studi erano rappresentati da anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, coronaropatia, infarto miocardico, ipertensione non controllata, cardiomiopatia, ipertrofia ventricolare sinistra e versamento pericardico, valvulopatia e aritmia clinicamente significativi.

Il trattamento chemioterapico nel studio B-31 era costituito da adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 600 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni per 4 cicli, seguito da paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni per 4 cicli oppure la stessa chemioterapia con l'aggiunta di Trastuzumab, con una dose di carico di 4 mg/kg, in concomitanza con la prima somministrazione di paclitaxel. In seguito Trastuzumab era somministrato alla dose di 2 mg/kg per 51 settimane. Nello studio N9831 si impiegava lo stesso regime di doxorubicina e ciclofosfamide seguito da 12 somministrazioni settimanali di paclitaxel alla dose di 80 mg/m<sup>2</sup>. In tale studio, oltre al gruppo di controllo, senza Trastuzumab, lo stesso era somministrato, in un gruppo, in concomitanza con il primo ciclo di paclitaxel, in un terzo gruppo al termine del trattamento con paclitaxel, alle dosi e tempi come sopra. L'analisi congiunta degli studi B-31 e N9831 è relativa al confronto fra il gruppo dei trattati con sola chemioterapia e il gruppo dei trattati con chemioterapia e Trastuzumab concomitante alla prima dose di paclitaxel. In caso di recettori ormonali positivi le pazienti venivano trattate al termine della chemioterapia con tamoxifene 20 mg die per 5 anni o anche, dopo la pubblicazione dello studio ATAC, con anastrozolo; inoltre era somministrata radioterapia sul corpo mammario in caso di chirurgia conservativa e radioterapia sulle stazioni linfonodali (esclusa la mammaria interna) in caso di 4 o più linfonodi ascellari metastatici. Nei due studi il *follow up* mediano è rispettivamente di 2,4 anni e 1,5 anni e di 2 anni nell'analisi congiunta. L'*endpoint* principale era la sopravvivenza libera da malattia; gli eventi correlati in grado di determinarla erano i seguenti: ricaduta locale, regionale, a distanza, neoplasia controlaterale, seconda neoplasia primitiva e la morte se intercorsa prima dei suddetti eventi. Altri *endpoint* erano la sopravvivenza globale, il tempo libero da ricaduta a distanza, morte relata a neoplasia mammaria, neoplasia mammaria controlaterale e seconda neoplasia primitiva. I risultati dell'analisi congiunta sono stati i seguenti: intervallo libero da malattia a 2 anni 87,1% e 75,4% rispettivamente nel gruppo trattato con Trastuzumab e nel gruppo di controllo con una riduzione assoluta del rischio di ricaduta del 11,8% (IC95% 8,1-15,4%) con NNT pari a 8 (IC95% 6-12); sopravvivenza globale a 3 anni rispettivamente 94,3% e 91,7% con una riduzione assoluta del rischio di morte del 2,5 % (IC95% 0,1-5%) e NNT pari a 40 (IC 95% 20-1000).

L'*outcome* "qualità della vita" (QdV) non è stato valutato, mentre i risultati relativi alla cardiotoxicità possono essere così sintetizzati: scompenso cardiaco congestizio grado III e IV nel 4,1% e nel 0,8% rispettivamente nel gruppo trattato con Trastuzumab e nel gruppo di controllo nello studio NSABP B-31 e rispettivamente nel 2,9% e nel 0% dei casi nel studio NCCTG N9831. Complessivamente il 31% dei soggetti interrompevano il trattamento con Trastuzumab, prevalentemente per ragioni correlate alla cardiotoxicità. Inoltre sono stati riportati nel gruppo trattato con Trastuzumab 9 casi di polmonite interstiziale di cui 2 fatali. Degno di nota è la maggiore frequenza di metastasi cerebrali, come primo evento metastatico, riportata nel gruppo trattato con Trastuzumab verosimilmente in relazione a una più precoce comparsa di metastasi a distanza in altre sedi metastatiche nel gruppo di controllo. Non vi erano sostanziali differenze fra i gruppi a confronto relativamente ad altri eventi avversi.

Lo **studio europeo** era relativo a 3.387 donne con età inferiore a 60 anni in oltre 83,4% dei casi, con linfonodi positivi nel 67% dei casi. Criteri di esclusione al reclutamento nel studio erano le neoplasie mammarie T4, il coinvolgimento dei linfonodi sovraclavari, la precedente irradiazione mediastinica (con esclusione dell'irradiazione della catena mammaria interna per sospetto coinvolgimento linfonodale), una dose di doxorubicina eccedente i 360 mg/m<sup>2</sup> o epirubicina superiore a 720 mg/m<sup>2</sup>, anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, coronaropatia, infarto miocardico, ipertensione non controllata, cardiomiopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, valvulopatia e aritmia clinicamente significativa. Inoltre solo le pazienti che al termine del trattamento chemioterapico e della radioterapia complementare, qualora eseguita, avevano una funzione ventricolare sinistra adeguata (LVEF > 55%) erano candidate al trattamento con Trastuzumab.

Il trattamento chemioterapico complementare doveva essere costituito da un minimo di 4 cicli; in seguito le pazienti erano randomizzate fra sola osservazione o ricevere Trastuzumab 8 mg/kg, come dose di carico, e in seguito 6 mg/kg ogni 21 giorni per un anno o per due anni. L'89% delle donne ricevettero chemioterapia adiuvante, il 5% neoadiuvante e il 6% entrambe. In caso di recettori ormonali positivi le pazienti furono trattate al termine della chemioterapia principalmente con tamoxifene o anche con inibitori dell'aromatasi; inoltre era somministrata radioterapia sul corpo mammario in caso di chirurgia conservativa e radioterapia sulle stazioni linfonodali (inclusa la mammaria interna) a discrezione dei centri partecipanti. Il *follow up* comprendeva uno stretto monitoraggio cardiologico clinico e strumentale.

L'*endpoint* principale era la sopravvivenza libera da malattia definita come intervallo fra la randomizzazione e il verificarsi dei seguenti eventi: ricaduta locale, regionale, a distanza, neoplasia ipsilaterale o controlaterale, seconda neoplasia primitiva e la morte intercorsa in assenza di causa neoplastica documentata. Altri *endpoint* erano la sopravvivenza globale, il tempo libero da ricaduta a distanza, la sede di prima ricaduta.

I risultati dello studio europeo, con un *follow up* mediano di 1 anno e relativamente al solo gruppo trattato con Trastuzumab per 1 anno verso gruppo di controllo, possono essere così sintetizzati: intervallo libero da malattia a 2 anni 85,8% e 77,4% rispettivamente nel gruppo trattato con Trastuzumab e nel gruppo di controllo con una riduzione assoluta del rischio di ricaduta del 8,4% (IC95% 2,1-14,8%) e NNT pari a 12 (IC95% 7-48). Appare evidente da analisi di sottogruppo che il beneficio maggiore si concentra in pazienti ER e PgR negativi, linfonodi positivi, età <60 anni.

Anche in questo caso l'*outcome* "qualità della vita" (QdV) non è stato valutato, mentre i risultati relativi alla cardiotoxicità possono essere così sintetizzati: scompenso cardiaco congestizio sintomatico incluso il severo nel 1,7% e nel 0,05% rispettivamente nel gruppo trattato con Trastuzumab e nel gruppo di controllo, mentre il tasso di interruzione del trattamento con Trastuzumab è stato del 8,5% per motivazioni legate prevalentemente a eventi avversi.

## Bibliografia

1. Romond HR et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1673-1684
2. Piccard-Gebhart Mj et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1659-1672



**PROGRAMMA PRI E-R**  
**Progetto AFO (Appropriatezza Farmaci Oncologici)**  
**Gli inibitori dell'aromatasi nel trattamento adiuvante del tumore mammario con recettori ormonali positivi (HR+) in post-menopausa**

### Quesito e popolazione *target*

Nelle pazienti con tumore mammario e positività dei recettori estrogenici (HR+) in post-menopausa è raccomandato l'uso degli inibitori dell'aromatasi invece del tamoxifene (TAM) come terapia adiuvante?

### Raccomandazione

Nelle pazienti con tumore mammario HR+ in post-menopausa, gli inibitori dell'aromatasi (IA) **potrebbero essere utilizzati** come alternativa al trattamento con tamoxifene (TAM).

## **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**

### Motivazione principale

Negli studi disponibili gli IA hanno dimostrato un aumento dell'intervallo libero di malattia ma non un aumento della sopravvivenza. Gli IA confrontati al TAM si associano a una riduzione di complicanze trombo-emboliche e ginecologiche e a un aumento di rischio di eventi avversi a carico dello scheletro.

### Studi disponibili

Le prove scientifiche a supporto dell'impiego degli IA nel trattamento adiuvante di pazienti affette da tumore mammario HR+ in post-menopausa derivano da 6 studi controllati randomizzati di fase III che hanno incluso un totale di 30.977 pazienti.

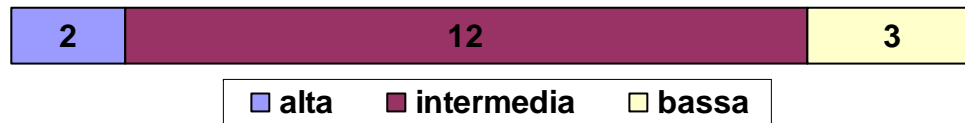
I benefici in termini di sopravvivenza globale e intervallo libero di malattia sono stati valutati con *follow up* di lunghezza variabile a seconda degli studi: 68 mesi (STUDIO ATAC), 28 mesi (STUDIO ABCSG e ARNO 95), 36 mesi (STUDIO ITA), 28 mesi (STUDIO MA-17), 30.6 mesi (STUDIO IES), 25.8 mesi (STUDIO BIG 1-98).

## Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

### a. qualità delle prove

Le informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza sono state giudicate di **qualità complessivamente intermedia (moderata)** con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la maggioranza (12/17) ha valutato come “intermedia” la qualità di queste informazioni e 5 membri hanno espresso una valutazione diversa.

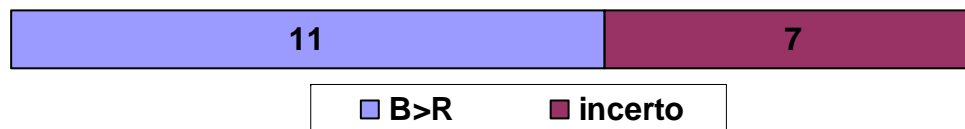
#### *Giudizio sulla qualità delle prove*



### b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante la maggioranza dei componenti del gruppo (11/18) ha ritenuto che **il beneficio del trattamento fosse superiore al rischio (B>R)** e 7 membri hanno invece ritenuto questo bilancio **incerto**.

#### *Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)*



#### **Informazioni che devono essere fornite alle pazienti per permettere una scelta consapevole**

- Il **TAM** (20 mg/die per 5 anni) può essere ancora ritenuto un trattamento di riferimento per le donne con recettori ormonali positivi. Confrontato con gli IA ha mostrato un aumento di rischio di complicanze trombo-emboliche e ginecologiche con particolare riferimento alle neoplasie dell'endometrio. Gli IA possono rappresentare un'alternativa nelle donne con controindicazioni assolute o relative al TAM.
- Gli **IA**, rispetto al TAM, hanno mostrato un aumento di rischio di effetti collaterali a livello osseo (fratture su base osteoporotica) e cardiaco.
- Gli effetti positivi e negativi a lungo termine degli **IA**, a causa della brevità del *follow up* degli studi disponibili ( $\leq 68$  mesi), non sono noti **oltre i 5 anni sia per la tossicità sia per il beneficio protratto**, come invece documentato per l'impiego del TAM (ref. 7).
- In relazione all'aumentata incidenza di infarti miocardici riportata nello Studio IES (0.9% vs 0.4%) e all'incremento - seppur non statisticamente significativo - delle morti cardiache segnalate nello Studio Big-1 (ref. 6) nel braccio di trattamento con IA (13/6) sembrano giustificate le preoccupazioni relative a una possibile tossicità cardiaca.
- Sulla base degli studi sinora pubblicati non è stata documentata una differenza in termini di sopravvivenza a 5 o a 2-5 anni tra IA e TAM.

#### **Ulteriori considerazioni**

- Durante i lavori il gruppo è venuto a conoscenza di studi pubblicati per esteso o presentati a congressi successivamente ai limiti temporali della ricerca bibliografica (ottobre 2005). A giudizio del gruppo sono stati inclusi i lavori in esteso mentre i dati riportati solo in *abstract* sono stati considerati "preliminari" e verranno valutati al momento dell'aggiornamento previsto.

**Tabella. Sintesi degli studi disponibili sull'utilizzo degli IA vs TAM/placebo nelle pazienti con tumore mammario HR+ in post-menopausa**

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche delle pazienti</b>	<b>Endpoint primario Endpoint secondari</b>	<b>a) T. sperimentale b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 5 anni HR (IC95%)</b>	<b>DFS 2-5 anni HR (IC95%)</b>	<b>Fratture</b>	<b>Eventi trombo-embolici</b>	<b>Incidenza neoplasie dell'endometrio</b>	<b>Incidenza 2° tumore mammario</b>
ATAC Trialists' Group Lancet 2005; 365: 60-62	Studio <b>ATAC</b> Paz. randomizzate: 9.366 in post-menopausa età mediana: 64 aa HR+: 84% HR-/sconosciuti: 16% N-: 61%; N+(1-3): 24% N+(<4): 10% Follow up mediano: 68 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia e tossicità  <i>Endpoint</i> secondari: sopravvivenza globale, incidenza di nuovo tumore mammario controlaterale	a) Anastrozolo (1 mg/die) per 5 anni  b) TAM (20 mg/die) per 5 anni	0.97 (95%IC 0.85-1.12)	0.87 (95%IC 0.78-0.97)	a) 11% b) 7.7 %  HR = 1.44 (95%IC 1.21-1.68)	a) 2.8% b) 4.5%  HR = 0.61 (95%IC 0.47-0.80)	a) 0.2% b) 0.81%  HR = 0.29 (95%IC 0.11-0.80)	a) 35 b) 59  RRR = 42% (95%IC 12-62)
Boccardo F JCO 2005; 23: 5138-5147	Studio <b>ITA</b> Paz. randomizzate: 448 in post-menopausa età mediana: 63 aa ER+: 100% N+: 100% Follow up mediano: 36 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia  <i>Endpoint</i> secondari: sopravvivenza globale, sicurezza	a) Anastrozolo (1 mg/die) dopo 2-3 anni di TAM per un totale di 5 anni di trattamento  b) TAM (20 mg/die) per 5 anni	Non disponibile	HR = 0.35 (95%IC 0.20-0.63)	a) 1% b) 1.3%  RR = 0.7	a) 2.5% b) 6%	a) 1% b) 11.3%  RR = 0.08	ND
Jakesz R The Lancet 2005; 366: 455-462	isultati congiunti degli studi <b>ABCSG e ARNO 95</b> Paz. randomizzate: 3.224 in post-menopausa ER+/PpR+: 78% ER+/PgR-: 18% ER-/sconosciuti: 4% N-: 74%; N+: 26% età mediana: 62 anni Follow up mediano: 28 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da eventi (metastasi locali/a distanza/tumore controlaterale)  <i>Endpoint</i> secondari: sopravvivenza globale, tossicità	a) Anastrozolo (1 mg/die) dopo 2 anni di TAM per un totale di 5 anni di trattamento  b) TAM (20 o 30 mg/die) per 5 anni	Non disponibile	a) 95.8% b) 92.7%  HR = 0.60 (95%IC 0.44-0.81)	a) 2% b) 1%  HR = 2.14 (95%IC 1.14-4.17)	a) <1% b) <1%  HR = 0.22 (95%IC 0.02-1.07)	a) <1% b) <1%  HR = 1.14 (95%IC 0.003-1.11)	a) 12/1.247 b) 16/1.224  RR = 0.73
Goss PE N Engl J Med 2003; 349: 1793-1802	Studio <b>Ma-17</b> Paz. randomizzate: 5.187 in post-menopausa HR+: 98%; HR-: 2% N-: 50%; N+: 46% età mediana: 62 aa Follow up mediano: 2.4 aa	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia  <i>Endpoint</i> secondari: sopravvivenza globale, QdV, sicurezza	a) Letrozolo (2.5 mg/die) per 5 anni dopo 5 anni di TAM (20 mg/die)  b) placebo	Non disponibile	a) 93% b) 87%  HR = 0.57 (95%IC 0.43-0.75)	a) 3.6% b) 2.9%  RR = 1.2	a) 4.1% b) 3.6%  RR = 1.3	ND	a) 14/2.575 b) 26/2.582  RR = 0.5
Coombes RC N Engl J Med 2004; 350: 1081-1092	Studio <b>IES</b> Paz randomizzate: 4.742 in post-menopausa ER+: 81% ER-/sconosciuti: 18% PgR+: 55%; PgR-: 43% N-: 51%; N+: 44% età mediana 64: aa Follow up mediano: 30.6 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia  <i>Endpoint</i> secondari: sopravvivenza globale, incidenza tumore mammario controlaterale, tossicità, QdV	a) Exemestane (25 mg/die) dopo 2-3 anni di TAM per un totale di 5 anni di trattamento  b) TAM (20 mg/die) per 5 anni	Non disponibile	a) 91.5% b) 86.8%  HR = 0.68 (95%IC 0.56-0.82)	a) 3.1% b) 2.3%  RR = 1.3	a) 1.3% b) 2.4%  RR = 0.5	a) 5/2.362 b) 11/2.380  RR = 0.5	a) 9/2.362 b) 20/2.380  HR = 0.44 (95%IC 0.20-0.98)

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche delle pazienti</b>	<b>Endpoint primario Endpoint secondari</b>	<b>a) T. sperimentale b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 5 anni HR (IC95%)</b>	<b>DFS 2-5 anni HR (IC95%)</b>	<b>Fratture</b>	<b>Eventi trombo- embolici</b>	<b>Incidenza neoplasie dell'endometrio</b>	<b>Incidenza 2° tumore mammario</b>
Breast Int Group (BIG) 1-28 N Engl J Med 2005; 353: 2747- 2757	Studio <b>Big 1-98</b> Paz. randomizzate: 8.028 in post-menopausa HR+: 63% ER+/PgR-/sconosciuto: 34% N-: 57%; N+: 41% età mediana: 61 aa Follow up mediano: 25.8 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia  Endpoint secondari: sopravvivenza globale, sicurezza	a) Letrozolo (2.5 mg/die) per 5 anni  b) TAM (20 mg/die) per 5 anni	Non disponibile	HR = 0.81 (95% IC 0.70- 0.93)	a) 5.7% b) 4.0%	a) 1.5% b) 3.5%	a) 0.1% b) 0.3%	a) 0.4% b) 0.7%

**LEGENDA = DSF:** sopravvivenza libera da malattia; **HR:** rapporto di rischio; **IC:** intervallo di confidenza; **RRR:** riduzione del rischio relativo; **RR:** rischio relativo; **N+/-:** linfonodi ascellari positivi/negativi; **ER+/-:** recettori estrogenici positivi/negativi; **PgR +/-:** recettori progesterinici positivi/negativi

## Metodologia di lavoro

Questa raccomandazione è stata sviluppata utilizzando il **metodo GRADE** (Atkins *et al.* - a nome del Grade Working Group - BMJ 2004; 328: 1490-1498) che prevede la valutazione sistematica della qualità metodologica, rilevanza clinica e del profilo beneficio rischio da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare supportato da esperti di epidemiologia clinica.

Il **gruppo multidisciplinare** ha lavorato utilizzando una metodologia esplicita che prevede le seguenti fasi.

1. **Scelta degli outcome** (di efficacia e tossicità) da considerare
2. **Definizione della loro rilevanza.** Sono stati giudicati rilevanti dal gruppo di lavoro i seguenti *outcome*:
  - a. sopravvivenza globale a 5 anni
  - b. intervallo libero da malattia a 5 anni
  - c. intervallo libero da malattia da 2 a 5 anni
  - d. tossicità cardiovascolare
  - e. fratture
  - f. incidenza di neoplasie dell'endometrio
  - g. incidenza di 2° tumore primario
  - h. procedure invasive sull'endometrio
  - i. qualità della vita
3. **Ricerca sistematica della letteratura** pertinente e sua valutazione critica. Sono state valutate le principali linee guida (National Guideline Clearinghouse, Guideline Finder, NICE, PNLG, ANAES, CMA, SIGN) fino al dicembre 2003, gli studi primari e le revisioni sistematiche pubblicati dal gennaio 2002 all'**ottobre 2005** e identificati mediante specifiche strategie di ricerca applicate a MEDLINE, EMBASE e COCHRANE LIBRARY
4. **Costruzione delle tabelle di sintesi** della stima dell'effetto del trattamento per singolo *outcome* giudicato rilevante
5. **Valutazione**, prima individuale e poi collegiale, di:
  - a. **qualità metodologica** (alta, intermedia o moderata, bassa)

Qualità metodologica	Caratteristiche
<b>Buona</b>	Studi controllati randomizzati, in fase di disegno e analisi, sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati. Gli <i>endpoint</i> rilevanti sono stati valutati in modo valido e con un tempo di osservazione sufficiente.
<b>Moderata/intermedia</b>	Negli studi analizzati sono stati riscontrati errori sistematici di lieve entità in fase di disegno e analisi e comunque non tali da compromettere in modo serio/grave la validità dei risultati. Gli <i>endpoint</i> rilevanti non sono stati considerati o comunque sono stati valutati ma con un tempo di osservazione non sufficiente.
<b>Bassa</b>	Studi controllati randomizzati non sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati.
<b>Molto bassa</b>	Indipendentemente dal disegno, gli studi analizzati presentano seri e molteplici errori sistematici tali da invalidare i risultati.

- b. **rapporto rischio-beneficio** (favorevole, incerto, sfavorevole)



6. **Formulazione della forza della raccomandazione** scegliendo tra 3 possibilità:

- **raccomandazione forte**
  - il trattamento "è raccomandato"
  - il trattamento "non è raccomandato" *oppure* "non deve essere utilizzato"
- **raccomandazione debole**
  - il trattamento "dovrebbe essere considerato" *oppure* "potrebbe essere utilizzato"
  - il trattamento "non dovrebbe essere utilizzato"
- **nessuna raccomandazione**
  - "le prove non permettono di fare una raccomandazione a favore o contro il trattamento"

I lavori del gruppo sono iniziati nel luglio 2005 e si sono conclusi nel marzo del 2006. Il prossimo aggiornamento è previsto per il giugno 2007.

### Descrizione analitica dei principali studi considerati

Sono stati identificati 6 studi clinici controllati e randomizzati di fase III che hanno confrontato l'impiego di diversi tipi di IA (anastrozolo, letrozolo, exemestane) vs TAM con 3 diversi intervalli temporali:

1. IA utilizzati da subito per 5 anni
2. IA utilizzati dopo 2-3 anni di trattamento con TAM per un totale di 5 anni
3. IA utilizzati dopo 5 anni di trattamento con TAM

#### 1. IA utilizzati da subito per 5 anni

**Lo studio ATAC** "Arimidex (Anastrozolo) or Tamoxifen alone or in combination trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer" ha arruolato un totale di 9.366 pazienti in post-menopausa, con età mediana di 64 aa. Lo studio confrontava l'anastrozolo (1 mg/die per 5 anni) vs Tamoxifene (20 mg/die per 5 anni) vs l'associazione anastrozolo e tamoxifene. *La mediana di follow up era di 68 mesi.* Lo stato recettoriale è risultato positivo nell'84% delle pazienti, negativo o sconosciuto nel 16%. Lo stato linfonodale è risultato negativo nel 61% delle pazienti, positivo nel 34%. A 68 mesi (5.7 anni) l'intervallo libero da malattia è risultato migliorato nel braccio con anastrozolo rispetto al tamoxifene (*hazard ratio* 0.87; IC95% 0.78-0.97), con riduzione assoluta del rischio di recidiva del 3.7%, NNT = 27. Non si sono osservate differenze significative per l'*outcome* relativo a sopravvivenza a 5 anni (*hazard ratio* 0.97; IC95% 0.85-1.12). L'incidenza di fratture è risultata più alta nel braccio con anastrozolo vs tamoxifene (11% vs 7.7%; *hazard ratio* 1.44; IC95% 1.21-1.68). Il braccio con anastrozolo ha invece registrato una minor incidenza di eventi trombo-embolici (2.8% vs 4.5%; *hazard ratio* 0.61; IC95% 0.47-0.80) e di neoplasie dell'endometrio (0.2% vs 0.81%; *hazard ratio* 0.29; IC95% 0.11-0.80).

**Lo Studio BIG-1** (Breast International Group 1-98 Trial) ha confrontato il trattamento con Letrozolo (2.5 mg/die) vs Tamoxifene (20 mg/die) in 8.028 donne. *La mediana di follow up era di 25.8 mesi.* L'*hazard ratio* per l'intervallo libero da malattia è risultato 0.81 (95%IC 0.70-0.93). Lo studio ha mostrato nel braccio con letrozolo una minore incidenza di eventi trombo-embolici (1.5% vs 3.5%) di neoplasie uterine (0.1% vs 0.3%), un più basso numero di biopsie endometriali (2.3% vs 9.1%). Nel braccio con letrozolo si è osservata una maggiore incidenza di fratture (5.7% vs 4%) e di eventi cardiaci di grado 3,4 o 5 (2.1% vs 1.1%). In particolare le morti per cause cardiache sono risultate 13 vs 6. Si è osservata inoltre un'incidenza aumentata di ipercolesterolemia (43.6% vs 19.2%) nel braccio con letrozolo.

## 2. IA utilizzati dopo 2-3 anni di trattamento con TAM per un totale di 5 anni

**Lo studio IES** "The Intergroup Exemestane Study" ha arruolato un totale di 4.742 pazienti in post-menopausa, con età mediana 64 aa. Lo studio ha confrontato l'impiego di exemestane (25 mg/die dopo 2-3 anni di TAM, per un totale di 5 anni di trattamento ormonale) vs TAM per 5 anni. Le pazienti con recettori estrogenici positivi erano 81%, quelle con recettori estrogenici negativi o sconosciuti il 18%, le pazienti con recettori progestinici positivi erano il 55%, con recettore progestinici negativi il 43%. Il 51% delle pazienti presentava linfonodi negativi, il 44% linfonodi positivi. La mediana di *follow up* era di 30.6 mesi. L'intervallo libero da malattia è risultato 91.5% (IC95% 90%-92.7%) nel braccio con exemestane e 86.8% (IC95% 85.1-88.3%) nel braccio con TAM, con riduzione assoluta di rischio di recidiva del 4.7%. Non si sono osservate differenze significative per l'*outcome* relativo a sopravvivenza (*hazard ratio* 0.88; 95% IC 0.67-1.16). Il braccio con exemestane ha registrato una maggior incidenza di fratture (3.1% vs 2.3%) e di infarto miocardico (0.9% vs 0.4%); una minor incidenza di neoplasie dell'endometrio (5 vs 11) e di 2° tumore mammario primitivo (9 vs 20; *hazard ratio* 0.44; IC95% 0.20-0.98).

**Lo studio ITA** "Italian Tamoxifen Arimidex (anastrozolo) trial" ha arruolato 448 pazienti in post-menopausa, con età mediana di 63 anni. Lo studio ha confrontato l'impiego di anastrozolo (1 mg/die dopo 2-3 anni di TAM, per un totale di 5 anni di trattamento ormonale). Le pazienti presentavano tutte uno stato recettoriale estrogenico positivo (non era richiesta determinazione dei recettori progestinici). La mediana di *follow up* era di 36 mesi. L'intervallo libero da malattia è risultato migliorato nel braccio dell'anastrozolo vs TAM (*hazard ratio* 0.35%; IC95% 0.20-0.63), con riduzione assoluta di rischio di recidiva del 5.8%. Il braccio con anastrozolo vs TAM ha registrato una incidenza di fratture dell'1% vs 1.3%; una minor incidenza di neoplasie dell'endometrio (1% vs 11.3%) e di complicanze venose (2.5% vs 6%).

**Lo studio ABCSG 8 e ARNO 95** "Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined result of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial" ha arruolato 3.224 pazienti in post-menopausa, con età mediana di 62 anni. La mediana di *follow up* era di 28 mesi. Le pazienti con recettori estrogenici positivi/progestinici positivi erano 78%, quelle con recettori estrogenici negativi o sconosciuti il 4%, le pazienti con recettori estrogenici positivi/progestinici negativi erano il 18%. Le pazienti con linfonodi negativi erano il 74%, quelle con linfonodi positivi erano il 26%. L'intervallo libero da malattia è risultato 95.8% nel braccio dell'anastrozolo e 92.7% nel braccio con TAM (*hazard ratio* 0.60; 95%IC 0.44-0.81), con riduzione assoluta di rischio di recidiva del 3.1%. Il braccio con anastrozolo vs TAM ha registrato una incidenza di fratture del 2% vs 1%, una pari incidenza di neoplasie dell'endometrio (<1% vs <1%) e di eventi trombo-embolici (<1% vs <1%), una più bassa incidenza di 2° tumore primitivo mammario (12 vs 16).

## 3. IA utilizzati dopo 5 anni di trattamento con TAM

**Lo studio MA-17** "A randomised trial of letrozole in postmenopausal women after five years of TAM therapy for early stage breast cancer" ha arruolato 5.187 pazienti in post-menopausa, con età mediana 62 anni. Lo studio ha confrontato l'impiego di letrozolo (2.5 mg/die per 5 anni) somministrato dopo 5 anni di trattamento con TAM (20 mg/die) vs placebo. Le pazienti con recettori estrogenici positivi erano 98%, quelle con recettori estrogenici negativi o sconosciuti il 2%. Le pazienti con linfonodi negativi erano il 50%, quelle con linfonodi positivi erano il 46%. La mediana di *follow up* era di 2.4 aa. L'intervallo libero da malattia è risultato 93% nel braccio con letrozolo e 87% nel braccio con placebo (*hazard ratio* 0.57; IC95% 0.43-0.75), con riduzione assoluta di rischio di recidiva del 6%. Non si sono osservate differenze significative per l'*outcome* relativo a sopravvivenza tra i due bracci. Il braccio con letrozolo ha registrato una maggior incidenza di fratture (3.6% vs 2.9%) e un generico incremento di "tossicità cardiovascolare" (4.1% vs 3.6%) anche se non significativo; una minor incidenza di 2° tumore primitivo mammario (14 vs 26).

L'*outcome* "qualità della vita" (QdV) è stato valutato per gli Studi ATAC (Journal of Clinical Oncology 2004) e IES (Breast Cancer Res Treat 2004, ABS) utilizzando i questionari **FACT-ES** e per lo Studio MA-17 (Proc. Am Soc Clin Onc 2004) tramite questionario **SF-36, MENOQL**. Il dato non ha mostrato significative differenze nei bracci di trattamento con IA e TAM/placebo.

## Bibliografia

1. ATAC Studioists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62
2. Coombes R.C. Randomised Trial of Exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092
3. Boccardo F. Switching to anastrozole vs continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary result of the Italian tamoxifene anastrozole trial. *JCO* 2005; 23: 5138-5147
4. Jakesz R. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined result of ABCSG trial 8 and ARNO 95trial. *The Lancet* 2005; 366: 455-462
5. Goss PE. A randomised trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802
6. The Breast International Group (BIG) 1-28 Collaborative Group. A comparison of Letrozole and Tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-2757
7. Goldhirsch A. et al Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005; 16: 1569-1583