



PharmExtracta®

Newsletter ONCOLOGIA & SENOLOGIA n. 2 - Giugno 2020

Gent.ma Dottoressa, Egr. Dottore,

poiché la situazione attuale ci ha costretto a lavorare in modo diverso dal solito ed a trovare nuovi modi per relazionarci con lei, siamo a proporle **un video** del **Dott. Massimiliano Cazzaniga** che commenta uno degli studi più importanti sulla prevenzione dei tumori alla mammella ormono-responsivi, *A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer*, pubblicato su The New England Journal of Medicine.

[LINK AL VIDEO](#)

[LINK ALLO STUDIO BIG 1-98](#)

Sperando di aver fatto una cosa gradita, le auguriamo cordiali saluti.


PharmExtracta^{s.p.a.}



Valutazione della ipercolesterolemia nella prevenzione e terapia dei tumori della mammella ormono-responsivi

Uno dei tanti studi di terapia adiuvante di fase III con obiettivo di valutare la miglior opzione terapeutica nei tumori endocrino responsivi pubblicati negli ultimi decenni è certamente quello denominato **BIG 1-98** e che ha confrontato l'efficacia dell'inibitore dell'aromatasi letrozolo con il tamoxifen in donne con tumore mammario di tipo luminale [1].

Lo studio, che ha evidenziato la superiorità del letrozolo versus il tamoxifen, riporta fra gli endpoint secondari una valutazione di estrema importanza clinica: l'outcome della malattia è migliore quando è presente un contemporaneo trattamento volto ad abbassare il colesterolo, in chi l'aveva fuori range.

Nel dettaglio lo studio BIG 1-98 è un trial di fase III, randomizzato ed in doppio-cieco, che ha arruolato più di **8.000 pazienti in postmenopausa con tumore mammario ormonoresponsivo** e che si proponeva di valutare quale trattamento ormonale fra tamoxifen o tetrozolo fosse il più efficace in queste pazienti. L'endpoint principale dello studio era il DFS (sopravvivenza libera da malattia) e le pazienti avevano 2 opzioni di randomizzazione (a 2 braccia o a 4 braccia):

- 2 braccia - confronto tamoxifen (20 mg/die) vs un inibitore dell'aromatasi (letrozolo 2,5 mg/die) in mono-terapia per 5 anni
- 4 braccia - includeva anche 2 braccia sequenziali con tamoxifen 2 anni + letrozolo 3 anni, oppure letrozolo 2 anni seguito da tamoxifen per 3 anni.

Nel 2005 sono stati pubblicati i dati dello studio principale mentre nel 2017 [2] ([LINK ALLO STUDIO](#)) quelli relativi ad uno degli endpoint secondari e cioè i dati che certificano come la presenza o meno di una condizione di IPERCOLESTEROLEMIA e l'assunzione o meno di TRATTAMENTI ABBASSANTI IL COLESTEROLO, sia fondamentale nell'influenzare l'efficacia del trattamento oncologico in corso, in particolare quello con inibitori dell'aromatasi. In pratica si certifica che il trattamento ipocolesterolemizzante in donne con pregresso tumore della mammella ormonoresponsivo riduce la possibilità di avere una recidiva. In altri termini si certifica che avere il colesterolo elevato rende il trattamento adiuvante meno efficace.

Gli autori hanno evidenziato che:

- le pazienti che, a causa di una pregressa (alla diagnosi tumorale) ipercolesterolemia, erano già in trattamento con farmaci abbassanti il colesterolo hanno avuto un outcome migliore di quelle invece non trattate con una riduzione del 18%, 17% e 19% rispettivamente dei parametri overall, recidive e metastasi (TAB.2)

- le pazienti che hanno iniziato a trattare il colesterolo alto in contemporanea all'assunzione del letrozolo hanno presentato con una riduzione del 21%, 24% e 26% rispettivamente ai parametri precedenti (TAB.4).

Table 2. Associations Between CLM Use at Start of Endocrine Therapy and Breast Cancer Outcomes in the BIG 1-98 Trial

End Point	No. of Patients	No. of Events	Univariable Model		Multivariable Model*		Wald P	
			HR	95% CI	HR	95% CI		
DFS	No CLM	7,326	overall	Ref	0.68 to 0.97	Ref	18%	.04
	CLM	637		0.81		0.82		
BCFI	No CLM	7,326	recidive	Ref	0.57 to 0.93	Ref	17%	.14
	CLM	637		0.73		0.83		
DRFI	No CLM	7,326	metastasi	Ref	0.52 to 0.92	Ref	19%	.16
	CLM	637		0.69		0.81		

Abbreviations: BIG, Breast International Group; BCFI, breast cancer-free interval; CLM, cholesterol-lowering medication; DFS, disease-free survival; DRFI, distant recurrence-free interval; HR, hazard ratio.
 *Multivariable models included age at randomization (continuous), tumor size and grade, nodal status, presence of peritumoral vascular invasion, type of breast surgery, receipt of radiotherapy, body mass index, total cholesterol level at study entry, baseline history of diabetes, baseline history of cardiac event, and location of enrolling institution in addition to use of CLM. The analysis was stratified by randomization option prior chemotherapy use and treatment assignment.

Table 4. Marginal Structural Modeling Results of Initiation of CLM During Endocrine Treatment and Outcome Among All Treatment Arms

Variable	No.	HR	95% CI	P
No. of patients	5,944			
No. of DFS events	1,432			
No. of patients reporting CLM initiation during protocol therapy	697			
DFS model results				
Univariable weighted*	overall	0.81	0.67 to 0.97	.02
Multivariable weighted†		0.79	0.66 to 0.95	.01
No. of BCFI events	940			
No. of patients reporting CLM initiation during protocol therapy	697			
BCFI model results				
Univariable weighted*	recidive	0.77	0.61 to 0.97	.03
Multivariable weighted†		0.76	0.60 to 0.97	.02
No. of DRFI events	729			
No. of patients reporting CLM initiation during protocol therapy	697			
DRFI model results				
Univariable weighted*	metastasi	0.75	0.57 to 0.98	.04
Multivariable weighted†		0.74	0.56 to 0.97	.03

Abbreviations: BCFI, breast-cancer-free interval; CLM, cholesterol-lowering medication; DFS, disease-free survival; DRFI, distant recurrence-free interval; HR, hazard ratio.
 *Includes CLM as time-varying covariate.
 †Includes CLM and cholesterol as time-varying covariates, with treatment assignment, nodal status, tumor size and grade, peritumoral vascular invasion, and local therapy as covariates in the model. The analysis was stratified by randomization option and prior chemotherapy use.

È ormai associata la relazione fra STATI DISMETABOLICI, intendendo le alterazioni del profilo lipidico (obesità, sovrappeso, sindrome metabolica, ipertrigliceridemia, ecc) e del profilo glucidico (iperglicemia, iperinsulinemia, insulino-resistenza diabete mellito, ecc), e vari tipi di tumori compreso quello della mammella [3,4].

Quando però parliamo di quest'ultimo i meccanismi che mettono in relazione questi stati dismetabolici e il tumore sono anche di altro tipo e coinvolgono direttamente la presenza del colesterolo e la carcinogenesi (sia per tumori ex novo che in termine di recidiva).

Le alterazioni del profilo lipidico che accompagnano spesso le condizioni dismetaboliche, e in particolare l'ipercolesterolemia, sono ormai riconosciuti fattore di rischio per il K mammario.

L'IPERCOLESTEROLEMIA, molto frequente nei paesi occidentali e considerata (giustamente) un elemento cardine per la costruzione del rischio cardiovascolare, è ancora poco considerata (incomprensibilmente) come condizione favorente l'insorgenza o condizionante la prognosi della malattia oncologica in particolare mammaria [5].

Tutto questo è davvero singolare vista la mole di dati in letteratura che testimonia sia da un punto di vista biologico che epidemiologico la stretta relazione fra queste due condizioni patologiche. Biologicamente parlando l'ipercolesterolemia è ormai un

ricosciuto fattore di rischio per il cancro mammario in virtù di un'azione sia diretta che indiretta sulla mammella.

Il colesterolo infatti viene trasformato nel nostro organismo in ormoni estrogeni (meccanismo questo tanto più importante quando viene coinvolto l'enzima aromatasi come succede dopo la menopausa e abbondantemente rappresentato in presenza di tessuto adiposo in eccesso) che hanno un'azione stimolatoria e proliferativa sulla ghiandola mammaria.

Non solo, ma il colesterolo in grandi quantità viene trasformato dall'enzima CYP27A1 anche in un suo metabolita attivo 27HC, chiamato 27 idrossicolesterolo, che ha una struttura chimica molto simile a quella dell'estrogeno ed è quindi anch'esso capace (pur non essendo un vero ormone) di legarsi ai recettori ormonali accendendo a valle tutti i pathways proliferativi solitamente associati a questa situazione [6].

Da segnalare infine che uno dei gruppi cellulari ricchi di CYP27A1, e quindi potenzialmente capace di formare il metabolita attivo del colesterolo, è il gruppo dei macrofagi, cellule immunitarie richiamate dal tessuto adiposo in condizioni di sofferenza come avviene ad esempio in caso di obesità e/o sovrappeso.

Questi meccanismi biologici rendono pertanto **l'ipercolesterolemia una condizione direttamente ed indirettamente condizionante l'incidenza (poco) e la prognosi (molto) della malattia oncologica grazie alla suo essere fonte di stimolazione ormonale.**

Questo viene ulteriormente gravato dal fatto che ormai alcuni dei trattamenti cardine della terapia adiuvante post-chirurgica come **gli inibitori dell'aromatasi** (che hanno come finalità l'eliminazione totale degli ormoni estrogeni circolanti, quindi sostanzialmente meno efficaci in presenza di ipercolesterolemia) **hanno fra i loro principali effetti collaterali l'innalzamento dei valori lipidici ed in particolare del colesterolo** (in particolare quando vengono utilizzati il letrozolo e l'anastrazolo).

Tutto questo ha un significato clinico ben preciso: certifica che la presenza di colesterolo elevato fornisce alle cellule mammarie il substrato per proliferare (fornisce ormoni ex novo e stimola i recettori estrogenici) rendendo meno efficace il trattamento anti-ormonale in corso (letrozolo in questo caso) se parliamo di donne affette, o aumenta la possibilità di ammalarsi in quelle sane.

In pratica **avere il colesterolo alto in queste donne equivale a mantenere una condizione ormonale e recettoriale attiva ed accesa mentre si forniscono farmaci che hanno l'obiettivo esattamente opposto** (inibitori dell'aromatasi e tamoxifen) e questo non può che tradursi in una minor efficacia del trattamento e quindi in un outcome della malattia peggiore.

Il colesterolo alto
diminuisce l'efficacia
del trattamento ormonale
con gli **inibitori dell'aromatasi**
esponendo i pazienti ad un
maggiore rischio di recidiva

L'utilizzo di farmaci
e/o composti abbassanti il
colesterolo,
in particolare se iniziati insieme al
trattamento ormonale,
migliora l'outcome dei pazienti

Ovviamente lo studio in questione ha bias importanti, primo fra tutti il fatto che l'obiettivo del trial non era questo e quindi il disegno dello studio non era ideale per questo accertamento ma in ogni caso i risultati sono in linea con un background e razionale

scientifici molto forti e certifica per la prima volta al mondo la relazione fra l'utilizzo dei CLM (cholesterol-lowering medication) e il BC outcome.

Assodato quindi il beneficio dei trattamenti ipocolesterolemizzanti nella prevenzione delle patologie cardiache, finalmente viene riconosciuto (con dati clinici evidenti ed importanti) un concetto fondamentale e cioè che queste situazioni metaboliche sono ugualmente importanti per l'incidenza e l'outcome e quindi per prevenzione e trattamento anche di molti tumori.

Come sfruttare questa informazione e come intervenire sulla buona pratica clinica con questi risultati?

In questo lavoro si menzionano in modo generale “farmaci abbassanti il colesterolo” e particolare ovviamente le statine (dato il loro ampio utilizzo in pratica clinica e anche i maggiori dati in letteratura sull'argomento) lasciando però spazio ad altre ipotesi visto che in più di un'occasione viene riportata la dicitura “CLM and others CLMs”

Le statine hanno però, come sappiamo, dei riconosciuti effetti collaterali, non sono sempre ben tollerate e per questo hanno spesso una bassa compliance. Oltretutto non sono propriamente farmaci di facile utilizzo (in particolare per valori lievi e moderati di ipercolesterolemia come ci troviamo spesso ad osservare in queste pazienti).

Ecco quindi che la presa in considerazione di **alternative terapeutiche capaci di mantenere la medesima efficacia riducendone o annullandone contemporaneamente i “side effects o adverse events”** non risulta solo un'esigenza oncologica astratta ma una possibilità concreta oltre che ormai imprescindibile.

Abbiamo già parlato nella precedente newsletter della capacità di un composto come la **BERBERINA** di agire sulle varie alterazioni metaboliche [7,8] comprese quelle relative all'ipercolesterolemia ed ecco che in questo contesto, i composti fitoterapici/nutraceutici aventi capacità ipocolesterolemizzanti a base di Berberina (**BERBEROL** e **BERBEROL K**) si inseriscono alla perfezione e ci offrono una importante opportunità di trattamento.

Le conoscenze attuali e i dati esposti in questo studio internazionale rendono indispensabile (da un punto di vista etico e clinico) l'attenzione e la modulazione di queste problematiche metaboliche anche nelle pazienti oncologiche o ad alto rischio di sviluppare una malattia neoplastica e avere possibilità terapeutiche di comprovata efficacia e sicuro utilizzo rende questo approccio clinico non più non considerabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Dec 29;353(26):2747-57.
2. Borgquist S, Giobbie-Hurder A, Ahern TP, Garber JE, Colleoni M, Láng I, Debled M, Ejlertsen B, von Moos R, Smith I, Coates AS, Goldhirsch A, Rabaglio M, Price KN, Gelber RD, Regan MM, Thürlimann B. Cholesterol, Cholesterol-Lowering Medication Use, and Breast Cancer Outcome in the BIG 1-98 Study. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 10;35(11):1179-1188
3. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
4. Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, Stein KB, Derr RL, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:40-6.
5. Nelson ER, Chang CY, McDonnell DP. Cholesterol and breast cancer pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25:649-55.
6. Kimbung S, Chang CY, Bendahl PO, Dubois L, Thompson JW, McDonnell DP, Borgquist S. Impact of 27-hydroxylase (CYP27A1) and 27-hydroxycholesterol in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Jul;24(7):339-349.
7. Fogacci F, Grassi D, Rizzo M, Cicero AFG. Metabolic effect of berberine-silymarin association: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Phytother Res*. 2019 Apr;33(4):862-870.
8. Liang Y, Xu X, Yin M, Zhang Y, Huang L, Chen R, Ni J. Effects of berberine on blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review and a meta-analysis. *Endocr J*. 2019 Jan 28;66(1):51-63