UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E GASTROENTEROLOGICHE

Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

SEZIONE DI ONCOLOGIA MEDICA

Responsabile: Ch.ma Prof.ssa Valentina Guarnieri

TESI DI LAUREA

TRATTAMENTO CON TRASTUZUMAB-DERUXTECAN IN PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO HER2 POSITIVO IN STADIO AVANZATO

RELATORE: Prof.ssa Maria Vittoria Dieci

CORRELATORE: Dott. Tommaso Giarratano

LAUREANDO: Marco P. Panozzo

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	7
ABSTRACT	11
INTRODUZIONE	15
1. Il Carcinoma mammario	15
1.1 Epidemiologia	15
1.2 Classificazione istopatologica e molecolare	16
2. Carcinoma mammario in stadio avanzato: focus sul sottotipo HER2+	19
2.1 HER2: Human Epidermal Growth Factor 2 Receptor	20
2.2 La determinazione di HER2 su campioni di tessuto tumorale	25
2.2.1 Analisi immunoistochimica	25
2.2.2 Analisi tramite ibridazione in situ	26
3. Terapia farmacologica anti-HER2	28
3.1 Anticorpi Monoclinali	28
3.1.1 Trastuzumab (Herceptin)	28
3.1.1.1 Meccanismo d'azione	28
3.1.1.2 Evidenza a supporto dell'utilizzo di Trastuzumab	30
3.1.1.3 Tossicità ed effetti collaterali	32
3.1.2 Pertuzumab (Parjeta)	34
3.1.2.1 Meccanismo d'azione	34
3.1.2.2 Evidenza a supporto dell'utilizzo di Pertuzumab	34
3.1.2.3 Tossicità ed effetti collaterali	35
3.2 Nuovi anticorpi Monoclinali	35
3.2.1 Margetuximab (Margenza)	35
3.2.1.1 Meccanismo d'azione	35
3.2.1.2 Studi svolti in merito	35
3.3 Inibitori dell'attività Tirosin Chinasica (TKI)	36
3.3.1 Lapatinib (Tykerb)	36
3.3.1.1 Meccanismo d'azione	36
3.3.1.2 Studi svolti in merito con rispettive tossicità ed effetti collaterali	37

3.3.2 Tucatinib (Tukysa)	39
3.3.2.1 Meccanismo d'azione	39
3.3.2.2 Studi svolti in merito	39
3.3.2.3 Tossicità ed effetti collaterali	39
3.4 Pan-inibitori dell'attività Tirosin Chinasica	40
3.4.1 Neratinib (Nerlynx)	40
3.4.1.1 Meccanismo d'azione	40
3.4.1.2 Studi svolti in merito con rispettive tossicità ed effetti collaterali	40
3.4.2 Pyrotinib (Irene)	42
3.4.2.1 Meccanismo d'azione	42
3.4.2.2 Studi svolti in merito	42
3.5 Coniugati farmaco-anticorpo (ADC)	42
3.5.1 T-DM1 Trastuzumab-emtansine (Kadcyla)	42
3.5.1.1 Meccanismo d'azione	42
3.5.1.2 Studi svolti in merito	42
3.5.1.3 Tossicità ed effetti collaterali	43
3.5.2 Trastuzumab-duocarmazine	44
3.5.2.1 Meccanismo d'azione	44
3.5.2.2 Evidenze a supporto	44
3.5.3 Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu)	44
3.5.3.1 Meccanismo d'azione	44
3.5.3.2 Studi svolti in merito con rispettive tossicità ed effetti collaterali	47
3.5.3.3 Riflessioni sul futuro ruolo di Trastuzumab-deruxtecan	52
4. Algoritmo terapeutico del tumore alla mammella metastatico HER2+	54
4.1 Tumore della mammella HER2 + e metastasi cerebrali	56
SCOPO DELLO STUDIO	59
MATERIALI E METODI	61
1. Popolazione di studio	61
2. Protocollo terapeutico	63
3. Analisi statistica	64

RISULTATI	67
1. Caratteristiche di popolazione e di malattia al basale	67
2. Trattamenti per carcinoma mammario HER2+ avanzato	71
3. Trattamento con Trastuzumab-deruxtecan: caratteristiche della popolazione e timing del trattamento	71
4. Tossicità legate a Trastuzumab-deruxtecan	73
4.1 Polmonite interstiziale da Trastuzumab-deruxtecan	76
5. Rinvio di somministrazione, riduzioni di dose e sospensione del farmaco	80
6. Numero di cicli di trattamento	80
7. Miglior risposta radiologica	81
8. Eventuali trattamenti successivi a Trastuzumab-deruxtecan	82
9. Infezione da Sars-CoV-2 e status vaccinale	82
DISCUSSIONE	83
CONCLUSIONI	89
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	91

RIASSUNTO

Presupposti dello studio. Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) è un coniugato farmaco-anticorpo costituito da un anticorpo monoclonale anti-HER2, un linker tetrapeptidico clivabile ed un inibitore della topoisomerasi I. Recenti studi hanno valutato l'efficacia di tale farmaco nelle pazienti con neoplasia della mammella HER2+ in stadio avanzato dimostrando di aumentare significativamente la PFS e l'OS. T-DXd è destinato a diventare nei prossimi anni lo standard di terapia in linee sempre più precoci di trattamento per tumori HER2 + in stadio avanzato e potrebbe svolgere un ruolo significativo anche nella gestione delle neoplasie della mammella con bassa espressione di HER2. Dato il suo recente sviluppo sono ad oggi disponibili pochi dati in merito alla sua tossicità ed efficacia al di fuori degli studi clinici.

Scopo dello studio. L'obiettivo della presente tesi è quello, attraverso uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico, di valutare il profilo di sicurezza di Trastuzumab-deruxtecan in una coorte real-world di pazienti affette da carcinoma mammario HER2+ in stadio avanzato/metastatico, già sottoposte in precedenza a diverse linee di terapia. Le pazienti hanno avuto accesso al farmaco tramite un programma nominale di uno compassionevole.

Materiali e metodi. Sono stati analizzati i dati relativi alle pazienti trattate con Trastuzumab-deruxtecan presso l'U.O.C. di Oncologia Medica 2 dell'Istituto Oncologico Veneto di Padova (IOV-IRCCS) nel periodo compreso tra il Marzo 2021 e il Maggio 2022. I dati di questo studio sono stati ricavati dalla cartella clinica informatizzata delle pazienti e raccolti in uno specifico database; sono stati raccolti i dati clinico-patologici, gli eventi avversi avvenuti ed il loro grado secondo i criteri

CTCAE 5.0, i tassi di riduzione di dose, rinvio della stessa ed eventuale interruzione definitiva. E' stata inoltre valutata la risposta radiologica secondo i criteri RECIST v 1.1.

Risultati. Sono state individuate un totale di 23 pazienti altamente pretrattate, con un valore mediano di linee di trattamento di 5 ed un tempo mediano dalla recidiva all'inizio di T-DXd di 49 mesi. 14 pazienti (60.87%) hanno avuto una recidiva di malattia dopo una precedente diagnosi di neoplasia in stadio precoce mentre 9 (39.13%) si sono presentate sin dall'inizio con una malattia in stadio IV. Il 73.91% delle pazienti ha manifestato almeno una tossicità. La nausea è stato l'evento avverso più frequente (64.71% di tutte le pazienti con tossicità ad averla presentata), verificatasi solitamente di grado G1 e solo in tre casi di grado G2. Le altre principali tossicità riscontrate sono state: l'astenia nel 58.82% delle pazienti, l'alopecia nel 35.29%, l'ipertransaminasemia nel 29.41% e il vomito nel 23.53%. Le tossicità ematologiche si sono manifestate nel 47.06% delle pazienti, di grado G1, G2 e G3, e sono state: neutropenia (nel 75% dei casi), anemia (nel 50% dei casi) e piastrinopenia (nel 37.50% dei casi). Metà delle pazienti con tossicità ematologica ha inoltre avuto tossicità mista, con due o persino tutte e tre le forme di citopenia. Gli eventi avversi con coinvolgimento polmonare hanno interessato 4 pazienti (il 23.53% di tutte le pazienti con tossicità) e, sebbene non abbiano costituito una delle tossicità più frequenti, sono state una delle più monitorate e temute considerato il non trascurabile rischio di decesso ad esse associato. Il grado di presentazione di ILD (Interstitial Lung Disease) è stato G1 in due pazienti e G2 per le restanti due. Il tempo mediano di insorgenza di ILD è stato di 137 giorni, quello di risoluzione invece di 31 giorni e mezzo.

Complessivamente, i casi di eventi avversi verificatisi sono stati 52: 31 di questi si sono presentati di grado G1 (59.62%), 18 di grado G2 (34.62%) e solamente 3 di grado G3 (5.77%). In nessun caso essi si sono presentati con grado G4.

Un totale di 8 pazienti su 23 (34.78%) ha poi manifestato varie altre tipologie di tossicità, manifestatesi in ogni caso con grado G1 (ad eccezione di una sola paziente che lo ha presentato di grado G2).

Il 26.09% delle pazienti è andato incontro ad un rinvio della somministrazione per via di eventi avversi di grado moderato-severo; sempre per gli stessi motivi, quattro pazienti (17.39%) hanno subito riduzioni della dose di un livello: due per ILD e due per tossicità ematologica (una per neutropenia G2 + piastrinopenia G2 e l'altra per neutropenia G3 + piastrinopenia G3 + anemia G2). Non ci sono state riduzioni di dose a causa degli altri effetti collaterali. Nel 17.39% delle pazienti si è inoltre resa necessaria una sospensione definitiva del farmaco ed il motivo di questo è stato, per tutte le pazienti, il verificarsi di progressione della malattia.

La miglior risposta radiologica è stata valutata per il 73.91% delle pazienti ed i risultati, valutati sulla base dei criteri RECIST v 1.1, hanno evidenziato come nessuna paziente abbia raggiunto risposta completa, il 52.94% abbia raggiunto risposta parziale, il 35.29% stabilità di malattia e l'11.76% progressione radiologica della stessa. L'ORR riscontrato è stato del 52.94%, non mostrando differenze significative tra il sottogruppo di pazienti con metastasi encefaliche e quello che invece ne era privo (P=0.484). Il DCR è stato invece dell'88.23%.

Conclusioni. Nella popolazione di pazienti studiate, Trastuzumab-deruxtecan si è confermato un trattamento nel complesso ben tollerato. Con l'eccezione di alcuni casi di polmonite interstiziale e tossicità di natura ematologica moderato-severe che hanno richiesto diminuzione di dose, rinvio della stessa e talora anche interruzione della somministrazione del farmaco, la maggior parte degli eventi avversi sono stati di grado lieve, facilmente gestibili con sospensioni temporanee o al più riduzioni di dose. Non si sono osservate tossicità inattese rispetto ai trial clinici presenti in Letteratura ed il trattamento è stato in grado di garantire nel complesso un buon tasso di risposte radiologiche.

ABSTRACT

Background. Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) is an antibody-drug conjugate composed of an anti-HER2 antibody, a cleavable tetrapeptide-based linker and a cytotoxic topoisomerase I inhibitor. Recent studies have been evaluating its efficacy in patients with advanced HER2+ breast cancer showing a significant increase in both PFS and OS. T-DXd is destined to become in the following years the standard of care in increasingly early lines of therapy for the treatment of advanced HER2+ breast cancer and it may also play an important role in the management of HER2-low expressing breast cancer. Given its recent development, as of today there are only few data available in terms of toxicities and efficacy outside clinical trials.

Aim of the study. The aim of this observational retrospective single-institution study is to evaluate the safety profile of Trastuzumab-deruxtecan in a real-world cohort of patients with advanced/metastatic HER2 breast cancer who have already been treated with previous lines of therapy. The patients accessed Trastuzumab-deruxtecan trough a named patient program.

Materials and Methods. We analyzed clinical data about patients treated with Trastuzumab-deruxtecan at the U.O.C. of Oncologia Medica 2 of the Istituto Oncologico Veneto (IOV-IRCCS) in Padova in the time frame between March 2021 and May 2022. We collected data about clinical and pathological characteristics, adverse events and their grade (according to CTCAE 5.0 criteria), treatment discontinuation and dose reductions from the computerized medical record of the patients. We

also evaluated the results of their radiological response (according to RECIST v 1.1 criteria).

Results. A total of highly pretreated 23 patients have been selected for this analysis. The median number of therapy lines was 5 and the median time period between the relapse of disease and the introduction of T-DXd was 49 months. Relapse of disease after previous diagnosis of early-stage cancer was observed in 14 patients (60.87%) whereas 9 (39.13%) showed stage IV breast cancer since the beginning. 73.91% of the patients showed at least one form of toxicity: the most frequent adverse event was nausea (64.71%), mainly low-grade (G1) and only in three cases G2. Other common toxicities were: fatigue (58.82%), alopecia (35.29%) hypertransaminasemia (29.41%) and vomit (23.53%). Hematological toxicity was reported in 47.06% of the patients and with grades between G1 and G3; the main ones were: neutropenia (75%), anemia (50%) and thrombocytopenia (37.50%). Half of the patients with hematological toxicity reported more than one of the above, with two or even all three forms. Interstitial lung disease (ILD) was reported in a total of four patients (23.53% of all the patients with toxicity) and because of a higher related risk of death, this adverse event was one of the most feared and therefore one of the most monitored. We reported a G1 grade of ILD in two patients and a G2 grade in the other two. The median time of ILD onset was 137 days, the median time of resolution was 31.5 days.

The total number of adverse events was 52: 31 of G1 grade (59.62%), 18 of G2 grade (34.62%) and only 3 of G3 grade (5.77%). There were no G4 grade adverse events.

8 patients (34.78%) developed other forms of adverse events, all of which (with the sole exception of a G2 grade event) presented themselves with a G1 grade.

Because of the adverse events developed during treatment: 26.09% of the patients needed temporary interruption of Trastuzumab-deruxtecan, 17.39% of them required dose reduction of one level: half of them because of ILD and half because of hematological toxicity (with one case of G2 neutropenia + G2 thrombocytopenia and the other of G3 neutropenia + G3 thrombocytopenia + G2 anemia). Besides these two forms of adverse events, no other toxicity needed a dose reduction. At the time of data collection, 17.39% of the patients also required permanent interruption of T-DXd and for all of them the reason was the progression of the underlying disease.

The best radiological response was evaluated in 73.91% of the patients and the results (according to RECIST v 1.1 criteria) proved how none of them achieved a complete response, 52.94% of them obtained partial response, 35.29% reached the status of stable disease and 11.76% resulted in the radiological progression of cancer. The ORR was 52.94% and it didn't show a significant difference between the group of patients with brain metastases and the one without them (P=0.484). The DCR was 88.23%.

Conclusions. Trastuzumab-deruxtecan proved to be an overall well-tolerated treatment in the patients studied in this analysis. With the sole exception of some serious cases of ILD and hematological toxicity that required a dose reduction of one level, temporary interruption and in some cases also permanent interruption of the drug, the majority of the adverse events were low grade and easily manageable with

momentary interruptions or dose reductions. If compared to the ones identified in the clinical trials, no unforeseen adverse events were observed in this study and regardless of this the therapy was able to achieve a good rate of radiological responses as a whole.

INTRODUZIONE

1. Il Carcinoma mammario [1]

1.1 Epidemiologia

Il carcinoma della mammella costituisce la principale tipologia di tumore diagnosticato nel sesso femminile nel mondo occidentale e la prima causa di morte per cancro nella stessa popolazione. Risultati raccolti negli Stati Uniti mostrano come il rischio di tale diagnosi durante l'intero arco di vita di una donna sia pari al 12.4% della popolazione femminile generale (1 donna su 8) [2].

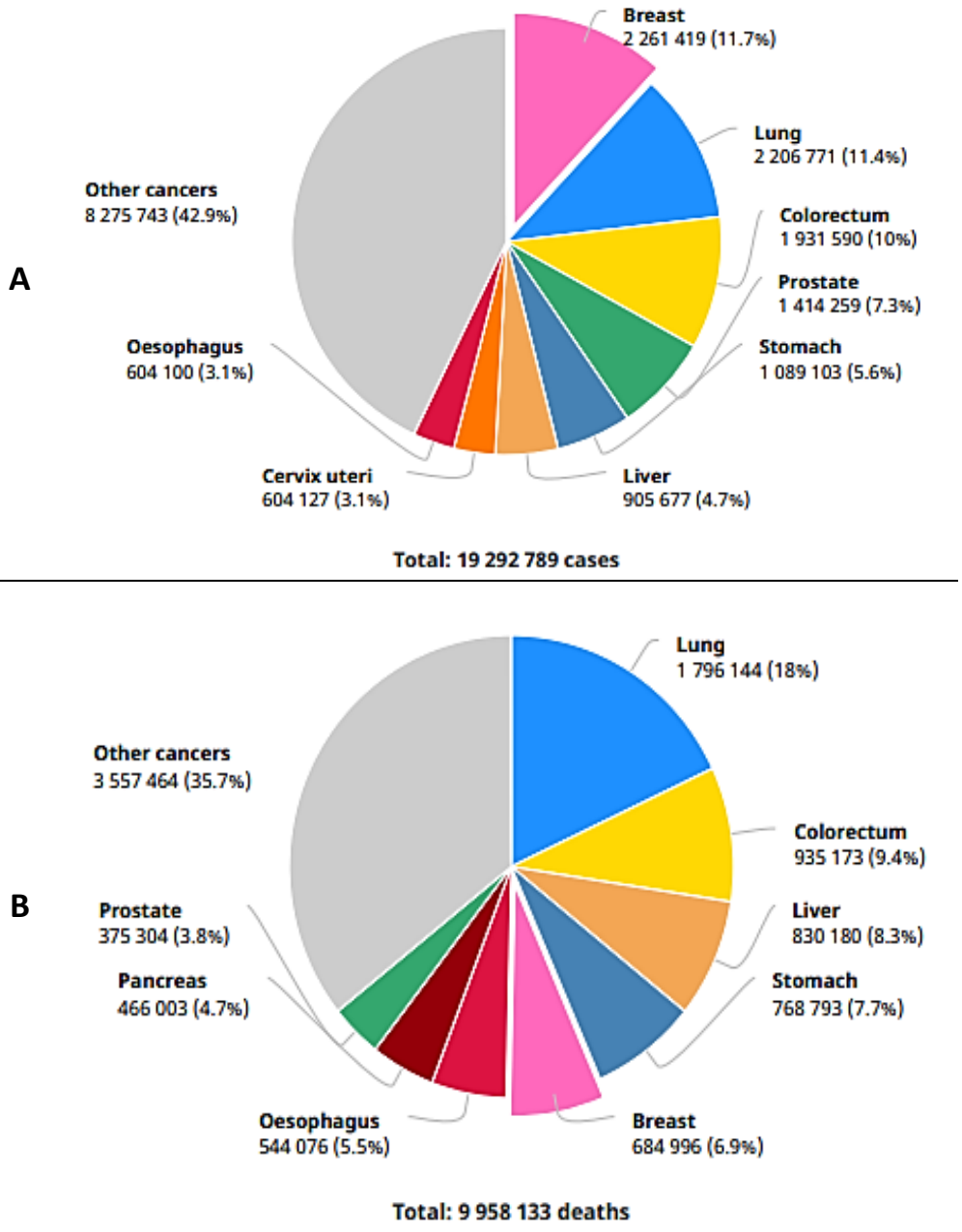


Figura 1: *Incidenza (A) e mortalità (B) per tumore della mammella nel 2020*.

Il tumore della mammella costituisce la principale causa d'incidenza globale di nuove neoplasie con 2.3 milioni di nuovi casi stimati per l'anno 2020, l'11.7% di tutti i casi di tumore per entrambi i sessi e il 24.5% di quelli per il solo sesso femminile. Si stima che il solo carcinoma mammario vada a comporre circa il 30% di tutti i nuovi casi di tumore nelle pazienti, determinando così un tasso di incidenza pari a 55.9 casi ogni 100.000 individui (nei paesi sviluppati). L'incidenza presenta un incremento fino ai 50-55 anni, seguito da un plateau nel periodo immediatamente successivo la menopausa per poi riprendere ad aumentare dopo i 60 anni. Il carcinoma della mammella rappresenta la quinta causa di morte per neoplasia al mondo con un totale di 684.996 decessi all'anno, dato che equivale al 16.67% di tutte le morti per tumore nel sesso femminile e al 6.9% dei decessi per tutti i casi di tumore (2020). In Italia convivono con diagnosi di tumore della mammella all'incirca 834.000 donne, corrispondenti al 43% di tutte le donne aventi pregressa diagnosi di malattia tumorale. Il trend di incidenza è in leggero aumento (+0.3% annuo), mentre la mortalità è in diminuzione. Nel 2020 in Italia si è stimata un'incidenza di circa 54.976 nuovi casi di neoplasie della mammella, il quale costituisce attualmente il 14.6% di tutti i tumori diagnosticati. Sempre in riferimento all'anno 2020 sono stati rilevati 12.300 decessi, dato che se confrontato tuttavia con l'andamento della mortalità degli ultimi anni conferma la già nota lieve diminuzione della stessa (-6.4% dal 2015). La sopravvivenza si attesta al momento intorno all'87% a 5 anni [3].

1.2 Classificazione istopatologica e molecolare

Oltre all'ampia varietà istologica che caratterizza il tumore della mammella se ne può riscontrare un'altra altrettanto rilevante da un punto di vista istopatologico e molecolare, dimostrando l'estrema eterogeneità della patologia. Tumori con caratteristiche clinico-patologiche in apparenza simili possono in realtà manifestarsi con decorsi clinici e profili di incidenza, fattori di rischio, prognosi e sensibilità al trattamento differenti [4].

Tramite tecniche d'immunoistochimica (IHC) e ibridazione in situ (FISH) si valuta la presenza ed il grado di espressione di quattro fattori a significato predittivo e prognostico: il recettore per gli estrogeni (ER), il recettore per il progesterone (PR), Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2) e Ki67 (indice di proliferazione cellulare) [5].

I profili che si possono avere in funzione dei markers immunofenotipici rivelano l'esistenza di tre macro-categorie:

- neoplasie con positività per i recettori ormonali (HR+, circa il 70% dei BC): andare a valutare la presenza ed il grado di espressione del recettore per gli estrogeni assume un importante significato predittivo di risposta alla terapia endocrina. Sono considerati come positivi ad ER quei campioni in cui il grado di espressione del recettore a livello nucleare è compreso tra 1% e 100%, sebbene vi siano scarsi dati di efficacia nella risposta alla terapia qualora l'espressione sia compresa tra 1% e 10% (e che pertanto vengono indicati come tumori a bassa positività per il recettore degli

estrogeni o “ER Low Positive”). Se il valore è invece compreso tra 0% e 1%, si considera invece negativo.
Principi simili si applicano anche nei casi di espressione del recettore per il progesterone (PR), il quale è usato primariamente con scopi prognostici nel momento in cui si evidenzia la positività per ER [6];

- neoplasie con positività per HER2 (HER2 +, circa il 20% dei BC): lo status di HER2 viene determinato in quelle pazienti con carcinoma invasivo della mammella in funzione dei risultati di test quali IHC e ISH/FISH, svolti su di un’area del tumore sufficientemente significativa. L’ICH permette di valutare il grado di over-espressione proteica mentre ISH si basa sull’osservazione dell’amplificazione genica all’interno di un’area composta da almeno 20 cellule tumorali. L’esito dei test potrà quindi essere negativo, positivo o equivoco, in quest’ultimo caso il test dovrà essere ripetuto impiegando un campione diverso. Il tumore viene definito HER2 + nei casi in cui l’IHC abbia come esito 3+ (tale per cui la colorazione di membrana sia completa ed intensa in più del 10% delle cellule tumorali) oppure l’ISH risulti positivo tramite metodica single-probe o dual-probe. Gli accertamenti dovrebbero essere ripetuti anche qualora i risultati fossero discordanti dalle rilevazioni istopatologiche [7];

- neoplasie triplo-negative (15-20% dei BC): sottotipo di tumore il quale non esprime né i recettori per gli ormoni (sia ER che PR) né HER2. Da un punto di vista clinico si caratterizzano per l’elevata aggressività biologica, l’elevato potenziale metastatico, la tendenza alla recidiva e la scarsa prognosi. Si tratta di tumori che, a causa della negatività dei recettori ormonali e di HER2, tradizionalmente non beneficiano né di terapia ormonale né di terapia target anti-HER2 e per i quali la chemioterapia rappresenta la principale strategia terapeutica [8].

Oltre alla classificazione ricavata dall’analisi con IHC e ISH, studi effettuati tramite l’impiego di metodiche di gene-expression profiling, hanno delineato un ulteriore grado di complessità dell’eterogeneità biologica del BC, permettendo di identificare diversi sottotipi molecolari intrinseci di carcinomi invasivi, i più importanti dei quali sono:

- Luminali A (ER/PR+, HER2-, Ki67+ <20%): tipicamente profilati come positivi per i recettori degli ormoni (sia estrogeni che progesterone, quest’ultimi con valore di positività superiore al 20%), HER2 negativo e Ki67 basso (tra questi fanno parte tipicamente i carcinomi tubulare e il lobulare classico). Si tratta di tumori a basso indice proliferativo, lenta crescita, buona prognosi e spiccata endocrino-sensibilità;

- Luminali B: tipicamente surrogati come tumori caratterizzati da elevata crescita, prognosi più sfavorevole, minore endocrino-sensibilità e maggiore chemio-sensibilità rispetto ai luminali A. In base alla capacità di esprimere HER2 li si può distinguere a loro volta in:

- Luminali B/HER2 negativi (ER/PR+ <20%, HER2-, Ki67>20%): sono tumori ad alta attività proliferativa;
- Luminali B/HER2 positivi (ER/PR+, HER2+): HER2 è sovra-espresso (score 3+ ai test immunoistochimici) o amplificato, Ki67 può assumere qualsiasi valore;

- HER2-enriched (ER/PR-, HER2+): tipicamente caratterizzati da positività per HER2 ed HR negativi. Presentano rapida crescita e prognosi sfavorevole, tuttavia l'introduzione della terapia a bersaglio molecolare anti-HER2 ha radicalmente migliorato la storia naturale di questo sottotipo;

- Basal-like: spesso profilati come TNBC (ER-, PR-, HER2-). La sovrapposizione tra i tumori triplo negativi e i Basal-like (BLBC, neoplasie caratterizzate dall'assenza dei già citati marcatori ed esprimenti invece svariate citocheratine mioepiteliali basali come CK5/6/14 ed EGFR) avviene in circa l'80% dei casi, dimostrando l'ampia variabilità esistente. L'analisi dei profili di espressione genica mostra come il 56% dei profili di espressione di TNBC e BLBC siano sovrapponibili potendo raggiungere in determinati casi anche valori compresi tra 60% e 90%, in contrapposizione del solo 11.5% medio tra i non-TNBC ed i BLBC. Questo tumore è tipico della pre-menopausa nelle giovani donne con età inferiore ai 40 anni, spesso portatrici di mutazione BRCA1 [8] [9].

E' importante porre l'accento su come la sovrapposizione tra sottotipi di BC delineati sulla base della caratterizzazione immunofenotipica e sottotipi molecolari intrinseci derivanti da analisi di gene-expression profiling è solo parziale.

Tali sottotipi si associano a differenti dati di sopravvivenza libera da malattia, sedi di ripresa di malattia, sopravvivenza globale e sensibilità ai trattamenti sistemici.

2. Carcinoma mammario in stadio avanzato: focus sul sottotipo HER2+

Il tumore in stadio avanzato (stadio IV) si definisce come una neoplasia che non si può rimuovere chirurgicamente dalla sede iniziale o che si è diffuso oltre la sua sede iniziale e che quindi ha dato origine a metastasi in altri siti/organi.

I carcinomi della mammella HER2-positivi sono solitamente di carattere aggressivo e associati ad una sopravvivenza nel complesso minore. Se si prendono in considerazione tutti i casi di pazienti con metastasi si può notare come queste si manifestino più frequentemente all'interno di un contesto di recidiva; circa il 5 – 10% delle pazienti presenta invece metastasi già al momento della diagnosi (BC stadio IV de novo) [10].

I principali determinanti del rischio di recidiva sono quelli legati allo stadio di malattia alla diagnosi e alle caratteristiche biologiche della neoplasia. Inoltre è ormai riconosciuto come il fenotipo biologico della neoplasia influenzi anche i pattern di recidiva, con tropismo differenziale a seconda del sottotipo di carcinoma mammario. In particolare i tumori luminali mostrano tendenza a metastatizzare in sede ossea mentre i tumori a maggiore aggressività biologica, quali quelli a fenotipo triplo negativo ed HER2+ tendono a recidivare a livello viscerale, in particolare in sede epatica e/o polmonare [11] [12], infine il sottotipo HER2+ mostra una spiccata tendenza alla recidiva in sede cerebrale. Oltre al pattern di recidiva, il fenotipo biologico della neoplasia è noto per influenzare anche il timing di recidiva. Se ad una paziente viene infatti diagnosticata una neoplasia HER2+ il picco di incidenza di sviluppo di secondarismi si manifesta tipicamente nei primi anni di follow – up piuttosto che in seguito, similmente alle neoplasie a fenotipo triplo-negativo. Viceversa le neoplasie HR+ si caratterizzano per un rischio di recidiva che tende ad aumentare in modo costante anche dopo 10-20 anni dalla diagnosi, senza raggiungere questo plateau [13].

Al momento di definire il percorso terapeutico della malattia metastatica è opportuno che diversi fattori vengano tenuti in considerazione:

- il carico di malattia/rischio o presenza di crisi viscerale;
- le caratteristiche biologico – molecolari;
- l'intervallo libero da malattia;
- i pregressi trattamenti;
- le condizioni cliniche e i sintomi della paziente, nonché le sue preferenze.

Sta inoltre acquisendo crescente importanza il ruolo della ricaratterizzazione biologica della malattia alla recidiva, dal momento che è ormai largamente riconosciuto come l'assetto recettoriale della malattia metastatica può essere distinto da quello del tumore

primitivo. Uno dei più importanti studi andati a valutare questo dato è quello di Dieci et al. [14], il quale ha rilevato per ER un tasso di conversione da positivo a negativo del 22.5% e da negativo a positivo del 21.5%. Per PR il tasso di conversione è risultato essere del 49.4% da positivo a negativo e del 15.9% da negativo a positivo. I tassi di perdita di HER2 sono risultati essere del 21.3% dei casi, mentre l'acquisizione di positività per questo tipo di recettore si è rivelata più rara, avvenendo solamente nel 9.5% dei casi.

Nonostante ciò, a oggi non è ancora chiaro né unanimemente condiviso se le scelte terapeutiche nel setting metastatico debbano essere guidate dal fenotipo della malattia all'esordio o sulla base dell'eventuale evoluzione fenotipica.

Sebbene il carcinoma mammario in stadio avanzato sia da considerare una condizione di fatto incurabile, negli ultimi anni si è potuto assistere ad un progressivo miglioramento dei tassi di sopravvivenza liberi da progressione e, in alcuni casi, anche di sopravvivenza globale, prevalentemente grazie all'introduzione di strategie terapeutiche sempre più efficaci. In questo contesto, la malattia HER2+ metastatica ne rappresenta un esempio paradigmatico, come ampiamente discusso nei paragrafi successivi.

2.1 HER2: Human Epidermal Growth Factor 2 Receptor

HER2/neu è una proteina recettoriale tirosin chinasica collocata sulla membrana cellulare e facente parte della famiglia di proteine oncogeniche ErbB (oncogene associato all'eritroblastosi aviaria B), famiglia dei recettori epidermici per i fattori di crescita. Tale gruppo contiene quattro recettori tirosin chinasici, la cui struttura è stata per la prima volta identificata con lo studio del capostipite EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor):

- HER1 (EGFR, ErbB1);
- HER2 (neu, ErbB2);
- HER3 (ErbB3);
- HER4 (ErbB4).

HER2 viene codificato dal proto-oncogene ErbB, la cui sequenza è localizzata a livello del braccio corto del cromosoma 17. Si è visto come questo gene sia amplificato in quantità consistente per alcune tipologie di neoplasie che colpiscono la ghiandola mammaria, da un minimo di 2 fino ad anche 20 copie [15]. All'interno delle neoplasie della mammella, HER2 risulta infatti sovra-espresso in circa il 20% dei casi, più frequentemente nelle forme in stadio precoce rispetto a quelle in stadio avanzato [16].

L'identificazione di un'amplificazione di HER2/neu ha sia un rilevante significato prognostico (in quanto correla con tutta una serie di caratteristiche proprie del grado di aggressività del tumore quali la dimensione, il coinvolgimento linfonodale, la frazione delle cellule in fase S, le aneuplodie ed il livello dei recettori per gli ormoni) che predittivo in termini di risposta alla terapia farmacologica. Lo studio di questa sequenza genica

consente pertanto una migliore comprensione del comportamento biologico e della patogenesi della malattia poiché questa specifica categoria di recettori svolge un ruolo centrale nei processi di proliferazione, sopravvivenza, neoangiogenesi, resistenza all'apoptosi, differenziazione e migrazione cellulare in diversi tessuti dell'organismo [15].

La famiglia di ErbB presenta una struttura molecolare composta da un dominio extracellulare con funzione di legame per il ligando, un dominio trans-membrana composto da due cluster di cisteina ed un dominio intracellulare su cui si localizza il sito tirosin-chinasico. La grande peculiarità di questi quattro recettori è la potenzialità di legarsi a molteplici ligandi, generando in questo modo un numero ancora più grande di combinazioni di segnali trasdotti [15].

I diversi ligandi sono in grado di stabilizzare i recettori in modo da consentire a questi l'assunzione di conformazioni di natura omo od eterodimerica, generando così una specifica risposta intra-citoplasmatica. Si verifica infatti un'attivazione dell'intrinseca attività chinasica del recettore, cui segue la fosforilazione di specifici residui di tirosina localizzati a livello delle code intra-citoplasmatiche. Dal riconoscimento e legame con le tirosine fosforilate scaturisce a sua volta una cascata di segnali che vede coinvolte più molecole e complessi proteici, i quali apportano in ultima un cambiamento a livello dell'espressione genica e permettono così alla cellula di rispondere nel modo più adeguato allo stimolo biologico ricevuto dall'esterno [17].

Tutte le possibili combinazioni dei quattro recettori possono essere indotte da circa una decina di ligandi ad oggi conosciuti (i quali condividono tra loro il dominio EGF - Epidermal Growth Factor) [23]) che da soli creano quest'ampia diversificazione del segnale. Ciò che si osserva quindi è non solo una ben controllata differenziazione dei messaggi giunti alla cellula ma anche un fine controllo delle funzioni all'interno della stessa [17].

Si capisce facilmente quindi il perché la perdita della regolazione recettoriale sottenda a svariate patologie, in primis di natura proliferativa. A dispetto di ciò che accade in condizioni fisiologiche, in diversi tumori (compreso quello alla mammella) può essere osservata, oltre che un'over-espressione recettoriale, anche una dimerizzazione spontanea dello stesso in assenza di ligando e, dunque, una sua attivazione costitutiva [17].

Alla luce di questo, HER2 assume un fondamentale ruolo di coordinatore dell'informazione cellulare e la sua attività tumorale potrebbe essere attribuita più alla capacità di agire come subunità condivisa che non come singolo recettore a sé stante [18].

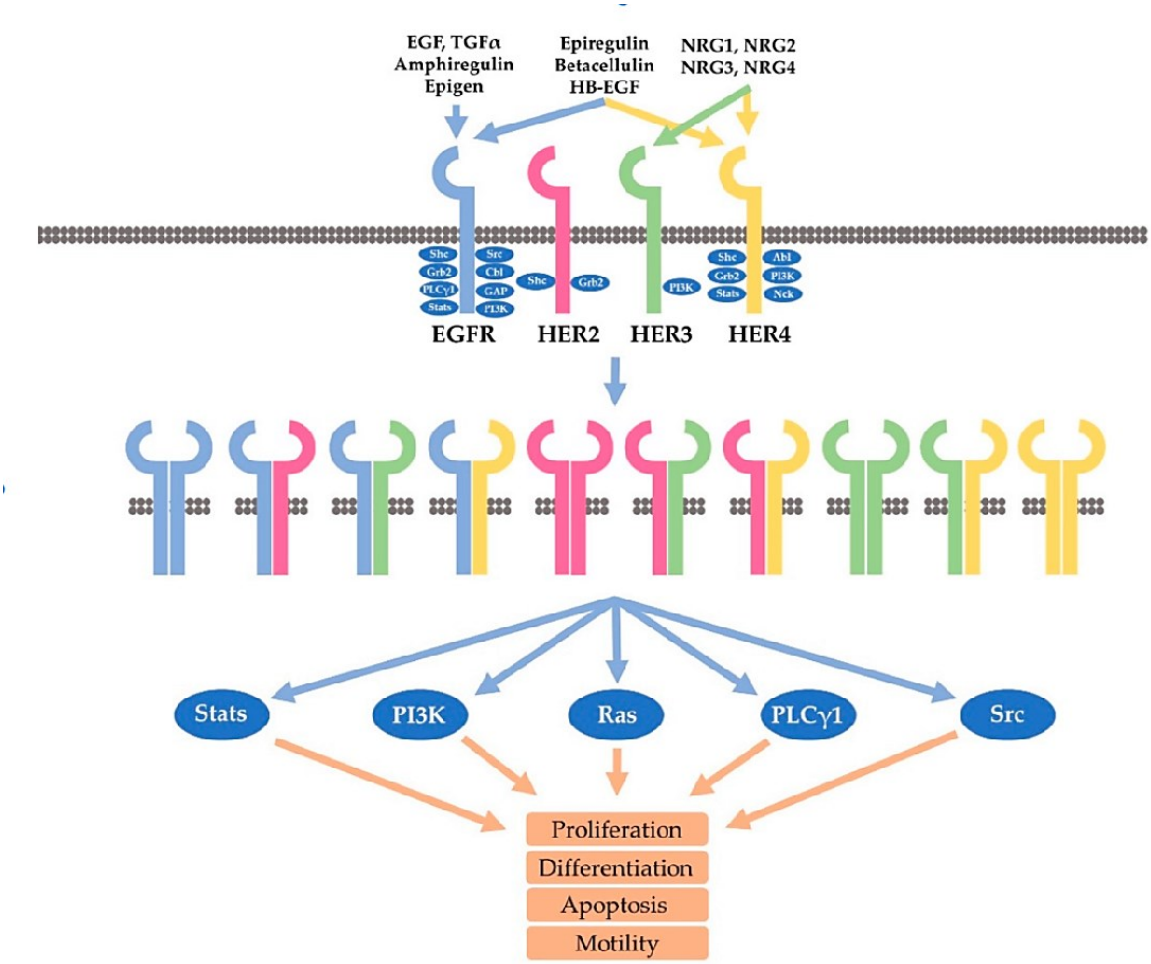


Figura 2: *Diversi ligandi sono in grado di indurre la dimerizzazione dei vari recettori della famiglia ErbB-2 e favorire la trasduzione di differenti vie di segnale più a valle.*

I ligandi delle strutture dimeriche formate dalle molecole ErbB si possono organizzare in tre gruppi:

- Epidermal Growth Factor (EGF), Transforming Growth Factor alpha (TGF-α) e Amphiregulin, i quali legano solo EGFR;
- Heparin Binding EGF (HB-EGF), Betacellulin ed Epiregulin, che legano sia EGFR che ErbB-4;
- Neuregulin (definito anche come neu differentiation factor o heregulin) che si lega direttamente ad ErbB-3 e/o 4. Ne esistono di diversi tipi, dove neu1 e neu2 legano entrambi i recettori mentre neu3 e neu4 solamente ErbB-4 [17].

HER2 costituisce il partner di dimerizzazione principale per tutti gli altri recettori del gruppo, portando in questo modo alla formazione di siti idonei per accogliere i ligandi. Gli etero-dimeri di HER2 hanno, infatti, sia una maggiore affinità per il ligando che un'aumentata attività catalitica, con il dimero HER2-HER3 quello caratterizzato da un'efficacia superiore [19]. Nel tumore della mammella, ad esempio, all'aumento di concentrazione di ErbB-2 sulle superfici cellulari è stata in contemporanea rilevata l'up-

regolazione di ErbB-1 (EGFR) ed ErbB-3. La presenza di HER2 ha inoltre mostrato un aumento di tendenza da parte del tumore ad invadere la matrice extracellulare, estendendo ulteriormente le proprietà di trasformazione dettate dal recettore [17].

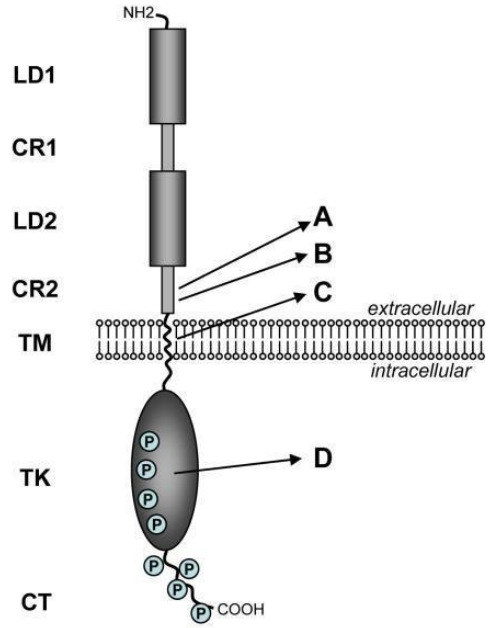


Figura 3: *Struttura molecolare di HER2/neu.*

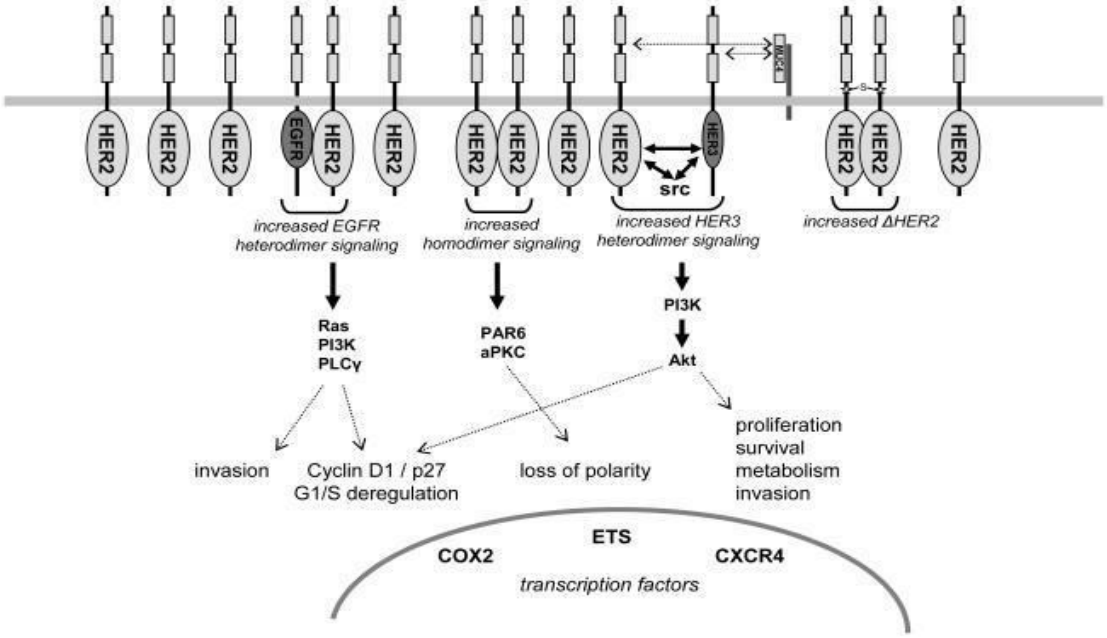


Figura 4: *L'incremento dell'espressione del gene e della proteina HER2 ha la conseguenza di aumentare il numero di tutti i dimeri contenenti questa molecola. Dimeri HER2-EGFR stimolano proliferazione ed invasione, omodimeri di HER2 alterano la polarità cellulare, dimeri HER2-HER3 hanno ripercussioni in termini di sopravvivenza, proliferazione, invasività e funzioni metaboliche. Svariati fattori di trascrizione sono attivati dall'espressione e dal segnale biologico di HER2, risultando in cambiamenti nel profilo di espressione di diversi geni.*

Vi possono essere, come già visto, diverse combinazioni di recettori nella formazione di dimeri, tuttavia tra le principali se ne ricordano tre:

- HER2/HER2: in cui l'omo-dimerizzazione induce l'attivazione costitutiva della via di segnale a valle in modo ligando – indipendente. Il dominio extracellulare di HER2 assume così una conformazione simile allo stato attivato dal ligando anche in assenza del legame con questo [20];
- EGFR/HER2: l'aumento dell'espressione di HER2 porta ad un aumentata possibilità che questo si vada a combinare con EGFR (e, come poi si vedrà nel punto successivo, anche con HER3). EGFR ha la particolarità di poter subire una degradazione endocitica in seguito all'attivazione dettata dall'omo-dimerizzazione (a sua volta successiva al legame col ligando), contrariamente a quanto avviene per gli altri recettori della famiglia che invece subiscono un ricircolo endocitico. Similmente a quanto avviene per questi ultimi, gli etero-dimeri di EGFR-HER2 vengono sottoposti ad un recupero delle molecole che li compongono, portando in ultima ad un aumento di durata e potenza del segnale. La dimerizzazione di ErbB-1 e 2 potrebbe quindi non solo prolungare il segnale attraverso la modulazione delle proprietà di legame del ligando, ma anche alterare il traffico recettoriale. A ciò si aggiunga la minor tendenza da parte di HER2 di subire inattivazione;
- HER2/HER3: dimeri che si creano per lo stesso motivo del punto precedente, ovvero a causa di un aumento nell'espressione di HER2. A quest'ultimo complesso molecolare si associa il massimo potenziale oncogenico (data anche la presenza su HER3 di ben sette siti di binding per la subunità p85 di PI3K, al contrario di HER2 che invece non ne esprime nessuno).

La principale via di segnale in senso proliferativo-tumorale è proprio quella che vede coinvolta la pathway di PI3K/Akt. A seguito del legame tra ligando e i domini extracellulari del recettore avviene la fosforilazione di HER2 e l'attivazione dei domini catalitici intra-citoplasmatici. A ciò segue il reclutamento e la fosforilazione di svariati substrati intracellulari e l'attivazione di cascate di segnale tra cui quelle di:

- RAS-RAF-MAPK;
- PI-3K e, più a valle, AKT.

Quest'ultima proteina va poi ad agire su ulteriori substrati ancora più a valle, quali:

- BAD (Bcl-2 associated death promoter) e caspasi Cas-9, agendo così in senso anti-apoptotico;
- Rb ed E2F che, fosforilati ed attivati, stimolano la crescita cellulare [20].

In determinati casi è poi possibile osservare la presenza di un raro trascritto RNA di HER2 privo di una sequenza esonica corrispondente a 48 bp, il che comporta la delezione di ben 16 aminoacidi dalla regione iuxta-membrana. Questa alternativa forma di proteina HER2,

denominata ΔHER2, possiede un'attività di segnale intrinseca ancora più indipendente dalla presenza dei ligandi ed un incremento nel potenziale di trasformazione cellulare.

2.2 La determinazione di HER2 su campioni di tessuto tumorale

In circa il 90% dei tumori con over-espressione di HER2+, questa è solitamente dovuta all'amplificazione della rispettiva sequenza genica la quale sarà quindi presente in un numero di copie superiore alla norma (con conseguente incremento della concentrazione sia dell'mRNA che della proteina). In altri casi possono anche essere coinvolti meccanismi diversi, come ad esempio l'attivazione della trascrizione. L'alterazione che si osserva è pertanto di tipo quantitativo e non qualitativo, come invece avviene per altri tipi di tumori.

Vista quindi la sempre maggior importanza che HER2/neu svolge nella fase diagnostica delle neoplasie della mammella e nella successiva gestione terapeutica, acquisisce fondamentale importanza un'accurata analisi del suo profilo di espressione ai fini di una migliore gestione clinica.

Al fine di garantire una migliore accuratezza nella diagnosi e nell'individuazione di quelle pazienti che più trarrebbero beneficio dall'impiego di una terapia selettiva, le linee guida per la valutazione dell'amplificazione di HER2 vengono costantemente aggiornate dall'ASCO (American Society of Clinical Oncology) [20].

Per la determinazione dello stato di HER2 vengono utilizzate l'analisi immunoistochimica (IHC) e l'analisi tramite ibridazione in situ. Attraverso tali analisi verrà determinata la concentrazione dell'onco-proteina (direttamente coinvolta nella patogenesi) e in alcuni casi anche la sua amplificazione. La comparazione tra le due metodiche conferma come l'over-espressione di HER2 coincida con l'amplificazione del gene omonimo nel 96% dei casi [21]. Altre tecniche che possono concorrere ai fini di una miglior definizione dello stato di HER2 nel tumore alla mammella sono la PCR (soprattutto la real-time PCR), l'immunofluorescenza e la Gene-Protein Assay (GPA) [22] [23]. Ciononostante, la definizione dello stato di HER2/neu attraverso un test che possa essere ritenuto migliore fra i tanti disponibili rimane tuttora qualcosa di controverso [24].

2.2.1 Analisi immunoistochimica

Il primo test che deve essere svolto è quello immunoistochimico che valuta l'eventuale overespressione del recettore HER2; i risultati dell'IHC possono essere classificati come negativi, equivoci o positivi sulla base di un punteggio compreso tra 0 e 3:

- negativi se IHC 0 o 1+:

- 0 se la colorazione della membrana assente, incompleta, debole o appena percettibile in una percentuale di casi che corrisponde ad un valore inferiore il 10% delle cellule neoplastiche;
- 1 se la colorazione presente ma incompleta, debole o appena accennata in una percentuale superiore al 10% delle cellule neoplastiche;

- equivoci se IHC 2+, cui corrisponde una colorazione della membrana presente, completa, debole/moderata e che coinvolge più del 10% delle cellule neoplastiche;
- positivi se IHC 3+, se la colorazione di membrana è presente, completa, intensa, circonferenziale e distribuita in una popolazione contigua ed omogenea in più del 10% di cellule neoplastiche [16] [20];

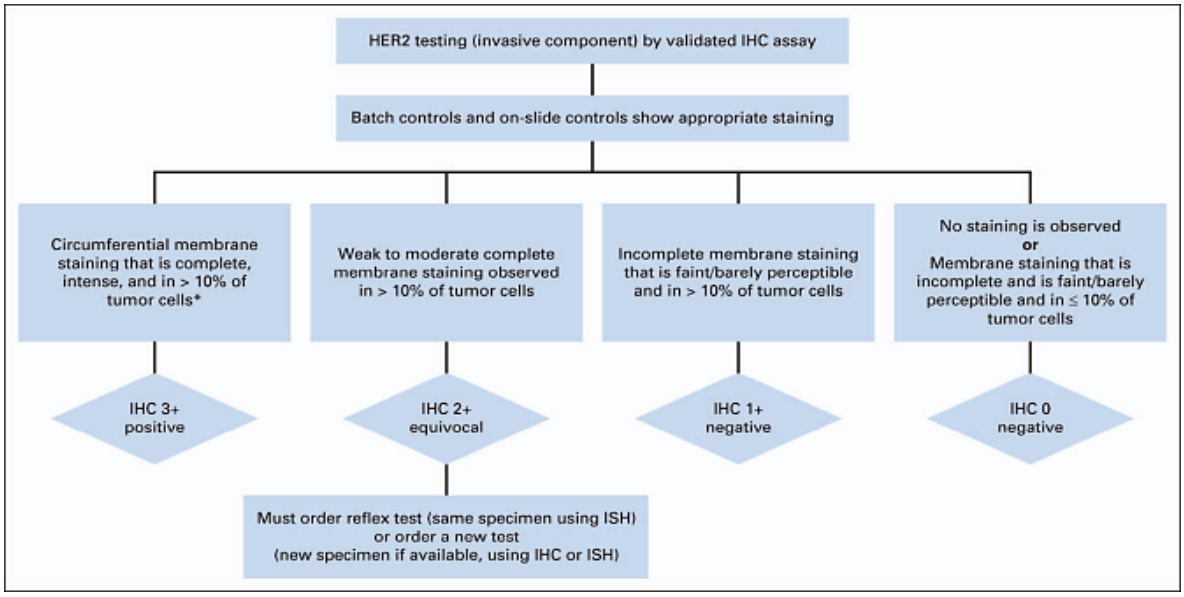


Figura 5: *Valutazione dello stato recettoriale di HER2/neu sulla base dell'IHC.*

2.2.2 Analisi tramite ibridazione in situ

Qualora l'analisi tramite IHC risulti equivoca (score 2+) si rende necessaria l'esecuzione dell'amplificazione genica di HER2 tramite ISH.

L'ISH può essere svolta sia in single sia dual probe, in altre parole a singola o doppia sonda (in cui con una sonda si valuta la regione centromerica (CEP17) mentre con un'altra il gene HER2/neu), permettendo così di ricavare alternativamente i seguenti risultati:

- Positivo: qualora si abbia un numero medio di segnali per cellula ≥ 6.0 per il test a singola sonda, oppure un rapporto HER2/CEP17 ≥ 2.0 con una media di segnali per cellula ≥ 4.0 e/o IHC pari a 3+ in quello a sonda doppia;
- Dubbio nei casi in cui:
  - il numero medio di segnali per cellula sia compreso tra 4.0 e 6.0 nel test a sonda singola;
  - il rapporto HER2/CEP17 risulti ≥ 2.0 con media di segnali per cellula ≤ 4.0;
  - il rapporto HER2/CEP17 risulti ≤ 2.0 con media di segnali per cellula compresa tra 4.0 e 6.0 o persino maggiore di 6.0. Quest'altra suddivisione è dettata

dall'integrazione delle informazioni ricavate dalla concomitante IHC e ha bisogno di successive indagini di approfondimento;

- Negativo: qualora il numero medio di segnali per cellula sia ≤ 4.0 per il test a singola sonda, oppure un rapporto di HER2/CEP17 ≤ 2.0, con una media di segnali per cellula ≤ 4.0 in quello a sonda doppia [25].

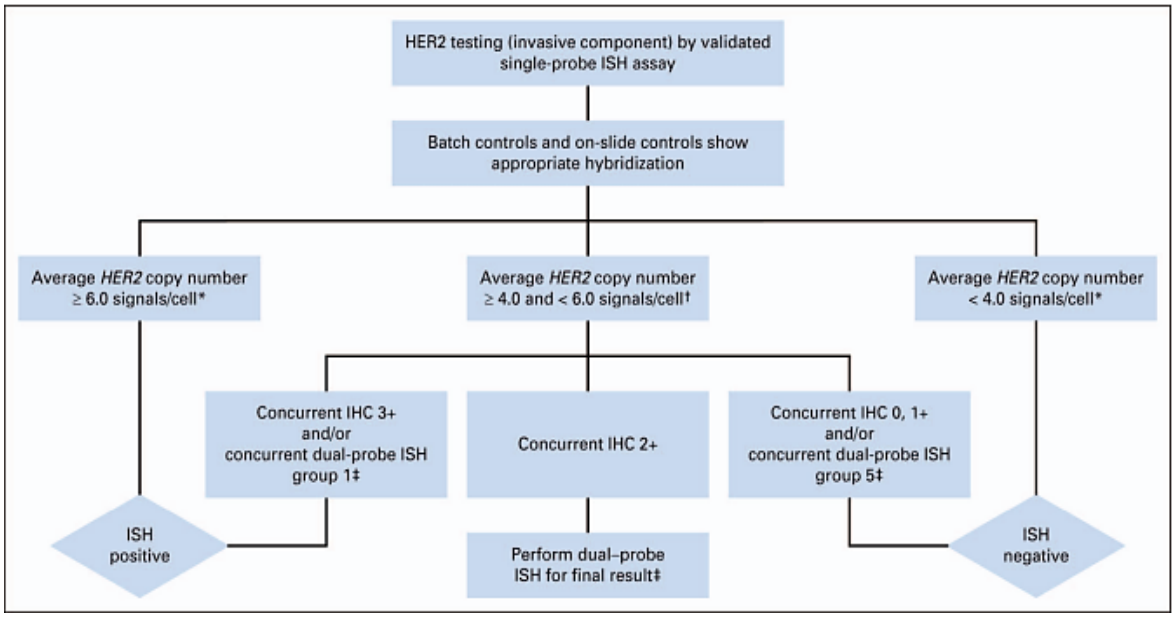


Figura 6: *Valutazione dello stato recettoriale di HER2/neu sulla base dell'ISH – single probe.*

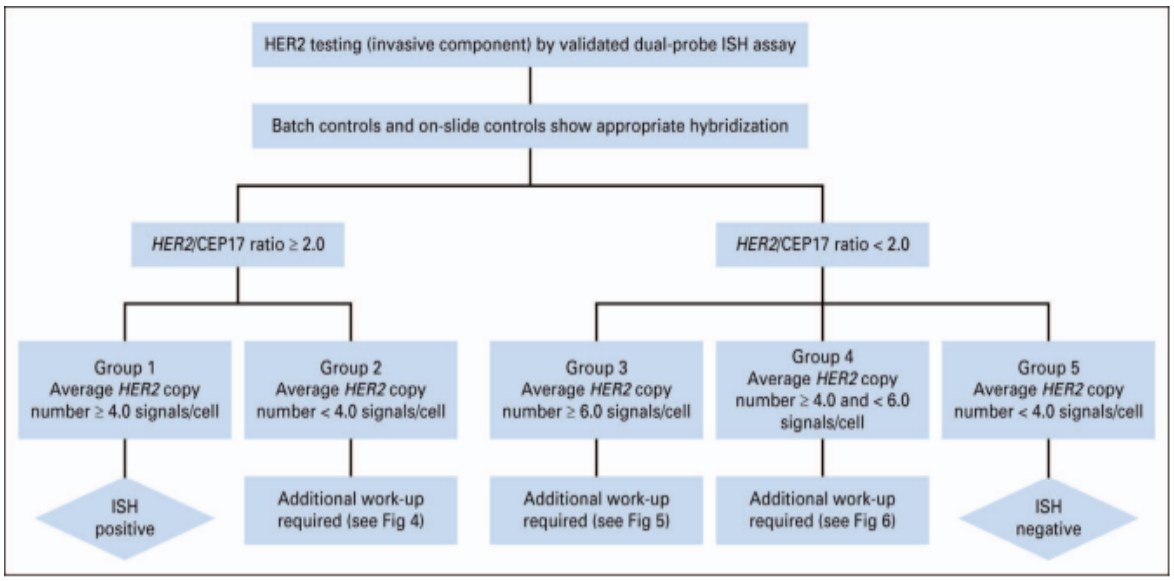


Figura 7: *Valutazione dello stato recettoriale di HER2/neu sulla base dell'ISH – dual probe.*

In definitiva, il riconoscimento di un'over-espressione di HER2/neu in fase di diagnosi ha sia un valore prognostico che predittivo. Prognostico poiché correla con una clinica più aggressiva e una prognosi peggiore, predittivo poiché consente di stimare, in linea generale, il modo in cui la paziente potrà rispondere alle future terapie target dirette selettivamente contro il recettore [24].

3. Terapia farmacologica anti-HER2

I nuovi trattamenti a bersaglio molecolare, diretti specificamente contro il recettore ErbB-2 hanno modificato la storia naturale delle neoplasie della mammella HER2+. Le nuove terapie introdotte negli ultimi anni in associazione alla chemioterapia hanno migliorato sensibilmente la prognosi delle pazienti affette da questo tipo di neoplasia, portando ad una sopravvivenza mediana di quasi 5 anni in pazienti con malattia metastatica. Malgrado ciò, l'alta percentuale di decessi tuttora dovuti a questa sottocategoria di tumori fa notare come sia ancora necessaria una continua ed intensa attività di ricerca clinica al fine di individuare nuovi farmaci e combinazioni terapeutiche sempre più efficaci [26].

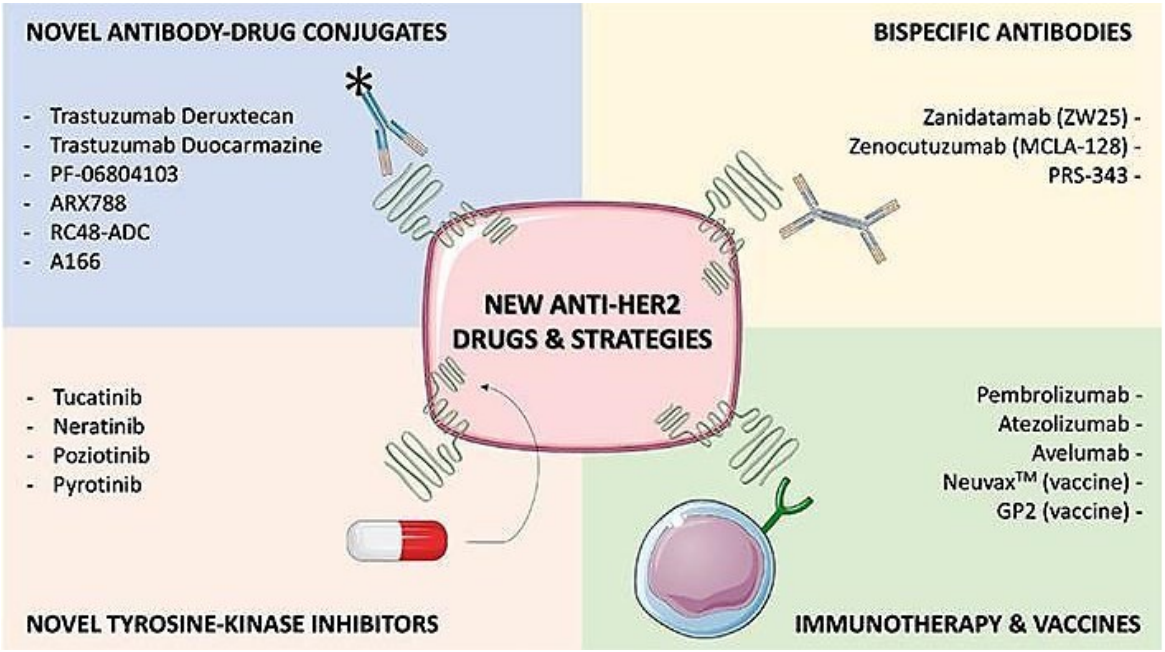


Figura 8: *Categorizzazione dei vari farmaci utilizzati nel trattamento del tumore alla mammella.*

3.1 Anticorpi monoclonali

3.1.1 Trastuzumab (Herceptin)

3.1.1.1 Meccanismo d'azione

Trastuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato diretto contro il dominio extracellulare del recettore tirosin chinasico HER2 e ha pertanto

Come agente singolo presenta tassi di risposta compresi tra il 15 e il 30%, mentre in combinazione con agenti convenzionali non-Antraciclinici come Taxani o Vinorelbina le percentuali salgono a valori tra il 50% e l'80%. Se confrontato con la sola chemioterapia, l'impiego di una combinazione fra Trastuzumab e chemioterapia ha inoltre dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza e rischio di recidiva (quest'ultimo dato ne esce dimezzato).

Il principale effetto avverso correlato con l'uso di Trastuzumab è rappresentato dal danno cardiaco, legato a riduzione della frazione di eiezione del ventricolo di sinistra (LVEF).

I meccanismi con cui agisce Trastuzumab sono variegati e fino in fondo non ben compresi, tra i principali si ricordano:

- l'inibizione della dimerizzazione cellulare;
- il coinvolgimento della risposta immuno-mediata e quindi di proprietà citotossiche (oltre che citostatiche). Queste caratteristiche sono in parte dovute all'attivazione di una risposta citotossica anticorpo-dipendente (ADCC) da parte del farmaco, che in seguito al legame tra il proprio dominio Fc ed il recettore Fc gamma espresso sulla superficie dei linfociti NK porta ad un'attivazione degli ultimi ed in definitiva alla lisi della cellula tumorale a cui il farmaco è legato;
- la riduzione dello shedding di HER2, attraverso l'inibizione delle metallo-proteinasi (ADAM fra tutte). A causa della sua over-espressione, HER2 subisce un processo di clivaggio proteolitico con il risultato di rilasciare nel siero il proprio dominio extracellulare, in cui può essere dosato e nel mantenere sulla superficie della cellula una proteina di membrana tronca. Svariati studi clinici mostrano come la riduzione nel siero del dominio extracellulare sia predittiva di risposta tumorale al trattamento e di un incremento nella progressione libera da malattia;
- l'inibizione della via di segnale di PI3K. PI3K una volta attivato dall'over-espressione di HER2 genera fosfoinositidi, i quali causano la traslocazione di AKT verso la membrana cellulare consentendo ad essa di fosforilare qui tutta una serie di molecole target che conducono infine a fenomeni di proliferazione cellulare. Trastuzumab va ad inibire il segnale di questa via molecolare, stimolando invece l'apoptosi ed il blocco della proliferazione;
- l'internalizzazione per endocitosi e la degradazione di HER2;
- l'inibizione dell'angiogenesi;
- l'arresto del ciclo cellulare alla fase G1 attraverso la riduzione di quelle proteine che vanno a sequestrare gli inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti i quali inibiscono la progressione del ciclo, con successiva riduzione della proliferazione.

Il farmaco quindi da un lato agisce modulando il segnale recettoriale, silenziandone i meccanismi di attivazione ed amplificazione, dall'altro attiva una risposta da parte della componente cellulare del sistema immunitario, rimanendo legato al recettore e consentendone in questo modo il riconoscimento da parte dell'organismo [27].

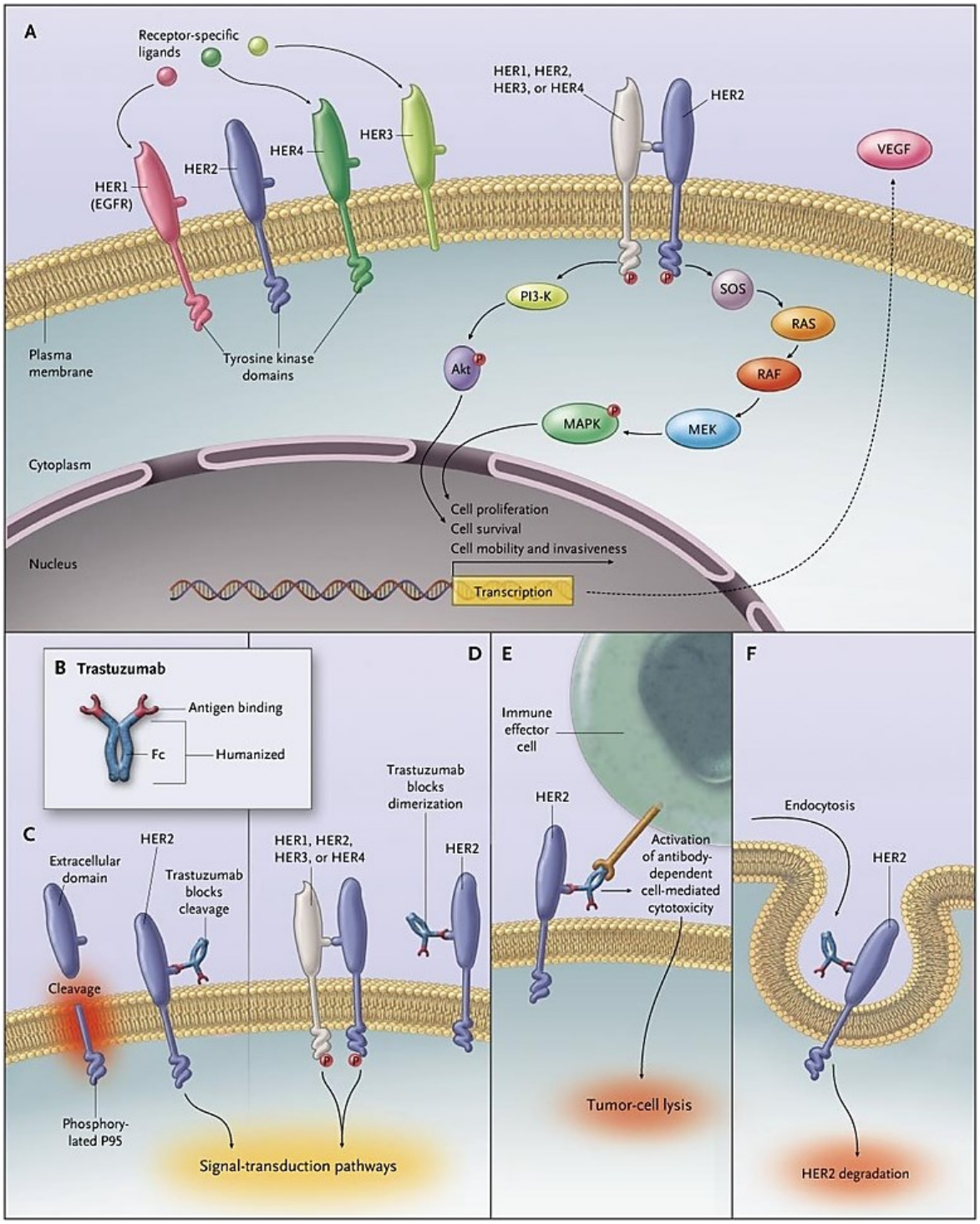


Figura 9: *Meccanismo d'azione anti-HER2 da parte di Trastuzumab.*

3.1.1.2 Evidenza a supporto dell'utilizzo di Trastuzumab

Il farmaco è stato approvato la prima volta nel 1998 dalla FDA e nel 2000 da EMA per il trattamento in prima linea di tumori della mammella metastatici con overespressione di HER2, sulla scorta dei risultati dello studio pivotale di Salmon et al. del 2001 [28] che ha preso in considerazione un totale di 450 pazienti con malattia HER2+ metastatica, le quali sono state assegnate randomizzate a chemioterapia standard associata o meno a Trastuzumab. L'aggiunta di Trastuzumab alla chemioterapia ha determinato un miglioramento significativo, rispetto alla chemioterapia, di:

- il TTP (time to progression): 7.4 mesi vs 4.6 mesi (P<0.001). Tale differenza la si è potuta osservare anche all'interno delle diverse sottocategorie di pazienti: Antracicline + Ciclofosfamide + Trastuzumab vs Antracicline + Ciclofosfamide (TTP medio di 7.8 mesi vs 6.1 mesi, P<0.001) e Paclitaxel + Trastuzumab vs Paclitaxel (TTP di 6.9 mesi vs 3.0 mesi, P<0.001);
- l'ORR (overall response rate): 50% vs 32% (P<0.001) per rispettivamente Trastuzumab+CT e CT;
- la DoR (duration of response): 9.1 mesi vs 6.1 mesi (P<0.001) per Trastuzumab+CT e CT;
- il DTF (drug therapeutic failure): 6.9 mesi vs 4.5 mesi (P<0.001);
- il DR (death risk): 22% vs 33% (P=0.008) ad un anno di distanza;
- la MS (median survival): 25.1 mesi vs 20.3 mesi (P=0.046).

L'efficacia di Trastuzumab è stata osservata indipendentemente dal livello di espressione di HER2, sebbene le pazienti con score HER2 di 3+ ne abbiano beneficiato maggiormente rispetto a quelle con score 2+ [23] [24].

I risultati di diversi trials (riassunti in Tabella I) hanno progressivamente anticipato il positioning sperimentale di Trastuzumab a stadi di malattia più precoci, sia in setting adiuvante sia neoadiuvante. Questi hanno condotto all'estensione dell'indicazione di Trastuzumab da parte delle principali agenzie regolatrici del farmaco in tutti i setting di malattia HER2+.

Tabella I: *Studi su Trastuzumab in assetto adiuvante, neoadiuvante e metastatico.*

Tipologia di studio	Nome dello studio	Outcome primario
Setting Adiuvante [29]	HERA [30]	DFS 69% a 2 anni
	NSABP B-31 [31]	DFS 85.3% a 4 anni
	NCCTG N9831 [31]	DFS 73.2% a 10 anni
	BCIRG 006 [32]	DFS 84% a 5 anni
	FinHer [33]	DDFS 83.8% a 5 anni Recurrence Free Survival 81.9% a 5 anni OS 90.7% a 5 anni
Setting Neoadiuvante	NOAH trial [34]	Event Free Survival 58% a 5 anni
Setting Metastatico	Slamon et al. [28]	Time to Disease Progression 7.4 mesi

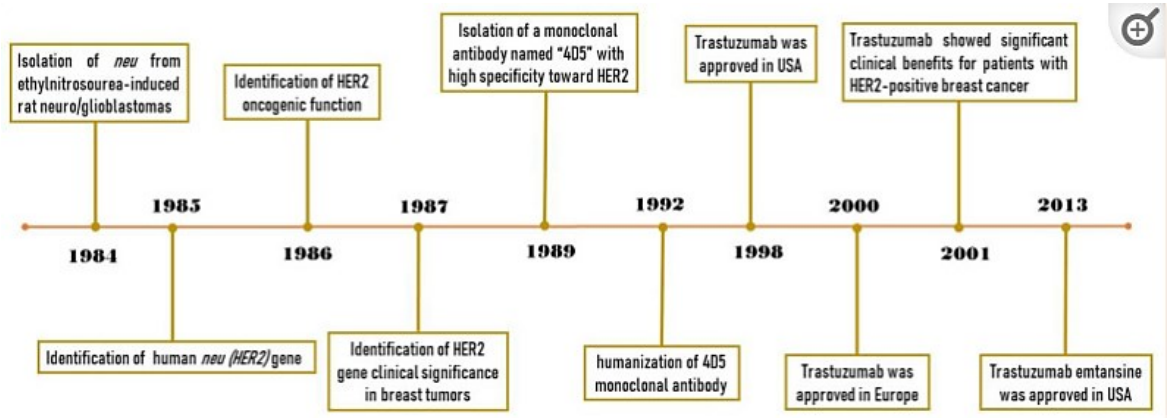


Figura 10: *Storia del processo di sviluppo ed approvazione di Trastuzumab.*

3.1.1.3 Tossicità ed effetti collaterali

Trastuzumab è nel complesso un farmaco ben tollerato, ciononostante esso è associato ad effetti avversi.

Come già precedentemente accennato, la cardiotossicità costituisce l'evento avverso tipicamente associato all'uso di Trastuzumab. Essa presenta tuttavia delle differenze rispetto a quella da Antracicline, tra cui l'interferenza con i meccanismi di riparazione cellulare e la reversibilità del danno. Le restanti principali differenze tra la tossicità cardiaca da Trastuzumab e Antracicline sono riportate in Figura 11 [35].

TYPE I: *e.g.* **anthracyclines**	TYPE II: *e.g.* **trastuzumab**
Cellular death (damage starts with the first administration)	Cellular dysfunction (mitochondrial and protein alterations)
Biopsy changes	No typical anthracycline-like biopsy changes
Cumulative-dose related	No cumulative-dose related
Time to presentation: weeks to decade	Time to presentation: weeks
Potential nonreversible (myocyte death)	Predominantly reversible (myocyte dysfunction)
Risk factors: combination CT, RT, age, previous cardiac disease, hypertension	Risk factors: prior/concomitant paclitaxel/anthracyclines, age, previous cardiac disease, obesity
Mitigating strategies: prolonged infusion, liposomal formulation, beta-blockers, ACE-inhibitors	

Figura 11: *Principali differenze tra la cardiotossicità di Trastuzumab e quella da Antracicline*.

La cardiotossicità impone dunque un monitoraggio periodico della frazione di eiezione in pazienti in trattamento con tale agente anti-HER2. Nell'ambito del trial pivotale di Slamon et al. [28] sono stati registrati, infatti, casi anche gravi di eventi avversi cardiologici.

Successive analisi retrospettive da parte del CREC (Cardiac Review and Evaluation Commitee) hanno verificato la presenza di cardiomiopatie legate ad una riduzione della LVEF e a segni e sintomi di CHF. Una riduzione del LVEF tra 5% e 55% è stata dimostrata per 174 delle 1219 pazienti esaminate, le quali rientravano nei criteri sopra riportati. Il 36% di queste manifestava già sintomi d'insufficienza cardiaca in stadio medio-grave, corrispondente a NYHA III e IV [36]. Trastuzumab può, infatti, esitare in casi di insufficienza cardiaca clinica o subclinica manifestandosi come CHF (congestive heart failure) e ridotta LVEF [37]. Il motivo di ciò risiede molto probabilmete nel ruolo che HER2/neu svolge a livello cardiovascolare, anche durante l'embriogenesi [38] [39]. Questo rischio aumenta qualora le pazienti siano sottoposte a concomitante CT con Antracicline (farmaci ben noti per la loro cardiotossicità dose-dipendente e che sono tra gli agenti chemioterapici più utilizzati nell'ambito del tumore alla mammella); l'eventuale somministrazione contestuale di Antracicline e Trastuzumab può, infatti, esacerbare il danno cardiaco.

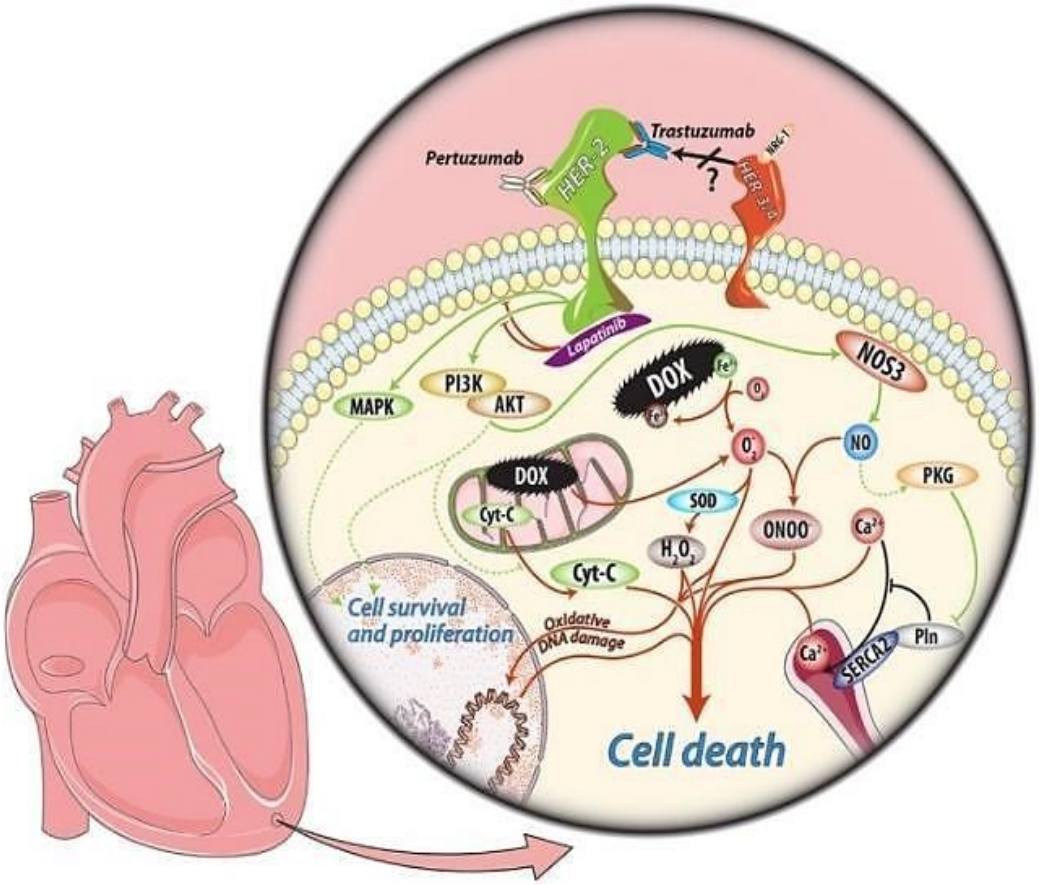


Figura 12: *Vie di segnalazione intracellulare coinvolte nella genesi della cardiotossicità – Trastuzumab relata.*

3.1.2 Pertuzumab (Parjeta)

3.1.2.1 Meccanismo d'Azione

Pertuzumab è un altro anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che è funzionalmente complementare all'attività di Trastuzumab in quanto gli epitopi extracellulari sui quali i due farmaci agiscono sono differenti (subunità II per Trastuzumab e IV per Pertuzumab). L'effetto che di conseguenza ha questo farmaco è quello di impedire la dimerizzazione di HER2 con altri recettori della famiglia ErbB, prevenendo la via di segnale alla cellula.

Un altro metodo con il quale il farmaco porta a danno tumorale è l'attivazione di una risposta citotossica mediata da anticorpi (ADCC) [40].

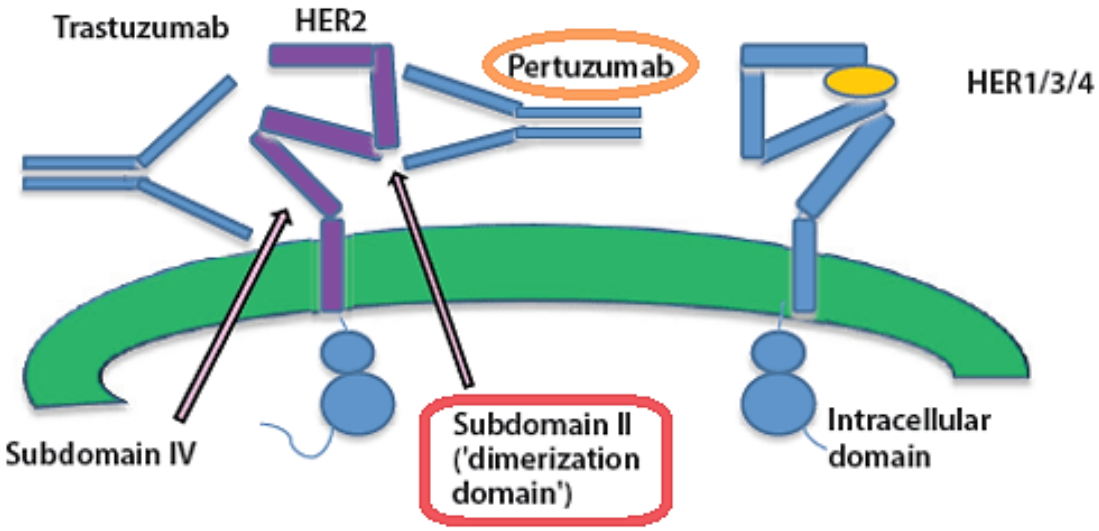


Figura 13: *Sito di legame di Pertuzumab su ErbB-2.*

3.1.2.2 Evidenza a supporto dell'utilizzo di Pertuzumab

Fondamentale per il riconoscimento del ruolo del farmaco nel trattamento del tumore della mammella in stadio IV è stato lo studio CLEOPATRA [41] [42]. Trattasi di una sperimentazione randomizzata di fase III in doppio cieco, il quale è andato a confrontare l'impiego di Pertuzumab (420 mg) più Trastuzumab (6 mg/kg) e Docetaxel (fino a 100 mg/m^2) con placebo più Trastuzumab e Docetaxel in pazienti con tumore della mammella metastatico HER2+. Ciò che si è dimostrato è stato il significativo vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e globale (OS) nel gruppo di Pertuzumab rispetto a quello con placebo. I risultati della sperimentazione hanno riportato un follow-up mediano di 99.9 mesi con Pertuzumab e 98.7 mesi con placebo. L'OS mediana è stata di 57.1 mesi (IC 95%: 50 – 72) nel gruppo Pertuzumab rispetto ai 40.8 mesi (IC 95%: 36 – 48) nel gruppo placebo, con un vantaggio di 16.3 mesi per Pertuzumab. I tassi di OS, nel momento di riferimento di 8 anni, sono stati del 37% per Pertuzumab e del 23% per il placebo.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, il gruppo trattato con Pertuzumab ha evidenziato tassi superiori di neutropenia di grado 3-4 (49% contro i 46% del placebo). Inoltre, rispetto all'analisi precedente si è verificato un nuovo evento avverso serio nel gruppo

che ha assunto Pertuzumab, ovvero l'insufficienza cardiaca congestizia (oltre ad un caso di disfunzione sistolica ventricolare sinistra sintomatica). La sicurezza a lungo termine ed il profilo di sicurezza cardiaco di Pertuzumab, Trastuzumab e Docetaxel sono inoltre stati mantenuti nella popolazione complessiva. I risultati finali dello studio CLEOPATRA rivelano dunque come il trattamento di prima linea del tumore mammario metastatico HER2+ con Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel offra un vantaggio in termini di sopravvivenza complessiva anche a lungo termine, modificando in meglio la storia naturale di questa malattia [43].

L'impiego di Pertuzumab si è dimostrato efficace anche come terapia neoadiuvante per tumori alla mammella HER2+ con malattia localmente avanzata, infiammatoria o in stadio precoce (studio registrativo NEOSPHERE) [44] e in fase adiuvante per le pazienti con elevato rischio di recidiva (studio APHINITY) [45].

3.1.2.3 Tossicità ed effetti collaterali

Gli effetti collaterali di Pertuzumab possono essere distinti in precoci e tardivi (che insorgono dopo alcune settimane di trattamento), tra i principali si ricordano: reazioni allergiche; sintomi simil – influenzali; nausea; vomito; diarrea; riduzione del numero dei globuli bianchi; disfunzione del ventricolo sinistro e insufficienza cardiaca congestizia (riduzione della LVEF).

3.2 Nuovi anticorpi monoclonali

3.2.1 Margetuximab (Margenza)

3.2.1.1 Meccanismo d'azione

Margetuximab è un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 anti – HER2 che condivide con trastuzumab la specificità epitopica per HER2 ed il relativo effetto anti-proliferativo Fc-indipendente, che tuttavia è stato ingenierizzato nella porzione IgG1 Fc allo scopo di incrementarle l'affinità del farmaco per il recettore attivatorio Fc g CD16A e diminuirne l'affinità per il recettore inibitorio Fc g CD32B receptor. Tali caratteristiche conferiscono a maergetuximab una maggiore capacità, rispetto a trastuzumab, di stimolare la risposta immunitaria antitumorale innata ed adattativa [46] [47].

3.2.1.2 Studi svolti in merito

Tra i principali studi effettuati si ricordano lo studio SOPHIA [48] e il MAHOGANY [49]. Lo studio registrativo SOPHIA è stato uno studio internazionale randomizzato in aperto di fase III in cui sono state arruolate 536 pazienti con tumore alla mammella metastatico. Le pazienti sono state trattate con Margetuximab o Trastuzumab, in associazione entrambi con un farmaco chemioterapico a dose standard (Capecitabina, Eribulina, Gemcitabina o Vinorelbina). Tutte le pazienti mostravano amplificazione di HER2 ed erano state in precedenza trattate con Trastuzumab, Pertuzumab e T-DM1. Gli end-point primari erano la PFS, l'OS e l'incidenza di reazioni correlate all'infusione di grado ≥ 3. I risultati hanno

mostrato come Margetuximab abbia ridotto del 24% del rischio di progressione di malattia o di decesso (HR 0.76; P=0.033), mentre in termini di tossicità l'associazione con la CT ha presentato un profilo di sicurezza e di tollerabilità accettabili.

Questi dati hanno condotto l'FDA ad approvare nel dicembre 2020 l'impiego di Margetuximab in combinazione con CT per pazienti con tumore metastatico HER2 + già trattati in precedenza con due o più regimi anti – HER2 [48].

Rimane al momento pending l'eventuale approvazione da parte di EMA.

3.3 Inibitori dell'attività tirosin chinasica (TKI)

3.3.1 Lapatinib (Tykerb)

3.3.1.1 Meccanismo d'azione

Lapatinib ditosilato è una small molecule tirosin – chinasica (Tyrosine kinase inhibitor TKI) ad assunzione orale in grado di inibire reversibilmente il recettore HER2. Contrariamente a Trastuzumab, il quale lega il dominio extracellulare di ErbB-2, Lapatinib presenta un meccanismo d'azione intracellulare fondato sulla capacità di agire in maniera competitiva con le molecole di ATP per il sito di legame con lo stesso sulle code intra - citoplasmatiche del recettore. L'inibizione porta al blocco delle vie di segnale PI3K/Akt e di Ras/Raf/MAPK. A Lapatinib è inoltre associato un più lento tasso di dissociazione dal recettore e di conseguenza una più prolungata down – regolazione della fosforilazione dello stesso.

Trastuzumab e Lapatinib, se combinati, presentano in vivo un'interazione di natura sinergica: il TKI conduce infatti all'accumulo di HER2 (in forma inattiva) sulla membrana, permettendo così il potenziamento dell'azione citotossica di Trastuzumab [50] [51].

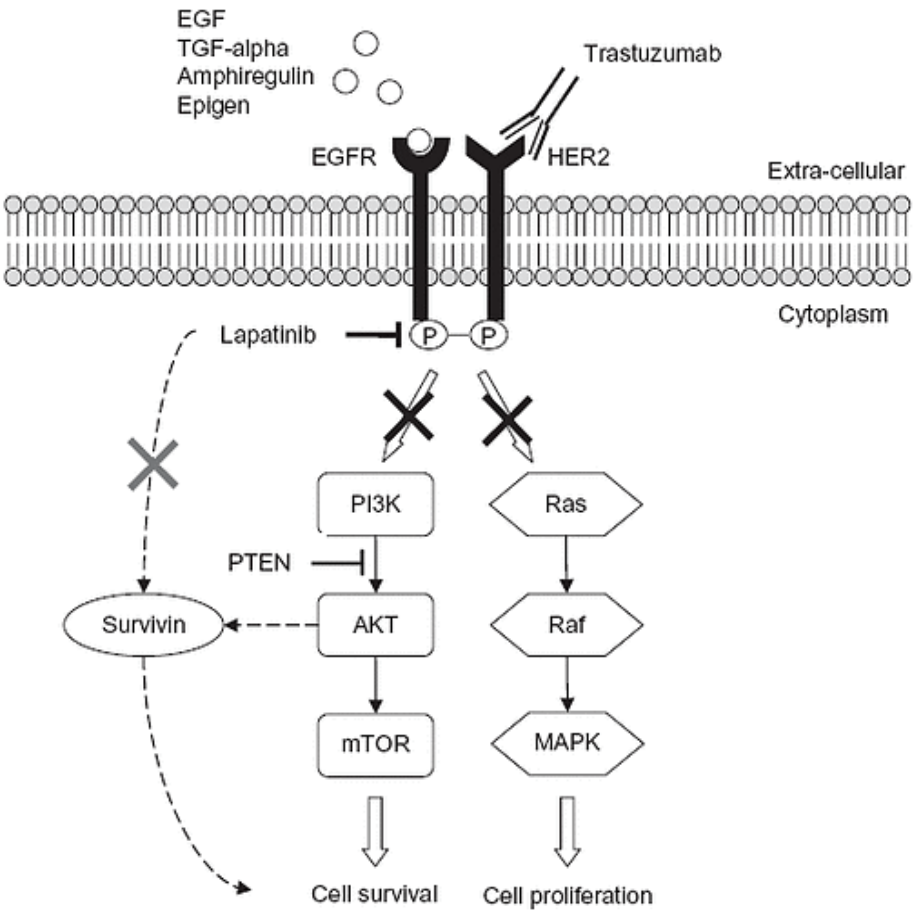


Figura 14: *L'inibizione tirosin – chinasica da parte di Lapatinib.*

3.3.1.2 Studi svolti in merito con rispettive tossicità ed effetti collaterali

Uno dei primi e più importanti tentativi di combinazione terapeutica con Lapatinib è stata l'associazione di Capecitabina. Lo studio Geyer er al. del 2007 [52] è andato a considerare, in pazienti con tumore alla mammella HER2 + in stadio avanzato progredito in seguito all'assunzione di una prima linea o di un adiuvante (Antracicline, Taxani e Trastuzumab), l'efficacia di una terapia a base di Capecitabina + TKI. Durante lo studio le pazienti sono state suddivise in due gruppi: uno in monoterapia con solo Capecitabina ed un altro con Capecitabina + Lapatinib. Gli esiti hanno dimostrato come vi sia effettivamente una superiorità dei risultati nel gruppo con la combinazione:

- la progressione di malattia si è verificata in 49 pazienti nel gruppo con Capecitabina + Lapatinib e 72 in quello con la monoterapia. Il Time To Progression medio è stato di 8.4 mesi vs 4.4 mesi;
- l'ORR è stato del 22% vs 14% (P=0.09).

Al follow-up non vi sono state tossicità degne di nota. Tra gli effetti collaterali di maggior rilievo che si sono individuati vi sono stati quelli di natura epato – biliare, i quali hanno condotto ad un'interruzione della terapia in circa il 13% delle pazienti nel gruppo di studio e nel 12% di quelle nel gruppo di controllo [52] [53].

L'associazione con Lapatinib è stata poi estesa anche a Trastuzumab. Lo studio Blackwell et al. (2012) [54] ha dimostrato come l'impiego di Lapatinib + Trastuzumab aumenti in modo significativo la PFS e l'OS se questi vengono confrontati con la monoterapia a base di Lapatinib, offrendo così una valida alternativa senza dover ricorrere a CT per quelle pazienti con tumore HER2 + metastatico o plurimetastatico già politrattato (HR, 0.74, P=0.026). La terapia di associazione ha presentato una PFS di 11.1 vs 8.1 settimane (P=0,01) ed un OS di 14 vs 9.5 mesi (P=0,026). I dati ottenuti hanno evidenziato un significativo vantaggio in termini di OS medio di 4.5 mesi con la duplice terapia, consolidando l'efficacia del doppio blocco su HER2 in queste pazienti.

Il doppio blocco anti-HER2 con lapatinib + trastuzumab in associazione a chemioterapia è stato inoltre valutato nel setting neoadiuvante. In questo contesto diversi trial clinici di fase II/III hanno consistentemente dimostrato un vantaggio del doppio blocco rispetto al singolo blocco + chemioterapia neoadiuvante in termini di pCR [55] [56] [57] [58] [59]. Inoltre, una meta-analisi dei medesimi trial ha recentemente dimostrato un vantaggio sia in RFS/EFS sia in OS a favore del doppio blocco con lapatinib + trastuzumab (+ chemioterapia neoadiuvante) rispetto al singolo blocco con trastuzumab (+ chemioterapia) [60].

Il grande vantaggio di Lapatinib + Trastuzumab non sta tuttavia nei soli risultati di PFS ed OS (di per sé modesti), ma nella capacità di poter andare a trattare pazienti con prognosi grave per quali la somministrazione di un trattamento chemioterapico esiterebbe con maggior probabilità in un più alto rischio di insorgenza di tossicità ed in una minor tollerabilità al trattamento. [54].

Altra associazione di interesse è stata quella con Letrozolo. Lo studio Johnston et al. (2010) [61] ha valutato l'efficacia della combinazione tra questo e Lapatinib in pazienti con neoplasia avanzata o metastatica con HER2 + ed HR + (con valori prossimi al 100%) in menopausa (età mediana di 60 anni). I risultati al follow – up mediano hanno rivelato una PFS di 8.2 vs 3.0 mentre a tre anni i dati corrispondevano rispettivamente a 11.9 vs 10.8 mesi. Le tossicità osservate sono state anche qui in gran parte lievi (G1) e solo nel 10% delle pazienti si sono osservati casi di diarrea grave (anche G4), Tra le cause che hanno condotto all'interruzione vi sono stati i casi di epatotossicità (8 vs 1 nei due gruppi).

Vi sono stati poi altri studi svolti con oggetto Lapatinib: il trial ALTERNATIVE, il trial ALTTO e neoALTTO. Il primo è andato a studiare l'efficacia della combinazione Lapatinib + Trastuzumab + Letrozolo in pazienti con malattia metastatica HER2 + ed HR + in post – menopausa. Anche qui la doppia inibizione di HER2 si è rivelata efficace (PFS di 11 vs 5.6 mesi, P=0.0063; ORR 31.7% vs 13.7%) ed effetti collaterali lievi. Ciò che si è ricavato da questi studi è stato che la combinazione tra farmaci anti-HER2 e AI costituisca un'ottima scelta per pazienti che non abbiano bisogno o non siano in grado di tollerare la CT, già

pretrattate [62]. Gli studi ALTTO e neoALTTO sono andati invece ad analizzare l'eventuale non inferiorità della combinazione Lapatinib + Trastuzumab in adiuvante e neoadiuvante. Questi dati non sono stati tuttavia soddisfacenti [59] [63].

3.3.2 Tucatinib (Tukysa)

3.3.2.1 Meccanismo d'azione

Anche Tucatinib è un inibitore dell'attività tirosin – chinasica la quale però, a differenza di Lapatinib e Neratinib, possiede una maggior selettività nei confronti di ErbB-2. Una delle prime differenze è proprio la mancanza di molte tossicità tipiche dell'inibizione di altri recettori, in primis HER1 [64].

3.3.2.2 Studi svolti in merito

Lo studio registrativo HER2CLIMB [65] ha preso in considerazione pazienti con tumore alla mammella HER2+ metastatico già pre-trattato con Trastuzumab + Pertuzumab + T-DM1. Ai due gruppi di studio sono stati assegnati il trattamento sperimentale con Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabina e quello di controllo con solo Trastuzumab + Capecitabina. I risultati sono stati valutati sia ad uno che a due anni di distanza:

- ad un anno la PFS era del 33.1% vs 12.3% tra gruppo con Tucatinib e quello di controllo (HR 0.54; P<0.001), con una durata media della stessa pari rispettivamente a 7.8 e 5.6 mesi;
- a due anni l'OS aveva un valore del 44.9% vs 26.6% (HR 0.66; P=0.005), corrispondenti rispettivamente a 21.9 e 17.4 mesi.

Tra le pazienti con metastasi cerebrali, la PFS ad un anno era del 24.9% nel gruppo sperimentale e dello 0% in quello di controllo (HR 0.48; P<0.001), il tempo medio per la progressione è stato di 7.6 e 5.4 mesi rispettivamente. Questo costituisce un grande vantaggio in quanto, a differenza di Trastuzumab che non è in grado di oltrepassare la barriera emato-encefalica, Tucatinib (come anche altri TKI) sembra avere un effetto sul coinvolgimento encefalico della malattia.

3.3.2.3 Tossicità ed effetti collaterali

Il trattamento di combinazione ha comportato effetti collaterali in gran parte delle pazienti, raramente gravi. Le tossicità più frequenti sono state:

- diarrea (81%);
- rialzo degli indici di funzionalità epatica (20%);
- hand-foot syndrome (63%);
- nausea, vomito, astenia.

Da quanto osservato si è dunque concluso che nelle pazienti pretrattate con tumore alla mammella HER2+ metastatico (compresi i casi con metastasi cerebrali) l'aggiunta di

Tucatinib a Trastuzumab e Capecitabina ha condotto ad una migliore PFS e ad una miglior OS. Grazie ai risultati ottenuti da tali studi, questa triplice terapia è stata approvata da FDA ed EMA per casi di malattia avanzata non resecabile o metastatica HER2+ già trattata in precedenza con almeno altre due terapie anti – HER2 [65] [66].

3.4 Pan-inibitori dell'attività tirosin chinasica

3.4.1 Neratinib (Nerlynx)

3.4.1.1 Meccanismo d'azione

Altro TKI diretto contro il dominio legante ATP dei recettori della famiglia ErbB. A ciò si aggiungono due ulteriori meccanismi d'azione del farmaco: la down – regolazione dell'espressione dello stesso HER2 (attraverso ubiquitinazione e degradazione) e il l'inibizione del trasportatore ABC (ATP binding cassette) [67].

3.4.1.2 Studi svolti in merito con rispettive tossicità ed effetti collaterali

Neratinib è stato approvato da FDA nel 2017 all'interno dei protocolli di terapia adiuvante per neoplasia mammaria localizzata HER2 + in chi aveva concluso almeno un anno di terapia con Trastuzumab. Lo studio che ha dimostrato la validità di questa opzione è stato il trial di fase III exteNET, il quale ha coinvolto 2840 pazienti dopo averle assegnate in maniera casuale al gruppo con Neratinib (n=1420) o a quello di controllo (n=1420). In seguito ad un follow-up medio di circa 7 anni si è osservato come il gruppo con il TKI abbia presentato minori eventi di recidiva ed una DFS maggiore (DFS 90.2% vs 87% P=0,0083) [68].

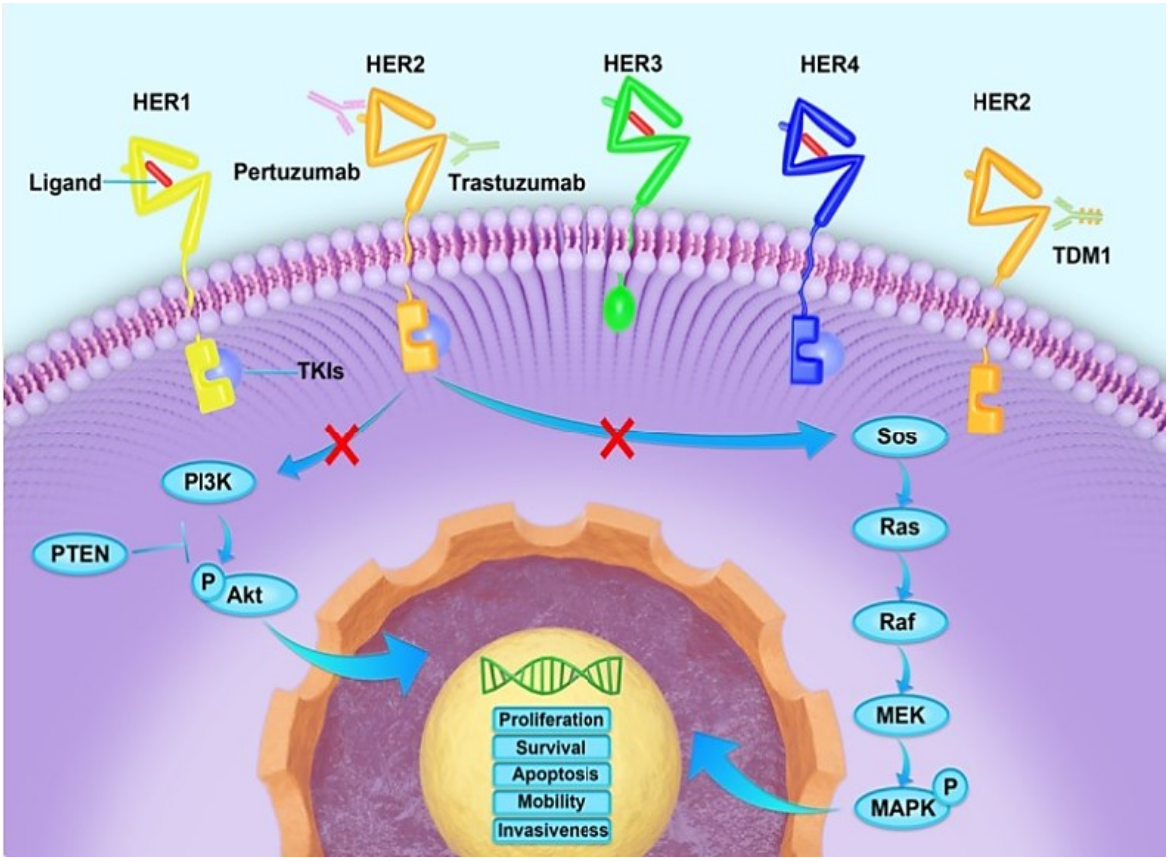


Figura 15: *Vie di segnale che vengono inibite attraverso l'introduzione di un inibitore dell'attività tirosin – chinasica (TKI) come Neratinib.*

In termini di tolleranza, Neratinib presenta un tasso di eventi avversi non molto elevato, sebbene in certi casi possa condurre anche a eventi piuttosto gravi. Tra i più frequenti:

- diarrea, che colpisce un'elevatissima percentuale di pazienti (95%) presentandosi tuttavia spesso in forma lieve (G1). Spesso per prevenirla è richiesta la somministrazione di Loperamide;
- epatotossicità, la quale può anche condurre a sospensione del trattamento se di grado G3 o G4;
- rash cutaneo [69].

Lo studio registrativo di neratinib nel setting metastatico è il trial NALA (2020), con cui si sono confrontati tra loro Neratinib e Lapatinib, in associazione a capecitabina. Le pazienti valutate presentavano tumore HER2 + metastatico già trattato in precedenza con farmaci anti – HER2 in almeno due linee di terapia. PFS, CBR e DoR hanno sempre assunto valori migliori nel gruppo che ha assunto Neratinib [70].
Oltre a quanto quindi riportato nel 2017, basandosi sui precedenti risultati l'FDA ha esteso la validità di Neratinib anche per pazienti con malattia metastatica, se necessario anche già in seconda linea [71].

3.4.2 Pyrotinib (Irene)

3.4.2.1 Meccanismo d'azione

Il meccanismo di Pyrotinib è molto simile a quello di tutti gli altri TKI dal momento che si lega covalentemente ai domini intracellulari di ErbB-1, ErbB-2 ed ErbB-4, bloccando così la loro dimerizzazione ed auto-fosforilazione.

3.4.2.2 Studi svolti in merito

Un importante trial svolto nel 2018 a questo riguardo è stato quello che ha confrontato l'associazione di Capecitabina con due diversi TKI: Pyrotinib e Lapatinib. Questo trial ha condotto all'approvazione del farmaco per pazienti con carcinoma mammario HER2 + in stadio avanzato o metastatico già pretrattate con Antracicline + Taxani e/o Trastuzumab [72].

Studi di fase III sono stati lo studio PHENIX il PHOEBE, anch'essi andati a confrontare in termini di efficacia l'associazione Pyrotinib + Capecitabina vs Lapatinib + Capecitabina per pazienti con malattia HER2 + metastatica. I risultati hanno rivelato anche qui un aumento della PFS per il gruppo con Pyrotinib [73] [74].

3.5 Coniugati farmaco - anticorpo (ADC)

3.5.1 T-DM1 Trastuzumab - emtansine (Kadcyla)

3.5.1.1 Meccanismo d'azione

T-DM1 è un coniugato farmaco - anticorpo che combina in sé l'efficacia di un anticorpo monoclonale (Trastuzumab) con l'aggiunta di un agente alchilante a funzione chemioterapica (DM1=emtansine); le due parti sono legate insieme da un legame covalente tioeterico. Emtansine deriva da una cito-tossina inibente la polimerizzazione dei microtubuli.
Le principali problematiche di questo farmaco sono legate alla ristretta finestra terapeutica, alla quale si ovvia combinandolo con Trastuzumab (il quale va specificamente a colpire ErbB-2) e l'insorgenza di resistenze secondarie.

L'azione antitumorale di T-DM1 si esplica in vari modi, ma i principali sono:

- l'inibizione della via di RAS-MAPK/PI3K-AKT-mTOR;
- l'attivazione della risposta immunitaria mediata da anticorpi (ADCC);
- l'internalizzazione del complesso T-DM1-HER2, cui segue la fusione con i lisosomi nei quali si libera DM1. Questo viene poi condotto al citoplasma dove svolge la sua funzione antimitotica e pro-apoptotica [75] [76].

3.5.1.2 Studi svolti in merito

Diversi sono stati nel tempo gli studi che hanno valutato il profilo di efficacia e sicurezza di T-DM1.

Il più importante è stato lo studio EMILIA [77], grazie al quale il farmaco è stato approvato come seconda linea per le forme HER2 metastatiche che avevano sviluppato progressione di malattia in seguito a Trastuzumab + Taxano o una recidiva precoce dopo trattamento adiuvante. Lo studio EMILIA in particolare ha paragonato tra loro T-DM1 con lo standard terapeutico in seconda linea di allora basato su Lapatinib + Capecitabina, confermando la superiorità del primo per outcome quali PFS, OS e sicurezza.

Oltre che per le sole forme metastatiche, altri studi sono stati:

- il TH3RESA, il quale ne ha osservato l'impiego anche in gruppi di pazienti con malattia localizzata e già sottoposte a terapia sia di prima che di seconda linea. Il trattamento con T-DM1 ha significativamente migliorato l'OS [77][78];
- lo studio MARIANNE, che ha coinvolto pazienti con metastasi di nuovo riscontro e senza essere state precedentemente sottoposte ad alcuna terapia per malattia avanzata. Nel gruppo con T-DM1 la PFS non si è rivelata né superiore né inferiore rispetto a quello di controllo, presentando tuttavia maggiore tollerabilità [79];
- il trial KRISTINE, studio tramite il quale si è andati a valutare l'efficacia della combinazione T-DM1 + Pertuzumab in setting neoadiuvante per quei casi di malattia localizzata e in comparazione con il trattamento standard a base di CT e terapia biologica. I risultati hanno fornito una miglior pCR (44% vs 56%) ma al contempo un tasso di effetti collaterali di grado G3-G4 maggiore (13% vs 64%) [80];
- lo studio KATHERINE, il quale ha confrontato tra loro l'utilizzo in adiuvante di T-DM1 e Trastuzumab per pazienti con malattia residua dopo CT e terapia biologica anti-HER2 a scopo neoadiuvante. La DFS è risultata significativamente maggiore per il gruppo di studio rispetto a quello di controllo (88.3% vs 77% a tre anni, $P<0.001$) [81].

Ad oggi il trattamento con T-DM1 adiuvante è lo standard per le pazienti che non presentano una risposta patologica completa dopo trattamento neoadiuvante.

3.5.1.3 Tossicità ed effetti collaterali

Tra le più frequenti tossicità di T-DM1 vi sono:

- astenia; nausea; vomito;
- tossicità epatica;
- tossicità ematologica (spesso trombocitopenia);
- emorragie;
- tossicità polmonare;
- reazioni infusionali e da ipersensibilità;
- cardio – tossicità (con riduzione della LEFV);
- neurotossicità.

Altro grande problema è quello legato all'insorgenza di farmaco-resistenze, legate in primis alla downregulation del recettore HER2 e all'attivazione costitutiva della pathway PI3K/AKT/mTOR [77] [78].

3.5.2 Trastuzumab - duocarmazine

3.5.2.1 Meccanismo d'azione

Trattasi di un nuovo coniugato farmaco anticorpo diretto contro HER2 e composto da un anticorpo monoclonale legato covalentemente attraverso un linker ad una molecola citotossica contenente duocarmicina. Trastuzumab-duocarmazine ha mostrato un'attività clinica significativa in pazienti HER2+ metastatiche altamente pretrattate e comprendenti anche casi soggetti resistenti a terapia con T-DM1 e/o presentanti tumore HER2-low [82].

3.5.2.2 Evidenze a supporto

Sulla scorta dei risultati del TULIP trial, studio di fase III presentato al congresso ESMO 2021, il confronto tra Trastuzumab duocarmazine con CT a scelta del curante per pazienti con tumore alla mammella HER2+ in stadio avanzato/metastatico ha fornito valori di PFS ed OS rivelatisi migliori per il farmaco coniugato. Per quanto riguarda la PFS, i valori sono stati di 7.0 vs 4.9 mesi (HR 0.64, P=0.002), mentre per l'OS media di 20.4 vs 16.3 mesi (HR 0.83, P=0.153). Sebbene poi l'ORR non abbia evidenziato differenze significative tra i due gruppi (27.8% vs 29.5%), il tasso di beneficio clinico si è rivelato più elevato nel gruppo con Trastuzumab duocarmazine (38.5% vs 32.2%). Il profilo di sicurezza si è rivelato nel complesso tollerabile [83].

3.5.3 Trastuzumab – deruxtecan (Enhertu)

3.5.3.1 Meccanismo d'azione

Trastuzumab-deruxtecan è un coniugato farmaco – anticorpo (ADC, antibody-drug conjugate), di nuova generazione, ovverosia una molecola costituita da un anticorpo monoclonale ricombinante legato covalentemente a un principio attivo citotossico per tramite di un linker sintetico. Gli ADC, come visto per T-DM1, combinano in sé il grande vantaggio della selettività d'azione propria degli anticorpi nel legarsi a specifici epitopi alla capacità citotossica del farmaco chemioterapico, il linker è invece fondamentale per garantire il mantenimento della stabilità all'interno della struttura molecolare. Nel momento in cui l'anticorpo lega lo specifico antigene sulla superficie della cellula, l'ADC viene internalizzato e il principio citotossico rilasciato a livello intracellulare, dove poi agisce. Attraverso l'impiego di linker clivabili, l'ADC può inoltre essere disegnato in modo tale da promuovere il rilascio del farmaco dalla cellula target allo spazio extracellulare, inducendo così danno persino alle cellule vicine, anche qualora queste siano prive dell'antigene target sulla loro superficie (questo processo prende il nome di meccanismo bystander e può in realtà avvenire anche prima dell'internalizzazione dell'agente citotossico).

Da un punto di vista molecolare, T-DXd è composto da Trastuzumab (mAb), un linker peptidico maleimidico glicin-glicin-fenilalanin-glicina (GGFG) enzimaticamente clivabile ed un inibitore della topoisomerasi I. Gli inibitori della topoisomerasi I sono in grado di indurre danni al doppio filamento di DNA e a portare in ultimo all'apoptosi: in T-DXd questo ruolo è svolto da Deruxtecan (DXd), un derivato dell'exatecan. Ogni molecola di Trastuzumab è legata a 8 molecole di DXd e questo fa assumere al farmaco un DAR (Drug to Antibody Ratio) di 8 (a differenza di T-DM1 che invece possiede un DAR di 3-4).

Una volta legato HER2 sulla superficie cellulare, l'ADC viene internalizzato ed il linker peptidico clivato da enzimi lisosomiali quali le catepsine B ed L (i cui livelli di espressione sono particolarmente elevati nelle cellule tumorali). Trastuzumab – deruxtecan possiede inoltre un potente effetto bystander a causa dell'elevata permeabilità di membrana di DXd, potendo così andare ad agire anche su cellule adiacenti a quelle presentanti ErbB-2 [84] [85].

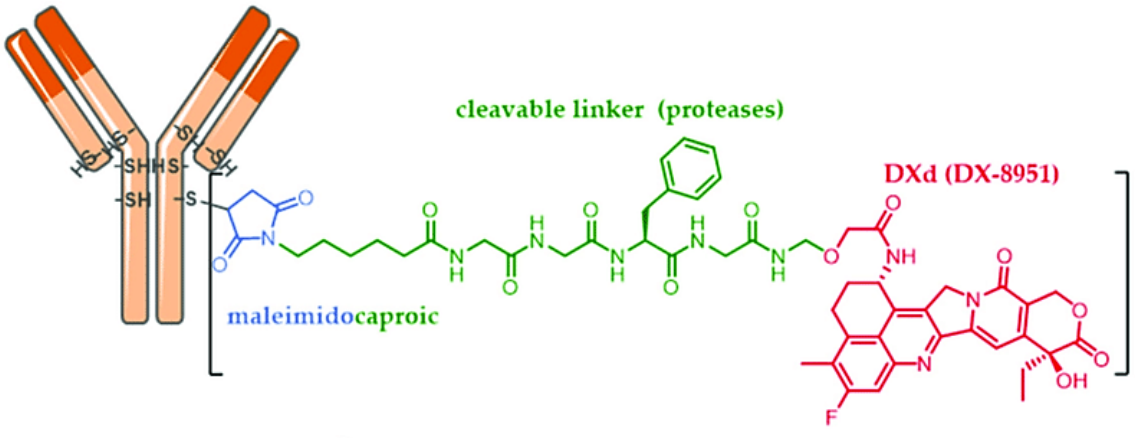


Figura 16: *Le componenti molecolari del coniugato farmaco – anticorpo Trastuzumab-deruxtecan.*

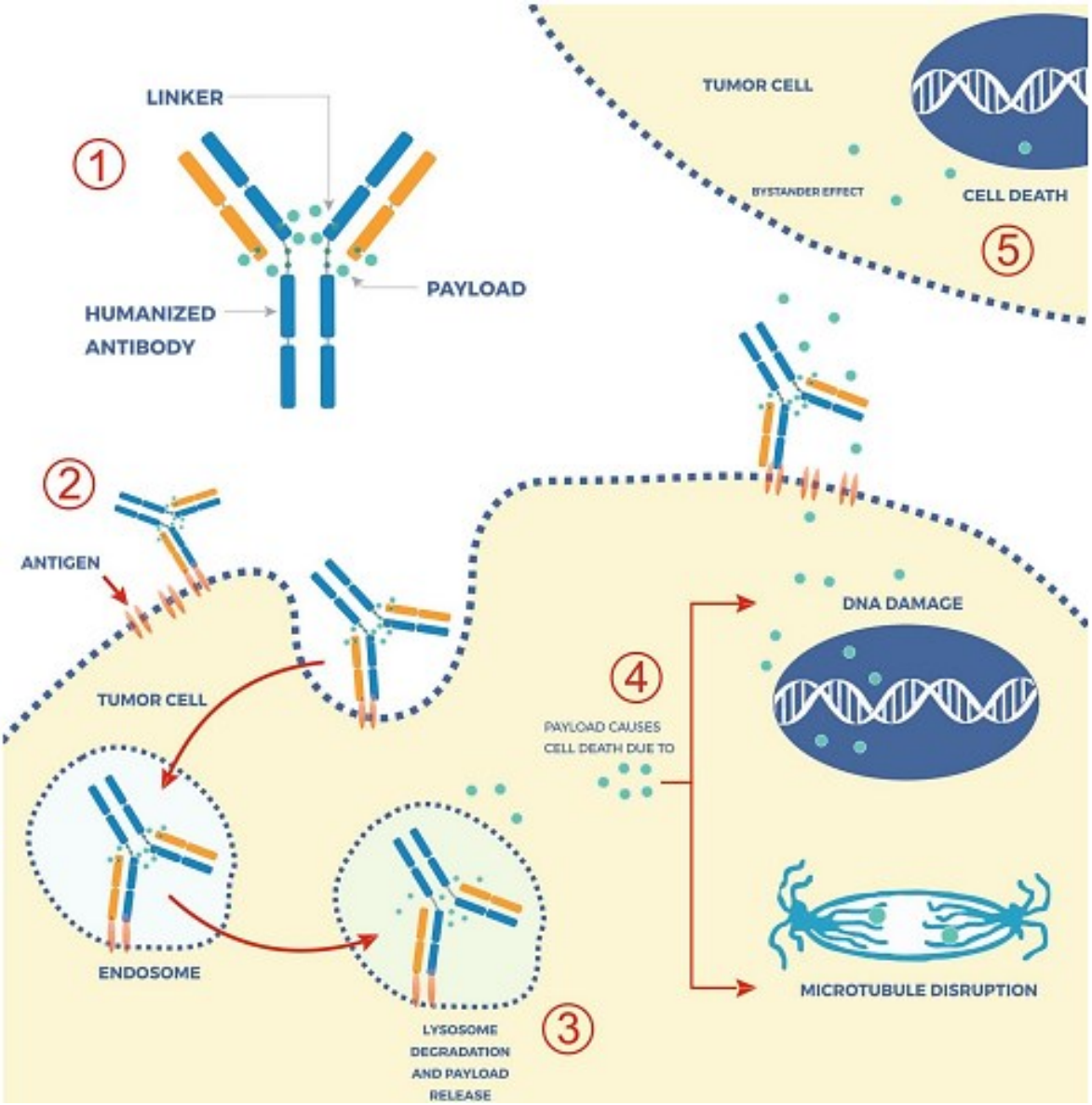


Figura 17: *Il meccanismo d'azione specifico di Trastuzumab-deruxtecan.*

La capacità del farmaco di poter agire anche nei confronti di una neoplasia con scarsa espressione del recettore HER2 è molto probabilmente dovuta alla grande permeabilità di membrana propria di Deruxtecan, la cui azione citotossica sarebbe capace di raggiungere per effetto bystander anche quelle cellule prive di ErbB-2 poste in prossimità di altre che invece lo esprimono. Sono stati pertanto svolti più studi a riguardo, tra cui il trial clinico di fase Ib in aperto non randomizzato Modi et al., con il quale si è andati ad investigare l'efficacia di T-DXd in 54 pazienti con tumore avanzato HER2-low. I risultati osservati hanno evidenziato delle risposte parziali ed un tasso obiettivo di risposta pari al 37%, con una durata media di risposta di 10.4 mesi; l'ORR è stato invece del 37% (IC 95%, 24.3% - 51.3%). I risultati di questo studio mostrano dunque il potenziale valore di T-DXd in popolazioni di pazienti HER2-low con scarsa prognosi e poche opzioni di trattamento a disposizione [85]. Questo tipo di evidenza è in ogni caso al momento oggetto di approfondimento all'interno di trial di fase 2 e 3. A questo riguardo Daiichi Sankyo e Roche stanno al momento collaborando per sviluppare un test diagnostico in grado di

individuare quelle neoplasie con bassa espressione del recettore usando l'assay VENTANA HER2.

3.5.3.2 Studi svolti in merito con rispettive tossicità ed effetti collaterali

Trastuzumab-deruxtecan ha avuto a suo supporto tutta una serie di studi ad hoc che lo hanno reso uno tra i più importanti farmaci anti-HER2 di recente sviluppo: gli studi DESTINY-Breast. Questi sono andati a valutare (o lo stanno ancora facendo) le diverse caratteristiche e risvolti clinici dell'impiego dell'ADC in diverse tipologie di tumori (non solo della mammella) esperimenti il recettore ErbB-2 (come ad esempio quelli a livello gastrico e polmonare). I diversi studi DESTINY-Breast svolti sono:

- DESTINY-Breast01 [85]: uno studio di fase II che ha preso in considerazione un totale di 184 pazienti con malattia metastatica o non resecabile, le quali avevano precedentemente ricevuto una media di sei diversi trattamenti (tra cui T-DM1) ed a cui è stata somministrata inizialmente una dose di Trastuzumab – deruxtecan pari a 5.4 mg/kg di peso corporeo ogni tre settimane. Si è trattato di un trial a singolo gruppo diviso in due parti:
  - la Parte I di dose – finding aveva lo scopo di apprendere quale fosse l'effettivo comportamento della molecola nell'organismo in termini farmacodinamici e di selezionare la più adeguata dose da somministrare alle pazienti nella fase successiva;
  - la Parte II di dose - expansion ha invece visto le 184 pazienti ricevere il farmaco alla dose individuata in precedenza cosa che, come poi si spiegherà più approfonditamente, ha effettivamente condotto ad una significativa riduzione della crescita tumorale.

  Gli endpoint principali che si sono studiati sono stati: l'ORR, DCR, DoR, CBR, PFS, OS, PK e il profilo di sicurezza. All'analisi intention to treat i risultati rilevati sono stati:
  - una risposta alla terapia in 112 pazienti (60.9%; IC 95%, 53.4 – 68.0);
  - un OS di 29.1 mesi (IC 95%, 24.6 – 36.1 mesi);
  - una DoR di 18.2 mesi (IC 95%, 15.0 mesi - NE);
  - una durata media al follow up di 11.1 mesi (IC 95%, 0.7 – 19.9);
  - una durata media di risposta al trattamento di 14.8 mesi (IC 95%, 13.8 – 16.9);
  - una durata media della PFS di 19.4 mesi (prima di un aggravamento della malattia) [85].

Intent-to-treat analysis	August 2019 DCO T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	June 2020 DCO T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	March 2021 DCO T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)
Median duration of follow up (range), months	11.1 (0.7-19.9)	20.5 (0.7-31.4)	26.5 (0.7-39.1)
Patients remaining on treatment, n (%)	79 (42.9)	37 (20.1)	28 (15.2)
Confirmed ORR by ICR, n (%) 95% CI	112 (60.9) 53.4-68.0	113[a] (61.4) 54.0-68.5	114 (62.0) 54.5-69.0
CR	11 (6.0)	12 (6.5)	13 (7.1)
PR	101 (54.9)	101 (54.9)	101 (54.9)
SD	67 (36.4)	66 (35.9)	65 (35.3)
PD	3 (1.6)	3 (1.6)	3 (1.6)
Not evaluable	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
Median DOR (95% CI), months	14.8 (13.8-16.9)	20.8[a] (15.0-NE)	18.2 (15.0-NE)
Median time to response (95% CI), months		1.6 (1.4-2.7)	
Median PFS (95% CI), months	16.4 (12.7-NE)	19.4 (14.1-NE)	19.4 (14.1-25.0)

Figura 18: *Sommario del profilo di efficacia di T-DXd secondo quanto ricavato all'analisi ad interim dello studio DESTINY-Breast01.*

Durante lo studio, 183 delle 184 pazienti selezionate (99.5%) hanno manifestato almeno un effetto collaterale a causa del trattamento, che nel 57.1% delle pazienti si è verificato con un grado di tossicità ≥ 3, per un totale di 42 casi (22.8% delle pazienti). I principali sono stati:

- Polmonite interstiziale acuta, la quale è risultata essere la tossicità più grave e con maggior rischio di decesso associato. Il tempo medio di insorgenza della tossicità polmonare è stato di 4.1 mesi e nel 2.6% dei casi ha condotto a morte delle pazienti. A causa delle rilevanti implicazioni correlate al manifestarsi di ILD (Interstitial Lung Disease) è stato particolarmente importante porre attenzione al monitoraggio delle pazienti e al manifestarsi sin da subito di una sintomatologia di natura polmonare [86];

Interstitial Lung Disease, n (%)*	August 2019 DCO T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	June 2020 DCO T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	March 2021 DCO T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)
Grade 1	5 (2.7)	6 (3.3)	7 (3.8)
Grade 2	15 (8.2)	16 (8.7)	16 (8.7)
Grade 3	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	4 (2.2)	5 (2.7)	5 (2.7)
Any grade/total	**25 (13.6)**	**28 (15.2)**	**29 (15.8)**

Figura 19: *Numero di pazienti e rispettive percentuali che, a diversi intervalli di tempo di distanza, hanno presentato ILD (stratificate per grado di gravità).*

- Mielosoppressione, di grado G3 o G4 in più del 5% dei casi, con:
  - neutropenia (20.7% delle pazienti) e 3 pazienti (1.6%) che hanno presentato neutropenia febbrile;
  - anemia (8.7%);
  - leucopenia (6.5%);
  - piastrinopenia;
- Nausea (7.6%);
- Astenia (6%).

Tra gli altri si ricordano:

- Vomito;

- Alopecia;
- Diarrea.

Gli effetti avversi hanno portato ad un'interruzione della dose in 65 pazienti (35.3%) e ad una riduzione della stessa in 43 (23.4%), 28 pazienti (152%) hanno invece discontinuato la terapia. Quanto analizzato durante il lavoro ha confermato le osservazioni del precedente studio di fase I (DS8201-A-J101), il quale aveva evidenziato una risposta al farmaco nel 59.5% per una similare popolazione di pazienti.

Le conclusioni dello studio sono pertanto state che Trastuzumab – deruxtecan possiede un'attività antitumorale efficace e durevole in pazienti con tumore alla mammella HER2 + metastatico già trattato in precedenza con diverse linee di terapia (incluso T-DM1), oltre ad essere provvisto, nonostante alcuni effetti avversi di possibile grave entità, di una buona tollerabilità [85] [87].

- il DESTINY-Breast03 [88]: uno studio di fase III che sulla scorta dei risultati dello studio DESTINY-Breast01 è andato a confrontare l'efficacia di T-DXd con quella di T-DM1 in ben 524 pazienti con tumore alla mammella metastatico HER2+ già trattato in precedenza.

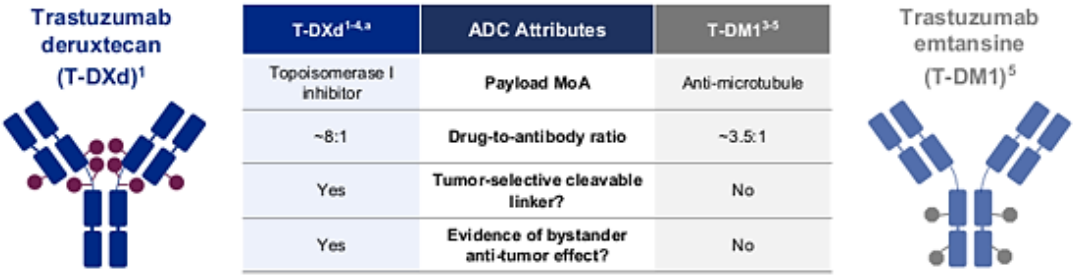


Figura 20: *Differenza principali tra i due ADCs: T-DXd e T-DM1.*

Sono state incluse paziente con malattia metastatica o non resecabile trattata in precedenza con Trastuzumab + Taxano in setting avanzato/metastatico e con metastasi cerebrali trattate e stabili clinicamente. I fattori di stratificazione sono stati lo status recettoriale ormonale, l'eventuale trattamento con Pertuzumab e l'eventuale storia di malattia viscerale. Il rapporto tra il gruppo di studio e quello di controllo è stato di 1:1, con 261 pazienti in quello a cui si è somministrato T-DXd (5.4mg/kg) e 263 in quello con T-DM1 (3.6 mg/kg). Le linee di terapia precedenti a cui erano state sottoposte le pazienti spaziavano da un minimo di 0 ad un massimo di 5 per entrambi i gruppi, con Trastuzumab e Pertuzumab i principali farmaci coinvolti. L'endpoint principale è stata la PFS, quelli secondari l'ORR, la DoR e il profilo di sicurezza. Il tempo medio di follow-up nel gruppo di studio è stato di 16.2 mesi, 15.3 in quello di controllo.

La percentuale di pazienti ancora vive e senza progressione di malattia, a distanza di 12 mesi, era del 75.8% (IC 95%, 69.8 – 80.7) nel gruppo con T-DXd e del 34.1% (IC 95%, 27.7 – 40.5) in quello con T-DM1 (hazard ratio per progressione o decesso per qualsiasi causa, 0.28; 95% CI, 0.22 - 0.37; P<0.001). La percentuale di pazienti ancora vive a 12 mesi era del 94.1% (IC 95%, 90.3 – 96.4) per T-DXd e dell'85.9% (IC 95%, 80.9 – 89.7) per T-DM1 (hazard ratio per decesso 0.55; 95% CI, 0.36 - 0.86). L'ORR, intesa sia come risposta completa che parziale, si è verificata invece nel 79.7% (IC 95%, 74.3 – 84.4) dei casi che hanno assunto T-DXd e nel 34.2% (IC 95%, 28.5 – 40.3) dei casi riceventi T-DM1. L'OS ha invece evidenziato, a distanza di 12 mesi, un valore del 94.1% (IC 95%, 90.3 – 96.4) nel gruppo con T-DXd e dell'85.9% (IC 95%, 80.9 – 89.7) in quello con T-DM1.

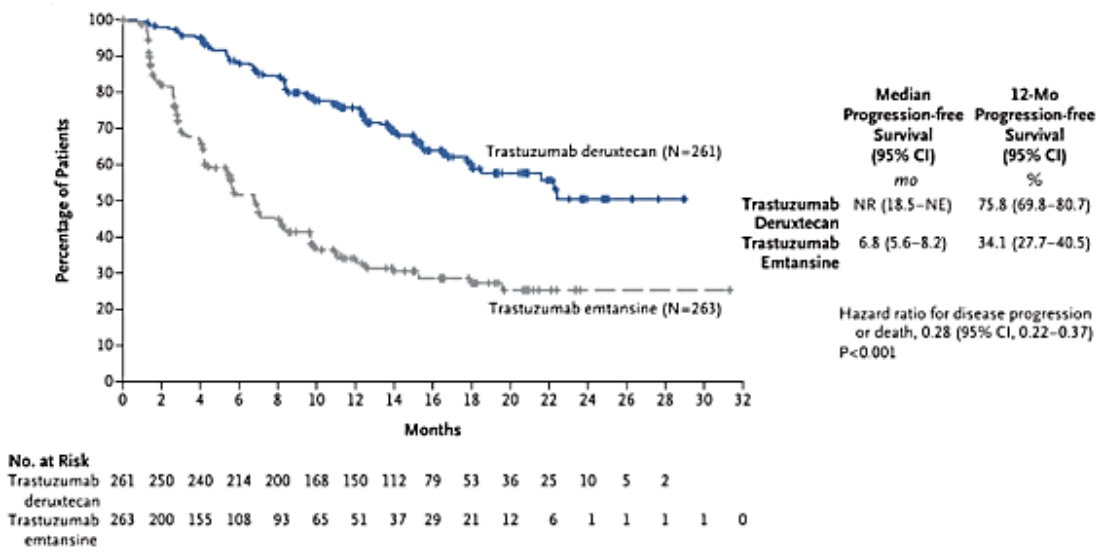


Figura 21: *PFS studio DESTINY-Breast03.*

La durata media del trattamento è stata di 14.3 mesi (0.7 – 29.8) per T-DXd e di 6.9 mesi (0.7 – 25.1) per T-DM1. Il tasso di eventi avversi correlati al farmaco per qualsiasi grado era del 98.1% con T-DXd e dell'86.6% con T-DM1, mentre l'incidenza di eventi avversi di grado G3 o G4 era rispettivamente del 45.1% e del 39.8%. A differenza del gruppo che ha assunto T-DM1 (in cui il principale effetto avverso è stata la trombocitopenia, verificatasi nel 2.7% delle pazienti), i casi di ILD rimangono una delle principali problematiche dell'impiego di Trastuzumab – deruxtecan, essendosi verificati nel 10.5% delle pazienti che lo hanno assunto (contro il solo 1.9% di quelle nel gruppo con Trastuzumab – emtansine). Nessuno di questi eventi si è in ogni caso presentato con grado 4 o 5. I più frequenti effetti avversi associati invece con la riduzione della dose sono stati la nausea (6.2%) e la neutropenia (3.5%) per T-DXd, piastrinopenia (4.2%) ed ipertransaminasemia (2.7%) per T-DM1. Un altro effetto avverso che si è valutato è stata la riduzione della frazione di eiezione, la quale tuttavia non si è mai presentata in maniera sintomatica nel braccio con T-DXd (ed in ogni caso non sono stati identificati casi di scompenso cardiaco).

Le conclusioni dello studio sono state che nelle pazienti con tumore alla mammella HER2 + metastatico precedentemente trattato con Trastuzumab + Taxano il rischio di progressione di malattia o di decesso era più basso tra coloro che hanno ricevuto T-DXd rispetto al gruppo con T-DM1, la PFS era migliore nel gruppo trattato con T-DXd, l'andamento dell'OS presentava un profilo incoraggiante all'analisi ad interim (94.1% vs 85.9%) ed il profilo di sicurezza era comparabile nei due gruppi di studio (tassi simili di TEAE per entrambi i farmaci e nessun caso di ILD di grado 4 o 5 per entrambi i gruppi). Questi dati supportano la possibilità dell'utilizzo di Trastuzumab – deruxtecan in seconda linea per tumori HER2+ metastatici [88].

- DESTINY-Breast04 [89]: studio di fase III multicentrico, in aperto, randomizzato in cui è stato confrontato l'utilizzo di T-DXd con un trattamento di controllo a scelta del curante in pazienti con tumore non resecabile e/o metastatico HER2-low, definito come IHC2+/ISH- o IHC1+ e ISH- o non valutabile e con HR positivi o negativi. Le pazienti arruolate sono state 557 e sono state stratificate in base allo status di HER2, dei recettori ormonali e del numero di precedenti linee di chemioterapia. I principali endpoint valutati sono stati PFS, OS ed ORR ed in tutti i casi questi hanno dimostrato la validità di T-DXd rispetto alla terapia di controllo. Il profilo di sicurezza non ha rivelato grandi differenze rispetto a quanto già noto. Alla luce di tali dati Trastuzumab – deruxtecan potrebbe così diventare una potenziale linea di terapia per quella popolazione di pazienti con neoplasia metastatica a recettori ormonali positiva e con bassa espressione di HER2 non ancora sottoposta a CT, già sottoposta a precedenti linee di CT o che ha fallito la terapia ormonale ed esaurito le rimanenti alternative terapeutiche [89].

Gli studi DESTINY-Breast ancora in corso sono riportati in Tabella II [90].

Tabella II: *Studi DESTINY-Breast ancora in corso.*

Nome dello studio	Popolazione inclusa (pazienti)	Presunta data di conclusione dello studio
DESTINY-Breast02	600	Settembre 2024
DESTINY-Breast04	557	Gennaio 2023
DESTINY-Breast05	1600	Settembre 2027
DESTINY-Breast06	850	Ottobre 2025
DESTINY-Breast07	450	Aprile 2025
DESTINY-Breast08	182	Agosto 2023
DESTINY-Breast09	1134	Dicembre 2029
DESTINY-Breast11	624	Giugno 2026
DESTINY-Breast12	500	Gennaio 2024

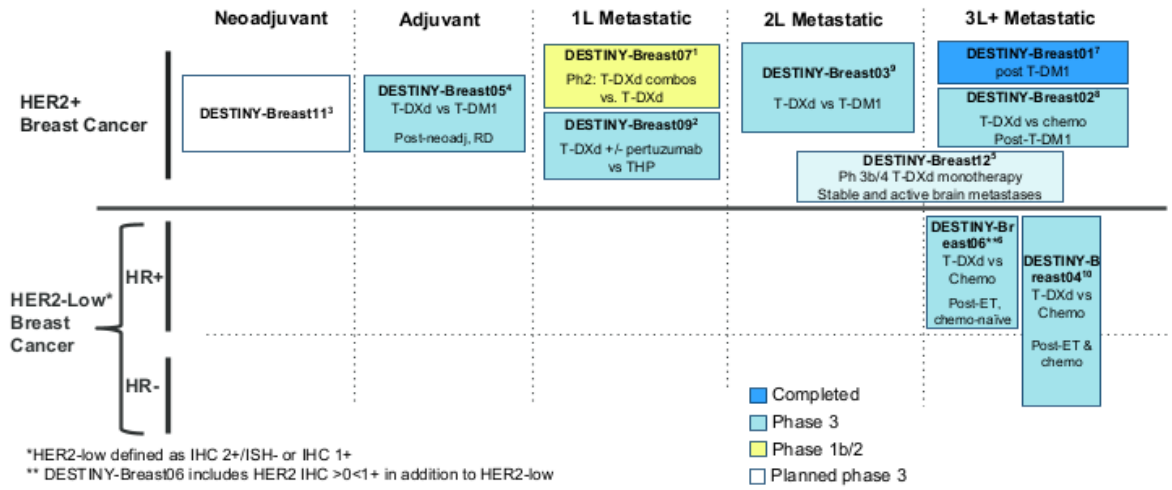


Figura 22: *Principali studi DESTINY-Breast su T-DXd eseguiti nei diversi assetti di malattia.*

Dal momento che HER2 non viene espresso solamente sulla superficie delle cellule di tumore alla mammella ma può presentarsi anche in altre patologie neoplastiche alcuni trials sono andati ad analizzare l'efficacia di T-DXd anche in altre forme di carcinoma, sia in monoterapia che in associazione con altri agenti terapeutici, in primi quelli di natura immunoterapica (pembrolizumab e nivolumab). Tra i principali che sono stati (e sono tuttora) oggetto di studio si ricordano il carcinoma:

- gastrico;
- polmonare non a piccole cellule;
- del colon - retto;
- uroteliale;
- uterino [89] [91].

3.5.3.3 Riflessioni sul futuro ruolo di Trastuzumab – deruxtecan

Grazie ai risultati dello studio DESTINY – Breast01, Trastuzumab – deruxtecan ha ottenuto da EMA l'approvazione condizionata in UE come agente singolo per pazienti adulte con BC HER2 + non resecabile o metastatico aventi già ricevuto due o più regimi fondati sull'impiego di agenti anti recettore ErbB – 2; T-DXd rappresenta dunque, ad oggi, un promettente agente terapeutico contro quei tumori solidi che esprimono il recettore HER2. A seguito dello studio DESTINY-Breast03 l'FDA ha pertanto accelerato il processo di approvazione del farmaco per quei casi di tumore alla mammella HER2 + già trattati in passato con almeno due linee di trattamento anti – HER2.

Inoltre esso è correntemente oggetto di analisi all'interno di diversi trial clinici di fase I, II e III, sia in monoterapia che in combinazione con altri agenti anti – tumorali, tra cui quelli di natura immunologica (immunoterapia, come NCT03523572 e NCT04042701, o con PARP – inhibitors, come NCT04585958). I dati disponibili suggeriscono in sostanza come

questo coniugato farmaco – anticorpo sia destinato ad assumere, col tempo, un rilevante ruolo nell'ambito del trattamento di pazienti con carcinoma alla mammella.

In Italia, a partire da Marzo 2021 è attivo un programma nominale ad uso compassionevole per pazienti con carcinoma mammario HER2+ in stadio IV già pre-trattate con almeno due linee di terapia e che in questo modo accedono alla somministrazione di T-DXd in attesa di autorizzazione formale da parte di AIFA. Per consentire alle pazienti con una necessità medica insoddisfatta di avere diritto al farmaco è stato infatti avviato un Named Patient Program (NPP, in questo caso DS8201-0002- EAP-MA) che sebbene abbia come scopo primario proprio l'accesso al trattamento, ha al momento come obiettivo di sempre più crescente importanza l'acquisizione di RWD (Real World Data) e la creazione delle relative evidenze nella normale pratica clinica (RWE) [92]. Un programma di sviluppo comprensivo fondato su T-DXd è poi attualmente in corso a livello globale con lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di T-DXd in monoterapia per diverse tipologie di tumori, anche in combinazione con altri trattamenti antitumorali.

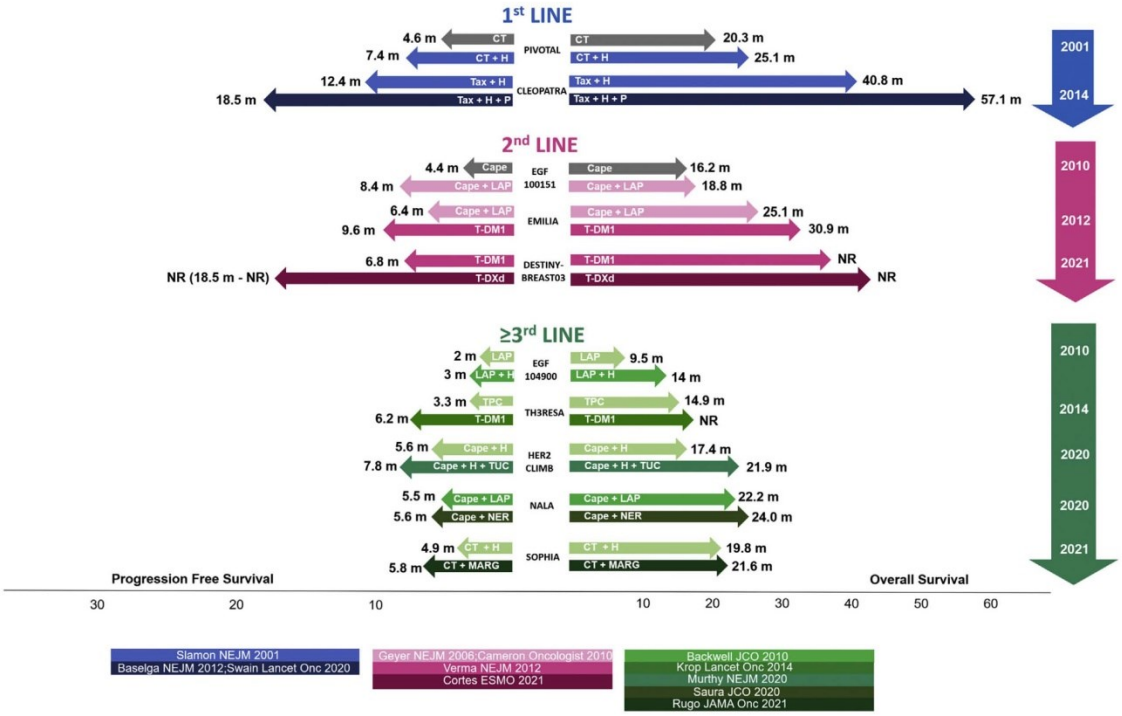
In conclusione, si può affermare come lo sviluppo di agenti farmacologici anti – HER2 sia stato uno dei più importanti passi in avanti nella gestione della terapia per i tumori alla mammella, dato che ha garantito un significativo miglioramento in tutti gli outcome legati alla sopravvivenza.

In questo contesto, l'introduzione degli ADC anti-HER2 ha permesso di trasformare in parte l'approccio nei confronti della malattia e a fornire una nuova spinta allo studio degli agenti coniugati farmaco – anticorpo. Date le vantaggiose proprietà farmaceutiche, gli ADCs anti – HER2 di nuova generazione hanno la potenzialità di essere efficaci anche al di là dei tumori HER2 +, visti i risultati ottenuti anche in presenza di bassa espressione di ErbB-2, di mutazioni a suo carico o per tumori diversi da quello alla mammella, aprendo così un ampio spettro di nuove possibili applicazioni cliniche.

Le attuali sfide a riguardo sono legate al miglioramento delle specificità di bersaglio, all'ottimizzazione del profilo di tossicità e all'identificazione di biomarker specifici ai fini di una più precisa selezione delle pazienti. Visto quindi il grande potenziale di risposta terapeutica anche in pazienti già pesantemente pretrattate, vi è al momento grande speranza che questi agenti farmacologici possano a breve essere incorporati in linee di trattamento sempre più precoci. Le rimanenti questioni aperte legate invece al meccanismo d'azione e agli specifici meccanismi di danno d'organo sono ancora da comprendere a fondo e sarà cruciale nei prossimi anni approfondirle meglio ai fini di una più sicura estensione dei trattamenti ad un gruppo sempre più ampio di pazienti [93].

4. Algoritmo terapeutico del tumore alla mammella metastatico HER2 +

Le attuali linee guida nazionali e internazionali raccomandano per questa tipologia di tumori l'utilizzo di farmaci aventi come bersaglio il recettore HER2, in associazione o meno al trattamento chemioterapico o alla terapia endocrina [1] [94] [95]. La Figura 23 riassume i dati di efficacia dei trattamenti anti-HER2 ad oggi disponibili per le diverse linee di terapia del tumore alla mammella HER2+ metastatico derivate dai principali studi clinici [96].



Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) results from major randomized clinical trials testing anti-HER2 strategies according to treatment line.

HER2, human epidermal growth factor receptor 2; CT, chemotherapy; H, trastuzumab; P, pertuzumab; Tax, taxane; Cape, capecitabine; LAP, lapatinib; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician choice; TUC, tucatinib; NER, neratinib; MARG, margetuximab; NR, not reached; m, months.

Figura 23: *Dati di efficacia dei trattamenti anti-HER2 ad oggi disponibili per le diverse linee di terapia del tumore alla mammella HER2+ metastatico.*

La I° linea è stata definita nel contesto dello studio CLEOPATRA e prevede la somministrazione di Trastuzumab + Pertuzumab + Taxano (come Docetaxel) [41] [42].

La II° linea ha previsto tradizionalmente la somministrazione di T-DM1 (approvato in seguito a studi come l'EMILIA [77] e il TH3RESA [78]. È inoltre indicato come prima linea successivamente a recidiva avvenuta durante somministrazione di Trastuzumab o entro sei mesi dalla conclusione in adiuvante dello stesso. Il ruolo di T-DM1 come standard di terapia in seconda linea è stato tuttavia messo recentemente in discussione dai risultati dello studio DESTINY-Breast03, che hanno portato FDA ad approvare tale agente come nuovo standard di trattamento di seconda linea. L'indicazione di trastuzumab deruxtecan in seconda linea per malattia metastatica è attualmente in corso di valutazione da parte di EMA. In attesa della rimborsabilità del T-DXd, al momento il T-DM1 è ancora

raccomandato a partire dalla seconda linea di terapia per coloro che hanno sviluppato una progressione di malattia.

La III° linea di terapia deve fondarsi sul perseguimento dell'inibizione di HER2, personalizzando il più possibile il trattamento in base all'efficacia dimostrata dai diversi principi attivi nei vari trial clinici. Le opzioni più frequenti al momento a disposizione sono i TKI Tucatinib e Lapatinib (spesso in associazione con Capecitabina) e l'ADC Trastuzumab-deruxtecan. T-DXd è tuttavia destinato a diventare nel prossimo futuro la terapia standard di seconda linea per pazienti con metastasi e tumore HER2+; questo fatto collocherebbe la combinazione Tucatinib+Trastuzumab+Capecitabina in terza linea. Va però fatta una distinzione tra pazienti presentanti metastasi encefaliche stabili o attive, per le quali Tucatinib possiede ancora maggior indicazione. Sebbene in recenti analisi T-DXd appaia fornire buoni risultati anche in presenza di metastasi attive, sono necessari ulteriori studi.

Per linee di trattamento successive alla terza, vista la grande varietà di situazioni cliniche che caratterizza le pazienti giunte a questo punto e l'assenza di studi con risultati adeguati, non si è quasi mai in grado di definire in maniera univoca le più appropriate scelte terapeutiche da intraprendere. Spesso si tratta di una terapia fondata sull'associazione di un farmaco biologico + chemioterapico. Lo studio SOPHIA [48] supporta l'impiego Margetuximab (in combinazione con Trastuzumab+CT), lo studio NALA [70] il Neratinib e lo studio PHOEBE [74] il Pyrotinib. Anche l'impiego di Trastuzumab-duocarmazine è supportato da evidenze sperimentali, come dimostrato dallo studio TULIP [83]. E' fondamentale in questi casi tenere conto delle principali tossicità dei principi attivi che si somministrano, delle preferenze della paziente e dalla disponibilità stessa del farmaco. [97] [98] [99].

Un altro fattore da tenere in considerazione è quello dello stato recettoriale ormonale. Qualora questo sia positivo e le percentuali di espressione di ER e PR tali da giustificare la somministrazione di una terapia anti – HR, l'associazione di farmaci anti – HER2 con terapia endocrina può costituire una valida alternativa alla combinazione anti – HER2 + CT, soprattutto in termini di tossicità (studi PERTAIN [100], ALTERNATIVE [62], monarcHER [101]).

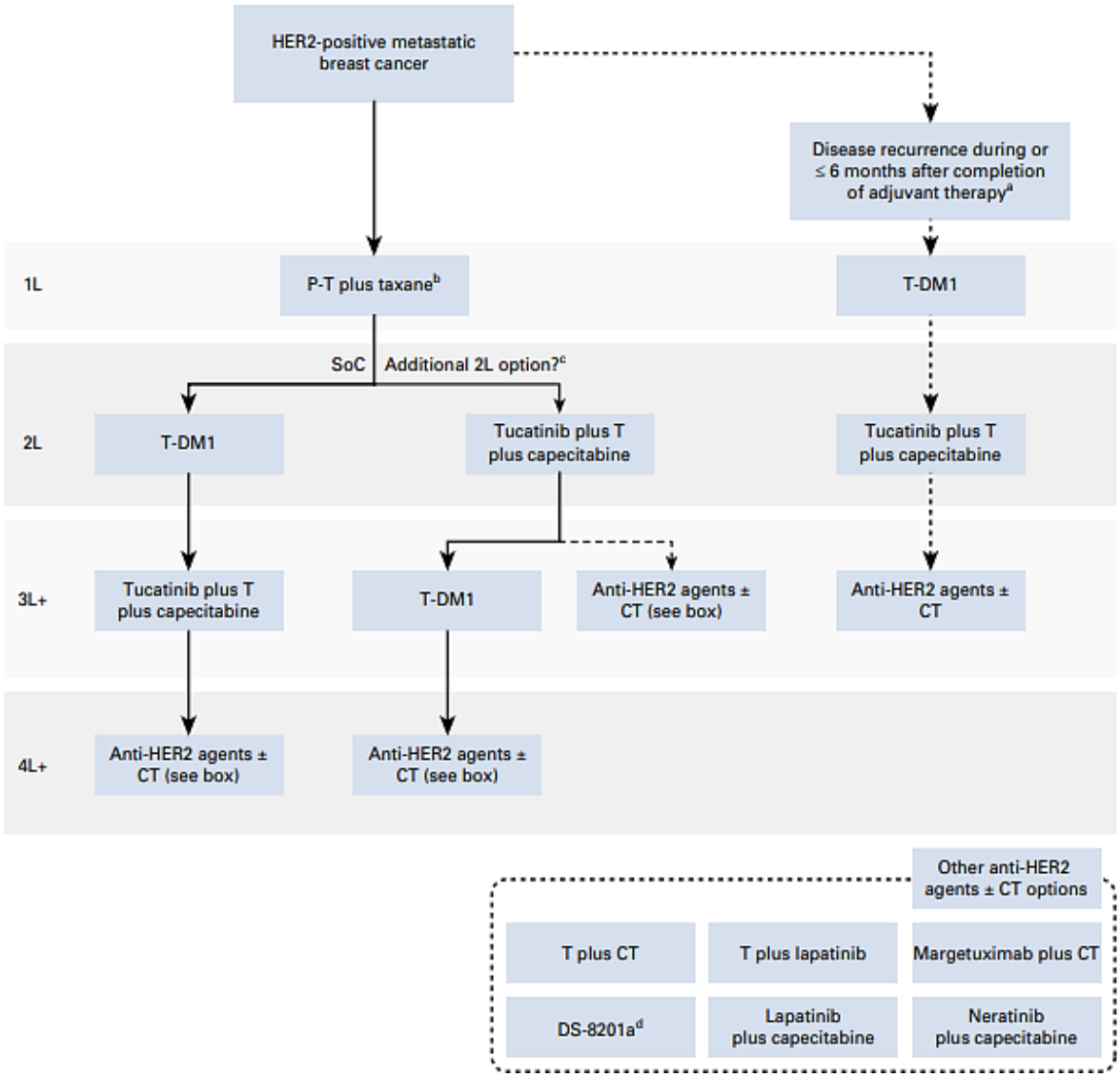


Figura 24: *Algoritmo di trattamento per le pazienti con tumore alla mammella HER2 + metastatico [102].*

4.1 Tumore della mammella HER2 + e metastasi cerebrali

Una delle più frequenti sedi di metastasi associate a neoplasie della mammella HER2 + è il SNC, condizione che presenta tuttora un impatto fortemente significativo in termini negativi su sopravvivenza e qualità di vita, oltre alle correlate difficoltà di sviluppo di un'efficace terapia sistemica in grado di poterle prevenire e trattare efficacemente. Circa il 30-50% di tutte le pazienti con metastasi da carcinoma alla mammella sviluppa invasione a livello del SNC [103]. Le ragioni di questo sono molteplici ma risiedono in due grandi cause:

- l'organo-tropismo dei tumori HER2 + per i tessuti cerebrali [104];
- l'allungamento della sopravvivenza delle pazienti grazie ai più recenti farmaci [105].

Le pazienti con malattia HER2 + con metastasi cerebrali presentano una sopravvivenza di 18 – 24 mesi e le opzioni terapeutiche sono abbastanza limitate [106] [107]. Alla ridotta efficacia delle terapie sistemiche attualmente disponibili si aggiunge anche il problema delle scarse evidenze che dimostrino un effettivo beneficio nel cambiare quest'ultima in

caso di progressione a livello cerebrale. E' in ogni caso indicato dalle attuali linee guida il proseguimento della medesima terapia in presenza di BMs se queste sono associate a malattia sistemica stabile, eventualmente in associazione con trattamento locale [107]

Le terapie possibili si dividono in:

- Locali:
  - chirurgia per malattia localizzata;
  - radioterapia (soprattutto Whole – Brain Radiation Therapy, WBRT), la quale è indicata in presenza di metastasi multiple;
  - radio-chirurgia stereotassica (Stereotactic Radiosurgery, STS) [108];

- Sistemiche:
  - gli anticorpi monoclonali anti – HER2, sebbene presentino alcune difficoltà nell'attraversamento della barriera emato-encefalica (studio Stemmler et al. [109]);

  - TKI, in grado di attraversare le BEE in maniera molto più efficace dei mAB. Gli studi LANDSCAPE [110] e CEREBEL [111] hanno confermato il ruolo di Lapatinib, lo studio HER2CLIMB [112] quello di Tucatinib ed altri studi contemporanei quello di Neratinib [113];

  - i coniugati farmaco-anticorpo come Trastuzumab-deruxtecan. Vengono a questo proposito citati altri due importanti studi aventi come oggetto T-DXd in assetto metastatico:
    - TUXEDO-1 trial: si tratta di uno studio di fase II in cui il farmaco è somministrato alla dose di 5.4 mg/kg (ogni 21 giorni) in pazienti con BC HER2+ con metastasi encefaliche di nuova diagnosi o a carattere progressivo identificato radiologicamente in seguito a terapia locale e precedente esposizione a Trastuzumab e Pertuzumab. Gli endopint principali saranno: l'Intracranial Response Rate (RR, il tasso di risposta delle metastasi cerebrali al farmaco, determinate sulla base dei criteri RANO-BM), l'Extracranial Response Rate, la PFS, l'OS e il profilo di sicurezza in coloro con BM attive. Al momento sono state arruolate 15 pazienti, per le quali si è attualmente osservata un Intracranial Response pari all'83.3%; la conclusione dello studio è prevista per Luglio 2023 [114];
    - DEBBRAH trial: studio multicentrico, internazionale, in aperto, a singolo braccio, multicoorte e a due stadi di fase II. Esso ha valutato l'efficacia di T-DXd in pazienti già trattate e con malattia localmente non resecabile o metastatica esprimenti HER2 (o con scarsa presenza dello stesso qualora si trattasse di neoplasie HER2-low), in presenza di secondarismi encefalici o carcinomatosi leptomeningea, trattate o meno. Le pazienti coinvolte

sono state 41, successivamente divise in 5 coorti in base al profilo di espressione di HER2 e della tipologia di metastasi al SNC. Anche in questo caso i principali endpoint valutati sono stati, tra gli altri, la PFS, l'OS e l'ORR. Come per gli altri studi, anche il DEBBRAH ha fornito risultati promettenti per l'impiego di Trastuzumab-deruxtecan sia in termini di efficacia sia di sicurezza [115].

SCOPO DELLO STUDIO

La presente tesi rappresenta uno studio osservazionale retrospettivo volto a valutare in una coorte real-world di pazienti affette da carcinoma mammario HER2+ in stadio avanzato/metastatico seguite presso l'Isstituto Oncologico Veneto (IOV) – IRCCS, Padova, il profilo di efficacia e sicurezza di Trastuzumab-deruxtecan, il cui accesso è stato garantito nell'ambito di un programma nominale ad uso compassionevole.

Gli obiettivi principali dello studio in questione sono stati:

- la descrizione delle più frequenti tossicità riscontrate in seguito all'utilizzo di Trastuzumab-deruxtecan;
- la descrizione dei precedenti regimi di trattamento anti-HER2;
- la descrizione delle cause dell'interruzione del trattamento con T-DXd;
- la descrizione della profilassi somministrata alle pazienti in caso di nausea e/o vomito prima dell'inizio del trattamento con TDX-d;
- la descrizione della miglior risposta radiologica.

MATERIALI E METODI

1. Popolazione di studio

Questo studio retrospettivo monocentrico, svoltosi nel periodo compreso tra Marzo 2021 e Maggio 2022 presso l'U.O.C. di Oncologia Medica 2 dell'Istituto Oncologico Veneto di Padova (IOV-IRCCS), è andato ad includere un totale di 23 pazienti con carcinoma mammario HER2+ in stadio metastatico pretrattate per malattia metastatica.

I dati di questo studio sono stati ricavati dalla cartella clinica informatizzata delle pazienti e raccolti in uno specifico database in forma anonimizzata. In questo sono stati evidenziati per ogni paziente:

- data di nascita ed età;
- data della diagnosi (con riferimento alla conferma anatomo-patologica della neoplasia);
- i dati clinico-patologici:
  - il sottotipo istologico;
  - il grado di differenziazione
  - lo status recettoriale (determinazione del livello di espressione dei recettori per estrogeni e progesterone);
  - il profilo di espressione di HER2 (valutato mediante IHC e ISH);
  - l'indice di proliferazione Ki67/MIB1;
  - lo stadio alla diagnosi secondo la classificazione TNM;
  - la data dell'intervento chirurgico;
  - l'eventuale terapia neoadiuvante;
  - la risposta patologica completa (pCR, intesa come l'assenza di neoplasia invasiva e di malattia linfonodale all'esame istologico – pT0 e pN0) qualora questa si sia verificata in seguito all'approccio chirurgico e neoadiuvante;
  - le caratteristiche del tumore in seguito a questo primo tipo di approccio terapeutico;
  - l'eventuale terapia adiuvante (distinguendo se ormonale o anti-HER2);
  - la data della recidiva, sia per quella locale che a distanza (con riferimento alla conferma anatomo-patologica in seguito a biopsia);
  - la sede di recidiva;
  - lo status recettoriale della recidiva (HR e HER2) e l'indice di proliferazione;
  - il precedente impiego o meno dei seguenti farmaci:
    - Pertuzumab;
    - T-DM1;
    - Lapatinib;
    - Tucatinib;
    - ormonoterapia;
- i dati relativi alla somministrazione di Trastuzumab-deruxtecan:

  - la data d'inizio del trattamento con Trastuzumab-deruxtecan e la linea di terapia alla quale esso è stato somministrato;
  - il Performance status che avevano le pazienti al momento di inizio della somministrazione;
  - la sede in cui le pazienti presentavano metastasi al momento della prima dose di T-DXd (con particolare focalizzazione sulle eventuali metastasi encefaliche);
  - la presenza di effetti avversi legati al farmaco, quali e con che grado (con focalizzazione sulla insorgenza di polmoniti interstiziali evidenziate alla diagnostica per immagini);
  - l'eventuale riduzione (e il livello della stessa) o rinvio della dose (e le relative cause);
  - la data di sospensione definitiva del farmaco (se questa è avvenuta) e la sua causa, o dell'ultimo follow-up eseguito;
  - la miglior risposta radiologica e, se presente, la data in cui è stata rilevata la progressione di malattia;
  - il numero di cicli totali di terapia a cui le pazienti sono state esposte;
- le terapie post-T-DXd (se presenti);
- la data dell'ultimo follow-up delle pazienti, focalizzandosi particolarmente sullo status di sopravvivenza di queste e dell'eventuale momento del decesso se nel frattempo questo si è verificato;
- l'avvenuta infezione da Sars-CoV-2 o meno e il livello di vaccinazione che la paziente ha eseguito.

Gli esami ematochimici (emocromo con formula e funzionalità epatica tra i principali) sono stati rilevati regolarmente secondo pratica clinica.

La valutazione della risposta radiologica (avvenuta in tutti casi tramite tomografia computerizzata) è stata eseguita secondo pratica clinica (ogni circa 12 settimane o al riscontro di nuovi sintomi suggestivi per possibile progressione di malattia) ed è stata eseguita secondo i criteri RECIST v. 1.1 [116], i quali prevedono una distinzione in:

- risposta completa (CR), intesa come la totale scomparsa della lesione target e la riduzione della dimensione dell'asse corto dei linfonodi patologici fino ad un valore inferiore ai 10 mm;
- risposta parziale (PR), intesa come la riduzione di almeno il 30% della somma dei diametri delle lesioni target basandosi sulla somma dei diametri basali delle lesioni;
- progressione di malattia (PD), intesa come un aumento di almeno il 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la maggior riduzione ottenuta durante il trattamento o la valutazione basale, se questa è la somma minore;
- malattia stabile (SD), intesa come la riduzione o l'aumento della somma dei diametri insufficiente per definirsi come PR o PD.

La proporzione di pazienti andata incontro a risposta completa (CR), parziale (PR) o stabilità di malattia (SD) definisce il tasso di controllo della malattia (Disease Control Rate - DCR).
Il tasso complessivo di risposta (Overall Response Rate, ORR) è stato definito come la proporzione di pazienti che ha raggiunto una risposta parziale o completa al trattamento.

2. Protocollo terapeutico

Le pazienti partecipanti hanno avuto accesso al trattamento a base di T-DXd attraverso programma compassionevole e sono state sottoposte a terapia con il farmaco in accordo con quanto riportato sulla scheda tecnica dello stesso [117]. La dose di partenza raccomandata per T-DXd è stata di 5,4 mg/kg, somministrata in infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane (ciclo di 21 giorni) fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. La dose iniziale è stata somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti. Se l'infusione precedente si era rivelata ben tollerata dalle pazienti, le dosi successive venivano somministrate come infusioni della durata di 30 minuti. Ai fini di profilassi e di una miglior gestione del trattamento sono stati inoltre impiegati farmaci volti a prevenire i più frequenti effetti collaterali alla terapia (tra cui nausea, dispepsia e reazioni allergiche), in conformità con la pratica medica locale e sulla base della tollerabilità da parte della singola paziente. La premedicazione, in particolare, prevedeva generalmente la somministrazione di:

- Desametasone;
- Ondasentron;
- Famotidina/Pantoprazolo;
- Trimeton/Cetirizina;

T-DXd doveva essere interrotto definitivamente in caso di reazioni severe legate all'infusione; in caso di reazione allergica la velocità di infusione doveva avvenire in 90 minuti con concomitante incremento della premedicazione.

Prima di ogni somministrazione di T-DXd, le pazienti venivano valutate dall'oncologo medico in modo da monitorare così l'eventuale insorgenza di effetti avversi e valutare allo stesso tempo lo stato di salute generale. Gli eventi avversi sono stati valutati secondo i criteri CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) dell'NCI (*National Cancer Institute*) versione 5.0, aggiornato al 27 novembre 2017 [118]. Con evento avverso si intende "un segno sfavorevole e non intenzionale (compreso un anormale reperto di laboratorio), un sintomo o malattia, associato temporalmente all'uso di un trattamento medico o una procedura, che può o non può essere correlato al trattamento medico o alla procedura". Sono pertanto stati registrati gli eventi avversi insorti per la prima volta in corso di terapia, o il peggioramento di condizioni cliniche già preesistenti, manifestatesi in concomitanza alla terapia con Trastuzumab-deruxtecan.

In base alle caratteristiche delle pazienti, alla gravità di malattia del singolo caso ed alla manifestazione di eventi avversi di entità moderata-severa, la gestione delle reazioni avverse ha richiesto alternativamente:

- una terapia medica per la gestione dei sintomi presentati;
- una sospensione temporanea di T-DXd;
- un'eventuale riduzione di dose dello stesso;
- un'interruzione del trattamento.

Sulla base delle indicazioni posologiche poste sulla scheda tecnica del farmaco, la dose di T-DXd non doveva essere poi nuovamente aumentata in seguito ad una precedente riduzione.

Tabella III: *Schema di riduzione della dose.*

Livello di riduzione dopo dose iniziale di 5,4 mg/kg	**Dose da somministrare**
Prima riduzione della dose	4,4 mg/kg
Seconda riduzione della dose	3,2 mg/kg
Necessità di un'ulteriore riduzione della dose	Interrompere il trattamento

3. Analisi statistica

Le analisi sono state eseguite tramite Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) ed SPSSv28 e sono state di natura descrittiva. Le caratteristiche di popolazione (distinte in variabili continue e categoriche, sia di tipo demografico che clinico-patologico), i trattamenti e le tossicità sono state analizzate attraverso statistiche comprensive di calcoli di:

- media;
- mediana;
- frequenza;
- rispettive percentuali in tabelle;
- valori di massimo, minimo e limiti superiori ed inferiori (per le variabili continue).

L'indagine ha previsto una collezione di dati al basale, nel periodo di tempo subito prima dell'inizio del trattamento con il farmaco e al momento di interruzione del trattamento con T-DXd o alla fine del periodo di follow-up (a seconda di quale evento si sia verificato per primo). Qualora l'interruzione sia avvenuta per un motivo diverso dal decesso, dalla progressione o dal ritiro del consenso alla raccolta dei dati, il follow-up verrà continuato fino alla progressione della malattia. Le variabili prese in considerazione possono essere distinte in:

- raccolte al basale;
- raccolte dopo la conclusione del trattamento con l'ADC T-DXd, o alla fine del periodo di follow – up (a seconda dell'evento che si sia verificato per primo).

Le variabili raccolte al basale includono:

- le caratteristiche demografiche e cliniche della paziente, data della diagnosi iniziale

di carcinoma mammario e della diagnosi iniziale di malattia metastatica;

- le precedenti terapie e regimi anti - HER2;
- la data di inizio del trattamento con T-DXd;
- la profilassi somministrata alle pazienti per nausea e/o vomito prima dell'inizio del trattamento con TDX-d.

Le variabili raccolte in seguito all'interruzione del trattamento o alla fine del follow-up sono state:

- lo stato del trattamento con T-DXd (intesa come interruzione e causa della stessa);
- il numero di cicli di trattamento con Trastuzumab - deruxtecan ricevuti;
- la progressione della malattia in caso di interruzione per motivi diversi dal decesso o dal ritiro del consenso alla raccolta dei dati;
- eventuali eventi avversi.

L'associazione tra variabili categoriali è stata valutata utilizzando il test chi-quadrato di Pearson. Il livello di significatività è stato posto al 5% ($p<0.05$).

RISULTATI

1. Caratteristiche di popolazione e di malattia al basale

Nello studio sono state incluse 23 pazienti aventi neoplasia mammaria metastatica HER2+ sottoposte a trattamento con Trastuzumab-deruxtecan. Le caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti sono riportate in Tabella V e VI (pagina 68).

L'età media e mediana alla diagnosi è risultata essere di 49.80 anni (31.32-73.40) e 48.50 anni (Q1-Q3 46.02-52.76) rispettivamente.

Relativamente alle caratteristiche del tumore primitivo e sulla base di quanto valutato mediante tecniche di anatomia – patologica sul campione bioptico prelevato, si è potuto riscontrare come la maggior parte delle pazienti (n=22, 95.65%) presentasse alla diagnosi una neoplasia ad istotipo duttale ed una sola paziente un istotipo lobulare (4.35%). Il grado tumorale è risultato essere nella maggior parte dei casi scarsamente differenziato (86.96%) ed i restanti pazienti presentavano grado tumorale moderatamente differenziato (13.04%).

I recettori ormonali sono risultati entrambi positivi (per valori ≥ 1%) in un totale di n=14 pazienti (60.87%) ed entrambi negativi in n=9 pazienti (39.13%). I soli recettori per gli estrogeni sono stati evidenziati positivi in n=14 pazienti (60.87%), mentre quelli per il progesterone in n=10 (43.47%). Alla diagnosi, la quasi totalità delle pazienti si presentava con neoplasia HER2+ (96.65%), mentre 1 sola paziente ha presentato malattia HER2-negativa alla diagnosi, successivamente convertita a malattia HER2+ alla recidiva.

Il Ki67 ha presentato un valore medio e mediano di rispettivamente 35% (2-70%) e 33% (Q1-Q3 30-45%).

Gli stadi di malattia alla diagnosi si sono distribuiti nel seguente modo:

- n=5 pazienti (21.74%) stadio II;
- n=9 pazienti (39.13%) stadio III;
- n=9 pazienti (39.13%) stadio IV.

Tabella IV*: Età media e mediana delle pazienti alla diagnosi.*

Età alla diagnosi	Anni
Media	49.80
Mediana (range)	48.51 (31.32 – 73.40)

Tabella V: *Caratteristiche della neoplasia al momento della presentazione.*

Caratteristiche della neoplasia al basale	**Pazienti: N = 23**	***(%)***
Istotipo		
Duttale	22	*(95.65)*
Lobulare	1	*(4.35)*
Grado		
1	0	*(0)*
2	3	*(13.04)*
3	20	*(86.96)*
Stato recettoriale ormonale		
ER e PR +	14	*(60.87)*
ER e PR -	9	*(39.13)*
HER2 all'IHC		
1	2	*(8.70)*
2	5	*(21.74)*
3	16	*(69.56)*
HER2 alla FISH		
Amplificato	8	*(34.78)*
Non amplificato	0	*(0)*
Non valutato	15	*(65.22)*
Status di HER2		
Negativo	1	*(4.35)*
Positivo	22	*(95.65)*
Stadio alla Diagnosi		
II	5	*(21.74)*
III	9	*(39.13)*
IV	9	*(39.13)*

Tabella VI: *Valori medi e mediani di Ki67/MIB1.*

MIB1	***%***
Media	*35*
Mediana (range)	*33 (2 - 70)*

Tabella VII: *Trattamenti sistemici per malattia in stadio iniziale.*

Trattamenti sistemici per malattia in stadio iniziale	**Pazienti N = 23**	***(%)***
Neoadiuvante	11	*(47.83)*
Terapia anti-HER2	9	*(81.82)*
Adiuvante	16	*(69.57)*
Terapia anti-HER2	14	*(87.5)*
Trastuzumab	14	*(87.5)*
T-DM1	0	*(0)*
Ormonoterapia	9	*(56.25)*
Adiuvante d'emblèe	5	*(21.74)*
Terapia anti-HER2	5	*(100)*
Trastuzumab	5	*(100)*
T-DM1	0	*(0)*
Ormonoterapia	3	*(60.00)*
Post-neoadiuvante	11	*(47.83)*
Terapia anti-HER2	9	*(81.82)*
Trastuzumab	9	*(81.82)*
T-DM1	0	*(0)*
Ormonoterapia	6	*(54.55)*

Delle 14 pazienti esordite con malattia in stadio precoce, 11 (78.57%) sono state sottoposte a terapia neoadiuvante e successivo intervento chirurgico. 9 di queste (81.82%) hanno eseguito terapia anti-HER2. Delle pazienti aventi svolto terapia neoadiuvante, 2 (18.18%) hanno ottenuto la pCR, mentre le restanti 9 (81.82%) presentavano malattia residua.

Tutte le pazienti sottoposte ad intervento chirurgico hanno successivamente ricevuto terapia adiuvante, la quale si è composta di farmaci anti-HER2, chemioterapia e terapia endocrina. Di queste 16 pazienti, 5 (31.25%) hanno eseguito terapia adiuvante d'emblèe, impiegando in tutti i casi Trastuzumab ed in 3 casi (18.75%) ormonoterapia. 11 pazienti (68.75%) hanno eseguito terapia post-neoadiuvante, in 9 casi (56.25%) sempre con Trastuzumab ed in 6 casi (37.5%) con ormonoterapia.

Nella popolazione di pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in stadio iniziale e successivamente andate incontro a recidiva, la DFS mediana è risultata essere di 19 mesi (Q1-Q3 15.9-56.6 mesi).

Delle 14 pazienti esordite in stadio precoce, nella totalità dei casi la recidiva di malattia si è sviluppata a distanza ed in 3 di loro (21.43%) anche a livello locale.
Nell'ambito dell'intera coorte dello studio, in 17 pazienti (73.91%) è stata eseguita una ricaratterizzazione della malattia a livello di sedi metastatiche, le cui caratteristiche sono riportate in Tabella IX e X (pagina 70).

Nel Grafico I (pagina 71) è riportata la Sede di localizzazione biopsiata sul totale in % sul totale delle 17 pazienti a cui è stata fatta rivalutazione

T**abella VIII**: *Tipologia di recidiva per le pazienti con stadio precoce alla diagnosi.*

Pazienti in stadio precoce alla diagnosi	**Pazienti: N = 23**	***(%)***
Recidiva locale		
Sì	3	*(21.43)*
No	11	*(78.57)*
Recidiva a distanza		
Sì	14	*(100)*
No	0	*(0)*

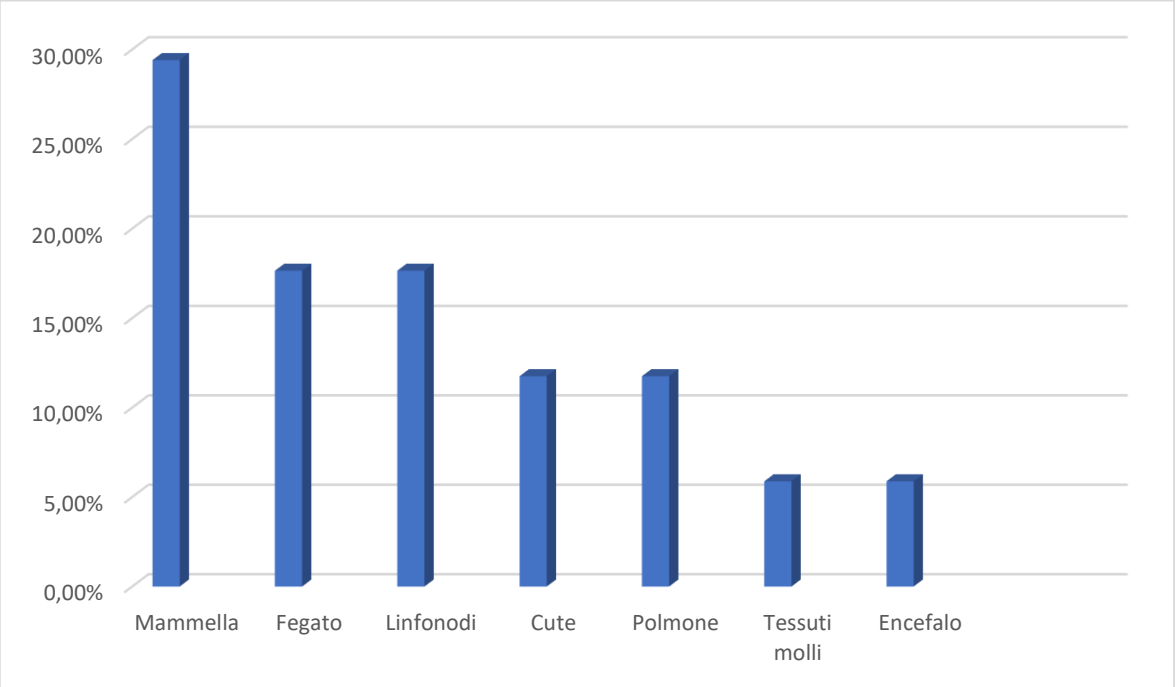
Tabella IX: *Caratteristiche della malattia in seguito a rivalutazione anatomo-patologica.*

Caratteristiche delle pazienti per cui è stata svolta rivalutazione anatomo-patologica	**Pazienti N = 17**	***(%)***
Stato recettoriale ormonale		
ER e PR +	11	*(64.71)*
ER e PR -	6	*(35.29)*
HER2 all'IHC		
1	2	*(11.76)*
2	4	*(23.53)*
3	11	*(64.71)*
HER2 alla FISH		
Amplificato	5	*(29.41)*
Non amplificato	0	*(0)*
Equivoco	1	*(5.88)*
Status di HER2		
Negativo	0	*(0)*
Positivo	17	*(100)*
Variazione dello status di HER2 rispetto al tumore primitivo		
Sì	2	*(11.76)*
No	15	*(88.24)*

Tabella X: *Valori medi e mediani di Ki67/MIB1 alla rivalutazione.*

MIB1	***(%)***
Media	32
Mediana (range)	25 (5 - 80)

Grafico I: *Sede di localizzazione biopsiata sul totale in % per le 17 pazienti a cui è stata fatta rivalutazione*.



2. Trattamenti per carcinoma mammario HER2+ avanzato

Ponendo il focus sui trattamenti a base di agenti anti-HER2 somministrati prima di Trastuzumab-deruxtecan: 17 pazienti (73.91%) hanno ricevuto Pertuzumab + Trastuzumab + Taxano come prima linea di terapia, 21 pazienti (91.30%) hanno ricevuto T-DM1 come seconda linea, 15 pazienti (65.22%) hanno ricevuto Lapatinib + Capecitabina, 2 pazienti (8.70%) hanno ricevuto terapia con Tucatinib.

Inoltre 15 pazienti hanno ricevuto terapia endocrina nel setting di malattia avanzato (65.22%).

3. Trattamento con Trastuzumab-deruxtecan: caratteristiche della popolazione e timing del trattamento

L'avvio del trattamento don T-DXd è avvenuto in un periodo compreso tra il 30/03/2021 e il 06/05/2022. Nel complesso, le pazienti avevano ricevuto una media di 6 (range 2-11) ed una mediana di 5 linee terapeutiche precedenti (Q1-Q3 4-8).

Il tempo medio e mediano tra la diagnosi di malattia in stadio IV e l'avvio di Trastuzumab-deruxtecan è risultato di 50.5 mesi (range 0.5-108.8) e 48.5 mesi (Q1-Q3 30.5-64.9), rispettivamente.

All'avvio del trattamento con T-DXd, le pazienti si presentavano nella maggior parte dei casi con un Performance status (scala ECOG) di 0 (18 pazienti, 78.26%) e 1 (5 pazienti, 21.74%).

Tabella XI: *Tempo medio trascorso dall'insorgenza di recidiva all'inizio della somministrazione con Trastuzumab-deruxtecan (months).*

Tempo dalla recidiva all'inizio della terapia con T-DXd	Mesi
Media	50.50
Mediana (range)	48.95 (0.53-108.85)
25° percentile	30.49
75° percentile	64.89

Le sedi di coinvolgimento della malattia all'avvio del trattamento con T-DXd erano viscerale nel 69.57% e non viscerale nel 82.61%, come mostrato sotto:

Tabella XII: *Sedi di metastasi, con la distinzione in viscerali, non viscerali ed altre.*

Sede di metastasi	Pazienti: N = 23	*(%)*
Viscerale	16	*(69.57)*
Polmone	13	*(56.52)*
Fegato	10	*(43.48)*
Encefalo	8	*(34.78)*
Non viscerale	19	*(82.61)*
Linfonodi	18	*(78.26)*
Osso	13	*(56.52)*
Altre	5	*(21.74)*
Ovaio	2	*(8.70)*
Cute	1	*(4.35)*
Intestino	1	*(4.35)*
Pancreas	1	*(4.35)*
Peritoneo	1	*(4.35)*
Pleura	1	*(4.35)*
Surrene	1	*(4.35)*

Grafico II: *Sedi più frequenti di metastasi al momento della somministrazione di Trastuzumab-deruxtecan.*

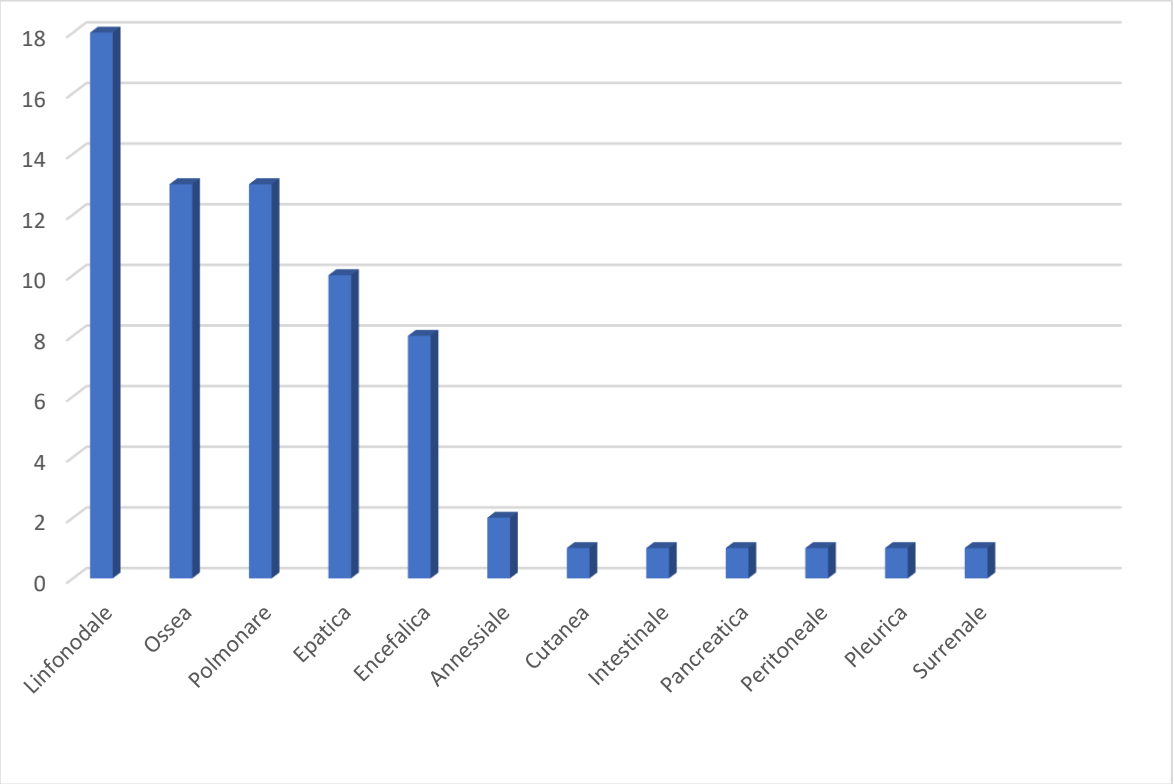


Tabella XIII: *Pazienti con metastasi encefaliche pari al 34.78% del totale.*

Attività delle metastasi encefaliche	**Pazienti N = 8**	***(%)***
Attive	2	*(25.00)*
Stabili	6	*(75.00)*

Tutte le pazienti, tranne 1, sono state sottoposte a premedicazione in corso di infusione di T-DXd, che si componeva come segue:

- steroide, 21 pazienti (91.30%);
- antiemetico, 20 pazienti (86.96%);
- protettore gastrico antiH2, 15 pazienti (65.22%);
- antistaminico, 5 pazienti (21.74%);
- inibitore di pompa protonica, 4 pazienti (17.39%);
- procinetico benzoamide, 1 paziente (4.35%).

La combinazione di farmaci più frequentemente impiegata è stata quella che ha visto l'associazione di steroide + anti-5HT3 (es. Ondasentron) + H2 antagonisti.

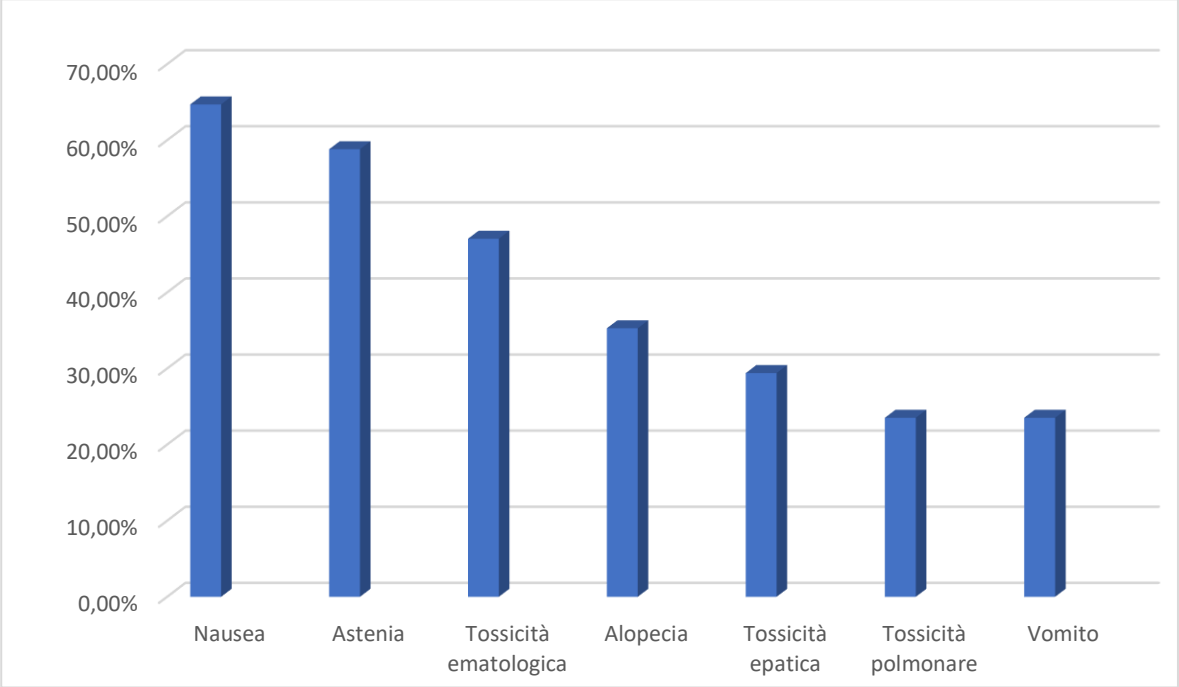
4. Tossicità legate a Trastuzumab-deruxtecan

Le tossicità legate alla somministrazione del farmaco si sono verificate in un totale di 17 pazienti (73.91%). 6 pazienti (26.09%) non hanno invece presentato effetti avversi a T-DXd, sebbene sia opportuno far notare come 3 di loro (13.04%) abbiano ad oggi completato un solo ciclo di trattamento.

In ordine di frequenza, i principali effetti avversi del farmaco che si sono presentati sono stati:

- nausea, 11 (64.71%);
- vomito, 4 (23.53%);
- astenia, 10 (58.82%);
- tossicità ematologica, 8 (47.06%): gli eventi avversi appartenenti a questa categoria sono stati distinti in:
  - neutropenia, 6 (75.00%);
  - anemia, 4 (50.00%);
  - piastrinopenia, 3 (37.50%).
- alopecia, 6 (35.29%);
- tossicità epatica, 5 (29.41%);
- tossicità polmonare (ILD), 4 (23.53%).

Grafico III: *Principali tossicità verificatesi durante il periodo di somministrazione di T-DXd.*



Abbiamo inoltre osservato eventi avversi più rari: un totale di 8 pazienti su 23 (34.78%) ha manifestato altre tipologie di tossicità oltre a quelle già citate. Queste si sono verificate in ogni caso con grado G1 (ad eccezione di una sola paziente G2). Si ricordano:

- diarrea (l'unica ad essersi manifestata di grado G2), 1 (4.35%);
- artralgie, 5 (21.74%);
- mialgie, 1 (4.35%);
- parestesie acrali, 1 (4.35%);
- tossicità cutanea, 1 (4.35%);
- dispepsia, 1 (4.35%);

Non abbiamo inoltre alcun caso di riduzione della frazione di eiezione.

Grafico IV: *Altre tossicità verificatesi tra le pazienti.*

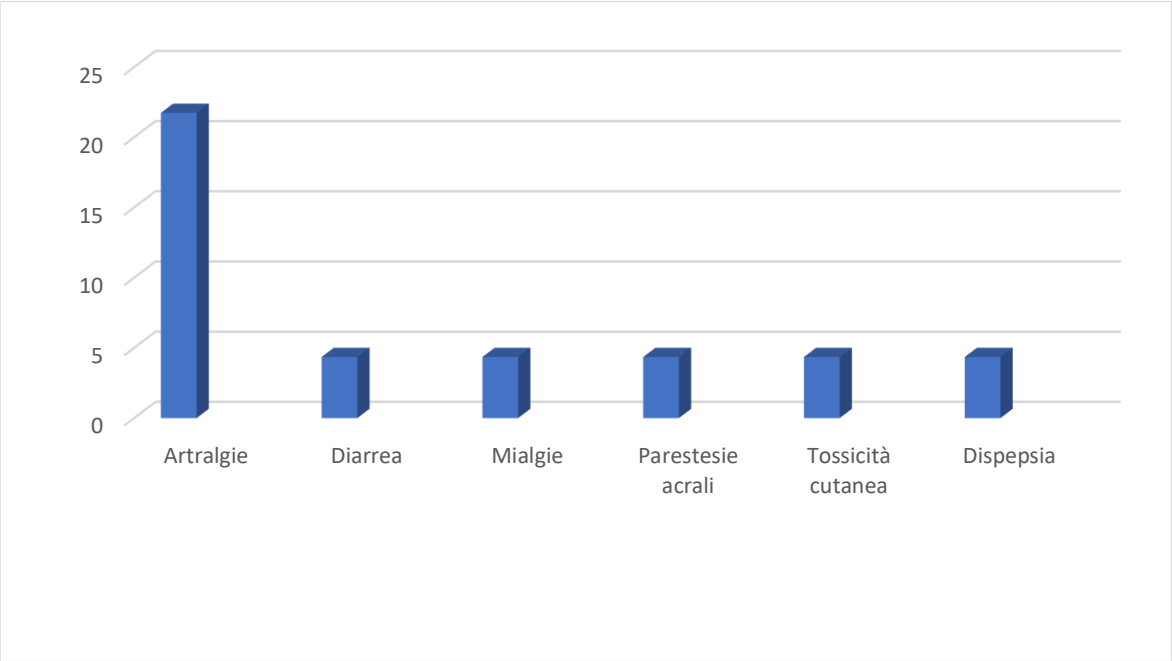


Tabella XIV: *Numero di pazienti e relativi gradi di manifestazione delle tossicità ematologiche verificatesi durante il corso dello studio.*

Eventi avversi di natura ematologia	**Pazienti N = 8**	***(%)***
Neutropenia	6	*(75)*
G1	0	*(0.00)*
G2	4	*(66.67)*
G3	2	*(33.33)*
Anemia	4	*(50)*
G1	1	*(25)*
G2	3	*(75)*
Piastrinopenia	3	*(37.50)*
G1	1	*(33.33)*
G2	1	*(33.33)*
G3	1	*(33.33)*

T**abella XV:** *Numero di pazienti per specifica tossicità e relativi gradi di gravità alla loro manifestazione*

Eventi avversi di natura non ematologica	**Pazienti N=17**	***(%)***
Nausea	11	*(64.71)*
G1	8	*(72.73)*
G2	3	*(27.27)*
Astenia	10	*(58.82)*
G1	7	*(70.00)*
G2	3	*(30.00)*
Alopecia	6	*(35.29)*
G1	5	*(83.33)*
G2	1	*(16.67)*
Ipertransaminasemia	5	*(29.41)*
G1	4	*(80.00)*
G2	1	*(20.00)*
Vomito	4	*(23.53)*
G1	3	*(75.00)*
G2	1	*(25.00)*
Altre Tossicità	9	*(52.94)*
G1	8	*(88.89)*
G2	1	*(11.11)*

4.1 Polmonite interstiziale da Trastuzumab-deruxtecan

Sulla scorta dei dati di tossicità polmonari, compresi casi di tossicità di grado G5, derivanti dagli studi pivotale e registrativo di T-DXd, come già ampiamente descritto nel capitolo di introduzione della presente tesi, le autorità registrative hanno inserito un warning box all'interno della scheda tecnica del farmaco, allo scopo di sensibilizzare il clinico sulla necessità di monitorare attentamente eventuali segni/sintomi di insorgenza di tossicità polmonare e di fornire le indicazioni alla più corretta gestione di tale evento avverso.

Nell'ambito del presente studio, l'evento avverso polmonite interstiziale si è manifestato in un totale di 4 pazienti su 23 (17.39%), di cui 2 di grado G1 e 2 di grado G2.

Tabella XVI: *Numero di pazienti aventi presentato ILD in corso di studio e relativo grado.*

Polmonite interstiziale (ILD)	**Pazienti N=4**	***(%)***
Grado		
G1	2	*(50.00)*
G2	2	*(50.00)*

Tabella XVII: *Tempi medi e mediani di insorgenza e risoluzione della polmonite interstiziale.*

Tempo per l'insorgenza in seguito al trattamento	**(days)**
Media	125.75
Mediana (range)	137 (20-209)

Tempo necessario alla risoluzione	**(days)**
Media	33.75
Mediana (range)	31.50 (26-46)

Nelle 4 pazienti con insorgenza di ILD, l'intervallo di tempo medio e mediano tra l'inizio della somministrazione di T-DXd e l'insorgenza di polmonite è stato di 125.7 giorni (range 20-209), e di 137 giorni (Q1-Q3 55.5-196).

Il tempo necessario invece alla risoluzione della complicanza ha evidenziato come la durata media dell'effetto avverso sia stata di 33.75 giorni (range 26-46), la mediana di 31.50 giorni (Q1-Q3 31-40).

Qui di seguito sono riportate le storie cliniche delle 4 pazienti che, a seguito della somministrazione di Trastuzumab-deruxtecan, hanno presentato tossicità polmonare:

CASO CLINICO 1: 64 anni, 8 linee di trattamento pre-T-DXd

Tossicità al 1° ciclo di trattamento

Sintomi: febbre con brivido, marcata astenia, tosse non produttiva

TAC torace senza mdc ha confermato ILD bilaterale G2

Assunzione di terapia steroidea con Desametasone

A distanza di 31 giorni, TAC negativa e risoluzione della sintomatologia

Riprende T-DXd e dopo un mese e mezzo sospende terapia steroidea

CASO CLINICO 2: 53 anni, 7 linee di trattamento pre-T-DXd

Tossicità al 10° ciclo di trattamento

Sintomi: tosse secca

TAC torace: quadro di polmonite interstiziale a livello del polmone destro

Assunzione di terapia steroidea con Prednisone

A distanza di 46 giorni, TAC negativa e risoluzione della sintomatologia

Riprende T-DXd a dosaggio ridotto e sospende terapia steroidea

CASO CLINICO 3: 66 anni, 7 linee di trattamento pre-T-DXd

Tossicità al 3° ciclo di trattamento

Sintomi: astenia G2, dispnea per sforzi lievi, peggioramento della cenestesi

TAC torace: vaste aree a vetro smerigliato diffuse bilateralmente a tutti i lobi

Assunzione di terapia steroidea e sospensione di T-DXd

A distanza di 32 giorni, TAC negativa e risoluzione della sintomatologia

Causa progressione di malattia, interrompe T-DXd e intraprende nuova terapia

CASO CLINICO 4: 51 anni, 3 linee di trattamento pre-T-DXd

Tossicità all'8° ciclo di trattamento

Asintomatica

TAC torace: presenza di diversi addensamenti a vetro smerigliato

Assunzione di terapia steroidea con Prednisone e rinvio di T-DXd

A distanza di 26 giorni, TAC negativa e risoluzione della sintomatologia

Viste le ottime condizioni generali, riprende T-DXd a dosaggio pieno

Delle due pazienti con polmonite interstiziale G1, una ha poi ripreso il trattamento a dosaggio ridotto in quanto la tossicità non si è risolta entro 28 giorni, l'altra paziente ha ripreso il trattamento a dosaggio pieno in quanto la tossicità si è risolta entro i 28 giorni. Delle due pazienti con tossicità G2 una paziente ha ripreso il trattamento a dosaggio ridotto di un livello in quanto il clinico, in considerazione della risoluzione completa dell'evento, della sintomatologia correlata e delle scarse opzioni terapeutiche ha ritenuto di proseguire la terapia; la restante paziente non ha più ripreso il trattamento in quanto alla TC di rivalutazione era stata evidenziata una progressione di malattia.

5. Rinvio di somministrazione, riduzioni di dose e sospensione del farmaco

Il rinvio della somministrazione della dose è avvenuto in 6 pazienti su 23 (26.09%). Le cause che hanno condotto ad essa sono state nella totalità dei casi correlate alla tossicità ed in particolare: polmonite interstiziale (4, 66.67%), tossicità ematologica (3, 50%) e sintomatologia grave (astenia G3, 1, 16.67%).

La riduzione della dose di partenza è avvenuta per 4 pazienti totali su 23 (17.39%) a causa delle due principali tossicità legate alla somministrazione di Trastuzumab-deruxtecan: la polmonite interstiziale e la tossicità ematologica. Le complicanze che le pazienti hanno presentato al momento della somministrazione e che hanno indotto il curante alla riduzione della dose erano distribuite tra la popolazione studiata nel seguente modo:

- due casi di sola ILD;
- un caso di sola citopenia, nello specifico con neutropenia G2 e piastrinopenia G2;
- un caso con citopenia, nello specifico con neutropenia G3, anemia G2 e piastrinopenia G3.

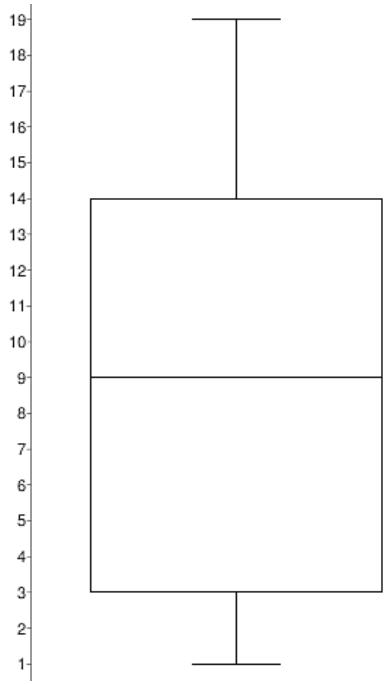
La riduzione della dose è stata in tutti e 4 i casi di 1 livello (da 5.4 mg/kg a 4.4 mg/kg). Per nessuna paziente è stato necessario ridurre la dose di 2 livelli (3.2 mg/kg).

La sospensione definitiva è avvenuta per 4 pazienti su 23 (17.39%) ed il motivo è stato nella totalità dei casi a causa di progressione di malattia, evidenziata al regolare controllo radiologico e nel periodo di tempo compreso fra il Settembre 2021 ed il Marzo 2022. Di queste 4 pazienti, 2 avevano già in precedenza eseguito sia riduzione che rinvio della dose.

6. Numero di cicli di trattamento

Il numero medio e mediano di cicli complessivi di T-DXd è risultato essere di 9 (range 1-19, Q1-Q3 3-15). Per le 4 pazienti che hanno definitivamente sospeso il farmaco, la sospensione è avvenuta a completamento del 15°, 14°, 5° e 3° ciclo di trattamento rispettivamente.

Grafico V:*Box-plot raffigurante la* d*istribuzione dei cicli di terapia con Trastuzumab-deruxtecan.*



7. Miglior risposta radiologica

17 pazienti (73.91%) sono state sottoposte ad almeno 1 rivalutazione strumentale di malattia nel periodo di osservazione del presente studio:

- nessuna paziente ha raggiunto CR;
- 9 pazienti (52.94%) hanno raggiunto PR;
- 6 pazienti (35.29%) hanno raggiunto SD;
- in 2 pazienti (11.76%) è stata invece osservata progressione radiologica di malattia come miglior risposta.

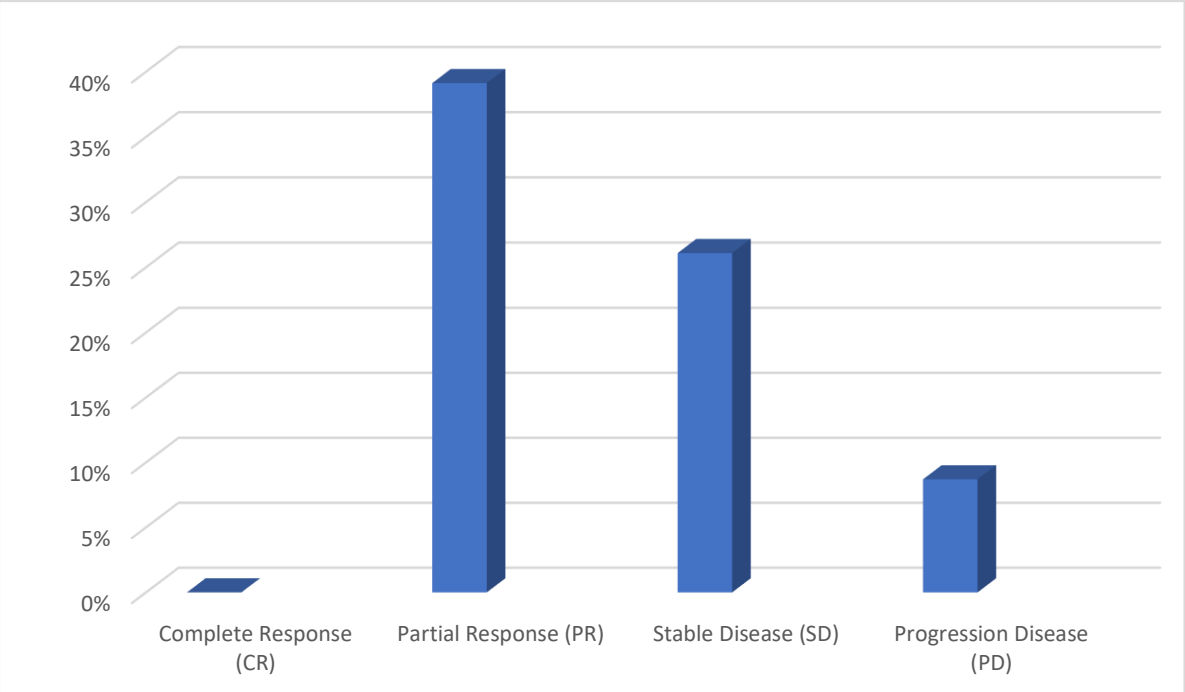


Grafico VI: *Miglior risposta radiologica per le 17 pazienti a cui è stata valutata (%).*

L'ORR (Overall Response Rate) è stato del 52.94%, il DCR (Disease Control Rate) invece dell'88.23%.

Non abbiamo osservato alcuna differenza in termini di ORR tra le pazienti con metastasi encefaliche e pazienti con sola malattia extra-cranica (P=0.484).

8. Eventuali trattamenti successivi a Trastuzumab-deruxtecan

Per 18 pazienti (78.26%) il trattamento con Trastuzumab-deruxtecan risulta ancora in corso. Delle 4 pazienti (17.39%) che hanno definitivamente sospeso il trattamento con T-DXd, 3 (13.04%) sono state sottoposte a terapia anti-HER2 a base di TKI + CT e nello specifico di Trastuzumab + Tucatinib + Capecitabina, 1 (4.35%) è stata sottoposta a CT con Doxorubicina liposomiale. 1 paziente (4.35%) è deceduta durante il periodo di somministrazione con T-DXd.

9. Infezione da Sars-CoV-2 e status vaccinale

In aggiunta ai dati di malattia è stato tenuto conto anche dell'eventuale riscontro di infezione da Sars-CoV-2 e relative vaccinazioni. Nel corso della loro storia clinica 5 pazienti su 23 (21.74%) sono andate incontro ad infezione da Coronavirus.

Per quanto riguarda invece il grado di vaccinazione contro il virus, 20 pazienti (86.96%) sono state vaccinate con entrambe le prime due dosi; sempre all'interno di questo gruppo:

- 10 hanno effettuato la terza dose;
- 2 hanno effettuato la terza e la quarta dose;
- 8 non hanno effettuato alcuna dose booster in aggiunta alle due precedenti.
- 3 pazienti (13.04%) non hanno invece eseguito alcun tipo di vaccinazione.

DISCUSSIONE

Il trattamento della neoplasia mammaria HER2+ ha subito nel corso degli ultimi due decenni una radicale evoluzione grazie all'introduzione di agenti ad azione diretta contro tale recettore. In questo contesto ed in virtù dei sorprendenti risultati ottenuti nell'ambito dei trial clinici degli ultimi anni, sta acquisendo crescente importanza la classe di farmaci ADCs. Tra questi emerge in particolare l'agente Trastuzumab-deruxtecan.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare in una popolazione real-world le caratteristiche delle pazienti, il pattern di trattamento e le tossicità correlate all'utilizzo di T-DXd in una coorte di pazienti con carcinoma mammario HER2+ avanzato, trattate presso l'Oncologia 2 dello IOV nell'ambito di un programma ad uso compassionevole.

Nonostante infatti la qualità dell'evidenza prodotta nell'ambito di trial clinici randomizzati sia da considerarsi di massimo livello, essa deriva da popolazioni incluse estremamente selezionate e non sempre interamente rappresentative della pratica clinica reale. Per questo motivo negli ultimi anni sta acquisendo crescente interesse la conduzione di studi real-world, volti a valutare aspetti di efficacia e tollerabilità relative ad agenti terapeutici di recente introduzione in popolazioni di pratica clinica "reale" e pertanto non altamente selezionate. La presente tesi rappresenta dunque uno studio real-world volto ad analizzare in uno scenario di pratica clinica comune italiana l'utilizzo di Trastuzumab-deruxtecan, al fine di fornire informazioni che siano di utilità ai clinici in anticipazione della rimborsabilità di tale agente da parte di AIFA.

Quanto osservato ha rivelato come le caratteristiche della nostra popolazione siano risultate essere nel complesso simili a quelle incluse nei due principali studi pivotali di T-DXd: il DESTINY-Breast01 e il DESTINY-Breast03. In particolare, la popolazione ha presentato valori di età mediana e di range sovrapponibile, così come anche le principali sedi di malattia metastatica, le quali erano paragonabili sia per localizzazioni che frequenza (in particolar modo le metastasi viscerali).

Lo stato recettoriale ormonale si è rivelato positivo in una percentuale leggermente superiore rispetto a quella degli studi clinici. Questo ha naturalmente avuto ripercussioni sull'impiego di terapia ormonale.

Il numero delle terapie che hanno preceduto T-DXd è stato anche qui sovrapponibile con quanto riportato nell'ambito dello studio DESTINY-Breast01, il quale maggiormente riflette la tipologia di popolazione cui l'attuale programma ad uso compassionevole di T-DXd è rivolto. Le precedenti linee di terapia sono state nel complesso consistenti con l'algoritmo di trattamento standard per la malattia HER2+ metastatica: in particolare le pazienti analizzate hanno tipicamente ricevuto trattamento di prima linea con Trastuzumab + Pertuzumab, di seconda linea con T-DM1.

E’ importante tuttavia sottolineare come, a differenza degli studi DESTINY-Breast, nell’ambito della nostra casistica, l’accesso al farmaco è stato garantito anche a pazienti con metastasi cerebrali attive, setting che rappresenta tipicamente un unmet clinical need.

Nella presente tesi, particolare attenzione è stata posta al monitoraggio ed alla gestione degli eventi avversi. In particolare, abbiamo osservato tassi e severità di tossicità nel complesso inferiori rispetto agli studi clinici di Trastuzumab-deruxtecan. Infatti, la maggior degli eventi avversi associati all’utilizzo di T-DXd si è presentata in forma lieve/moderata (grado G1-G2). Solo raramente vi sono state situazioni di grado G3 e mai di grado G4. Questo dato si discosta da quanto riportato dagli studi DESTINY-Breast (sia 01 che 03), nei quali le tossicità di grado ≥ G3 hanno coinvolto rispettivamente quasi il 60% e più della metà dei casi.

Le principali tossicità che si sono manifestate nella nostra casistica sono state: nausea e vomito, astenia, alopecia e tossicità epatica. Come da studi clinici, le due tossicità più rilevanti per gravità sono state invece quelle di natura ematologica e polmonare.

Il minor grado di severità degli eventi avversi riportati nell’ambito della nostra casistica è da imputare, verosimilmente, all’implementazione di misure preventive, di monitoraggio e di trattamento a seguito della disponibilità dei dati di tossicità dai trial pivotali di T-DXd e non mandatorie nell’ambito di tali studi.

In particolare, i tassi inferiori e la severità minore dell’evento avverso nausea è imputabile all’implementazione di protocolli di premedicazione anti-emetica sulla scorta dei tassi non trascurabili di nausea G3/G4 riportate nell’ambito degli studi DESTINY-Breast. Infatti, nell’ambito della nostra casistica, l’evento avverso nausea si è presentato nella maggior parte dei casi con severità G1. Similmente, abbiamo osservato prevalenza e severità inferiore dell’evento avverso vomito rispetto agli studi pivotali, in cui tale tossicità ha coinvolto quasi metà della popolazione, con tassi non trascurabili di eventi.

L’astenia si è presentata con maggior frequenza nello studio in oggetto rispetto ai trial pivotali, tuttavia generalmente di grado lieve o moderato.

L’alopecia si è verificata con un’incidenza sovrapponibile a quella del trial DESTINY-Breast03, mentre nel DESTINY-Breast01 essa è stata maggiore, andando a colpire circa metà delle pazienti. Il grado di manifestazione è stato quasi sempre G1 e solo raramente G2. Questo dato è stato confermato da entrambi gli studi DESTINY-Breast citati, nei quali il grado ≥ 3 si è sempre manifestato in meno dell’1% della popolazione. Si sottolinea l’importanza di discutere con la paziente la possibilità che questo tipo di evento avverso si verifichi, tenuto anche conto del non trascurabile impatto psicologico che esso possiede.

La tossicità epatica è stata tipicamente di grado G1. Il grado G2 si è presentato in un quinto di chi ha avuto eventi avversi a livello epatico, mentre non abbiamo osservato alcun caso di epatotossicità G3. Tali dati di frequenza e severità dell'epatotossicità appaiono nel complesso consistenti con quanto riportato nell'ambito degli studi DESTINY-Breast, fatta eccezione per l'incremento dell'ALT, verificatosi con frequenza lievemente maggiore nell'ambito della nostra casistica.

Le tossicità ematologiche hanno coinvolto quasi metà delle pazienti con eventi avversi. La neutropenia si è verificata in tutti i casi di grado G2 o G3, l'anemia si è verificata nella quasi totalità dei casi sempre di grado G2 e solo raramente di grado G3, la piastrinopenia si è presentata con incidenza sovrapponibile per i gradi 1, 2 e 3. Nel complesso, abbiamo osservato tassi inferiori di tossicità ematologica rispetto agli studi DESTINY-Breast (circa un terzo e quasi metà delle pazienti per, rispettivamente, il DESTINY-Breast 01 e il DESTINY-Breast03).

La tossicità polmonare si è presentata nella totalità dei casi sotto forma di polmonite interstiziale (ILD) e con un'incidenza lievemente maggiore rispetto a quella riportata negli studi (17% vs circa 11-14%). Tuttavia, a differenza degli studi pivotali, non abbiamo osservato casi di ILD ≥ G3. Un dato interessante è inoltre relativo all'osservazione di eventi di ILD generalmente più precoci rispetto agli studi pivotali, con durata della tossicità tuttavia sovrapponibile. Una possibile spiegazione a tali osservazioni è la sempre maggiore consapevolezza relativa alla necessità di monitorare strettamente tale evento avverso al fine di identificarlo precocemente e di gestirlo prontamente alla prima manifestazione con lo scopo di prevenirne la progressione in termini di severità (come endorsato nell'ambito della scheda tecnica del farmaco). Tale considerazione trova ulteriore riscontro nell'ambito degli studi DESTINY-Breast, nei quali è stata osservata una riduzione sostanziale della severità dell'ILD dopo l'implementazione di linee guida per la corretta gestione di tale tossicità.

Circa un terzo delle nostre pazienti ha manifestato altre tossicità oltre alle principali sopra riportate, le quali si sono verificate quasi sempre con grado G1: artralgia (la più frequente), diarrea (l'unica ad essersi manifestata con grado G2), mialgia, parestesie acrali, tossicità cutanea e dispepsia. La diarrea viene riportata anche dagli studi DESTINY-Breast, sebbene con incidenza maggiore.

Il rinvio della somministrazione e la riduzione della dose non sono stati infrequenti tra le pazienti ed in tutti i casi esse hanno avuto come causa la tossicità da Trastuzumab-deruxtecan. La sospensione definitiva del trattamento è invece avvenuta nella totalità dei casi a causa della progressione di malattia. Tale dato appare in contrasto con quanto osservato negli studi pivotali, in cui una proporzione non trascurabile (seppur minoritaria) di pazienti è andata incontro a discontinuazione definitiva del trattamento a causa di eventi avversi. Tale osservazione potrebbe essere in parte spiegata dall'applicazione,

nell'ambito della pratica clinica comune, di protocolli di discontinuazione definitiva del trattamento meno stringenti rispetto a quelli tipicamente applicati nell'ambito dei trial clinici. Per fare un esempio, una paziente con ILD G2 ha in seguito ripreso il trattamento a dosaggio ridotto di un livello poiché il clinico, in considerazione della risoluzione completa dell'evento, della sintomatologia correlata e delle scarse alternative terapeutiche ha ritenuto di proseguire la terapia. Questo ha costituito un beneficio clinico per la paziente in oggetto, la quale sta ad oggi proseguendo T-DXd con stretto monitoraggio del quadro polmonare al fine di individuare precocemente l'insorgenza di ILD ricorrente.

Se i dati di attività antitumorale, sia in termini di ORR sia di CBR, appaiono nel complesso piuttosto soddisfacenti per una popolazione HER2+ pesantemente pre-trattata, essi sono al contempo meno sorprendenti rispetto a quelli riportati negli studi pivotali, con particolare riferimento allo studio DESTINY-Breast01, il quale riflette maggiormente il setting che caratterizza la popolazione oggetto del presente studio (soprattutto in termini di entità e tipologia di pre-trattamento per malattia metastatica HER2+) e che pertanto maggiormente si presta ad un confronto con essa. Tale dato riflette un'osservazione frequente nell'ambito degli studi real-world, dove i dati di efficacy non sempre trovano pieno riscontro in termini di effectiveness in uno scenario di pratica clinica comune, gap da imputare (almeno in parte) alla maggiore eterogeneità della popolazione tipica di uno scenario di pratica clinica, spesso arricchite di caratteristiche sfavorevoli rispetto alle popolazioni altamente selezionate arruolate nell'ambito dei trial clinici registrativi. E' tuttavia importante sottolineare come, nell'ambito del presente studio, 5 pazienti (circa 20%) non siano ancora state sottoposte alla prima rivalutazione strumentale, pertanto non è escludibile che i dati di ORR e CBR possano ulteriormente migliorare ad un'analisi di attività antitumorale più matura, andando progressivamente a colmare il gap con i dati di attività antitumorale registrati nell'ambito degli studi clinici.

E' rilevante poi sottolineare come la nostra popolazione, a differenza degli studi pivotali, abbia incluso anche pazienti con metastasi cerebrali attive e che nel complesso l'attività di T-DXd sia risultata non particolarmente influenzata dalla presenza di malattia encefalica. Tale osservazione appare consistente con quanto recentemente riportato nell'ambito dello studio TUXEDO, che ha suggerito un'elevata attività di tale ADC anche in pazienti con metastasi cerebrali, compreso il sottogruppo con lesioni attive.

Nel complesso, i dati osservati nel presente studio osservazionale, confermano come T-DXd rappresenti una nuova strategia terapeutica di elevato valore clinico nell'ambito della gestione della paziente con malattia HER2+ avanzata. In particolare, abbiamo osservato dati incoraggianti di attività anti-tumorale in una popolazione pesantemente pretrattata e arricchita di pazienti con caratteristiche sfavorevoli (come ad esempio la presenza di metastasi cerebrali attive). Inoltre, i dati di tossicità correlata a T-DXd appaiono rassicuranti e suggeriscono come l'attenta applicazione dei protocolli di prevenzione, monitoraggio e trattamento endorsati nell'ambito della scheda tecnica del farmaco siano

risultati nel complesso in una maggiore maneggevolezza. I dati di tollerabilità osservati nell'ambito del presente studio potranno in aggiunta essere di ausilio ai clinici nel momento in cui T-DXd verrà reso disponibile in ambito di rimborsabilità da parte di AIFA e/o il cui utilizzo verrà garantito anche in linee di trattamento più precoci.

Le principali limitazioni del presente studio sono state la sua natura retrospettiva, la bassa numerosità campionaria ed il breve follow-up.

CONCLUSIONI

Date le ottime proprietà farmacologiche, i coniugati farmaco-anticorpo di nuova generazione (come Trastuzumab-deruxtecan), rappresentano al giorno d'oggi un'ottima prospettiva per diversi contesti oncologici, non solo in caso di tumori HER2+.

Nonostante la grande efficacia che ha caratterizzato l'impiego di T-DXd negli studi DESTINY-Breast, il problema legato alle tossicità non può ritenersi trascurabile. Gli eventi avversi evidenziati dal presente studio hanno confermato i principali effetti collaterali rilevati dai trials clinici, nei quali tuttavia si è osservata una gravità e talvolta anche una frequenza maggiore rispetto alla coorte delle nostre pazienti. Il motivo di questa discrepanza risiede nell'introduzione di misure atte a prevenire la loro insorgenza ed in un più attento monitoraggio delle pazienti; data l'esperienza accumulata grazie alla pratica clinica si è stati inoltre in grado di garantire una miglior gestione delle tossicità al momento della loro insorgenza.

Si sottolinea come l'attivazione di programmi nominali ad uso compassionevole costituisca un valido aiuto per quelle pazienti che abbiano bisogno di avere accesso a farmaci sperimentali prima ancora che essi vengano messi in commercio.

Va ricordata infine l'importanza dello svolgimento di studi real-world, i quali permettono al curante di avere una più concreta visione degli effetti del farmaco anche in pazienti non selezionate.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

[1] *Linee guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) neoplasia della mammella*
AIOM: edizione 2020 aggiornata al 16/02/2021.

[2] Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A.
Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths.
CA Cancer J Clin. 2011 Jul-Aug;61(4):212-36. doi: 10.3322/caac.20121. Epub 2011 J un 17. PMID: 21685461.

[3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.
Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.
CA Cancer J Clin. 2021 May; 71(3):209-249.

[4] Prat, Aleix & Pineda, Estela & Adamo, Barbara & Galván, Patricia & Fernandez-Martinez, Aranzazu & Gaba, Lydia & Díez, Marc & Viladot, Margarita & Arance, Ana & Muñoz, Montserrat. (2015).
Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. (Edinburgh, Scotland). 24. 10.1016/j.breast.2015.07.008.

[5] Sørlie, Therese & Perou, Charles & Tibshirani, Rob & Aas, Turid & Geisler, Stephanie & Johnsen, Hilde & Hastie, Trevor & Eisen, Michael & Rijn, Matt & Jeffrey, Stefanie & Thorsen, Thor & Quist, Hanne & Matese, John & Brown, Patrick & Botstein, David & Lønning, Per & Børresen-Dale, A.L.. (2001).
Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implication. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.
98. 10869-74. 10.1073/pnas.191367098.

[6] Kimberly H. Allison, MD1 ; M. Elizabeth H. Hammond, MD2 ; Mitchell Dowsett, PhD3 ; Shannon E. McKernin4 ; Lisa A. Carey, MD5 ; Patrick L. Fitzgibbons, MD6 ; Daniel F. Hayes, MD7 ; Sunil R. Lakhani, MD8,9; Mariana Chavez-MacGregor, MSc10; Jane Perlmutter, PhD11; Charles M. Perou, PhD5 ; Meredith M. Regan, ScD12; David L. Rimm, MD, PhD13; W. Fraser Symmans, MD10; Emina E. Torlakovic, MD, PhD14,15; Leticia Varella, MD16; Giuseppe Viale, MD17,18; Tracey F. Weisberg, MD19; Lisa M. McShane, PhD20; and Antonio C. Wolff, MD21.
Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer.
American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update.

[7] Antonio C. Wolff,* M. Elizabeth H. Hammond,* David G. Hicks,* Mitch Dowsett,* Lisa M. McShane,* Kimberly H. Allison, Donald C. Allred, John M.S. Bartlett, Michael Bilous, Patrick Fitzgibbons, Wedad Hanna, Robert B. Jenkins, Pamela B. Mangu, Soonmyung Paik, Edith A. Perez, Michael F. Press, Patricia A. Spears, Gail H. Vance, Giuseppe Viale, and Daniel F. Hayes*.

Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer.
American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline update.

[8] Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC.
T*riple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress.*
Breast Cancer Res. 2020 Jun 9; 22(1):61.

[9] Duffy, Michael & Harbeck, Nadia & Nap, Marius & Molina, Rafael & Nicolini, A. & Senkus-Konefka, Elzbieta & Cardoso, Fatima. (2017).
Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM).
European Journal of Cancer. 75. 284-298. 10.1016/j.ejca.2017.01.017.

[10] Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, Kim SI, Park BW.
Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry.
Breast. 2012 Feb;21(1):50-7. doi: 10.1016/j.breast.2011.07.008. Epub 2011 Aug 23. PMID: 21865043.

[11] Chen W, Hoffmann AD, Liu H, Liu X.
Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis.
NPJ Precis Oncol. 2018 Feb 16;2(1):4. doi: 10.1038/s41698-018-0047-0. PMID: 29872722; PMCID: PMC5871901.

[12] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K.
Metastatic behavior of breast cancer subtypes.
J Clin Oncol. 2010 Jul 10; 28(20):3271-7.

[13] Kast K, Link T, Friedrich K, Petzold A, Niedostatek A, Schoffer O, Werner C, Klug SJ, Werner A, Gatzweiler A, Richter B, Baretton G, Wimberger P.
Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome.
Breast Cancer Res Treat. 2015 Apr;150(3):621-9. doi: 10.1007/s10549-015-3341-3. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25783184.

[14] Dieci MV, Miglietta F, Griguolo G, Guarneri V.
Biomarkers for HER2-positive metastatic breast cancer: Beyond hormone receptors.
Cancer Treat Rev. 2020 Aug;88:102064. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102064. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32622272.

[15] Slamon, Dennis & Clark, Gary & Wong, Steven & Levin, Wendy & Ullrich, Axel & McGuire, William. (1987). Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL.

Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.
Science (Wash DC) 235: 177-182. Science (New York, N.Y.). 235. 177-82. 10.1126/science.3798106

[16] Cronin KA, Harlan LC, Dodd KW, Abrams JS, Ballard-Barbash R.
Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US.
Cancer Invest. 2010 Nov;28(9):963-8. doi: 10.3109/07357907.2010.496759. PMID: 20690807; PMCID: PMC5094051.

[17] Olayioye MA.
Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members.
Breast Cancer Res. 2001;3(6):385-9. doi: 10.1186/bcr327. Epub 2001 Oct 4. PMID: 11737890; PMCID: PMC138705.

[18] Pinkas-Kramarski R, Alroy I, Yarden Y.
ErbB receptors and EGF-like ligands: cell lineage determination and oncogenesis t hrough combinatorial signaling.
J Mammary Gland Biol Neoplasia. 1997 Apr;2(2):97-107. doi: 10.1023/a:1026343528967. PMID: 10882296.

[19] Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM, Hynes NE.
ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling.
EMBO J. 1997 Apr 1;16(7):1647-55. doi: 10.1093/emboj/16.7.1647. PMID: 9130710; PMCID: PMC1169769.

[20] Moasser MM.
The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis.
Oncogene. 2007 Oct 4;26(45):6469-87. doi: 10.1038/sj.onc.1210477. Epub 2007 Apr 30. PMID: 17471238; PMCID: PMC3021475.

[21] Pauletti G, Godolphin W, Press MF, Slamon DJ.
Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization.
Oncogene. 1996 Jul 4;13(1):63-72. PMID: 8700555.

[22] Gheni N, Westenberg D.
Quantitative real-time PCR assay with immunohistochemical evaluation of HER2/neu oncogene in breast cancer 72 patients and its correlation with clinicopathological findings.
Indian J Pathol Microbiol 2020; 63, Suppl S1:123-8

[23] Nitta H, Kelly BD, Allred C, Jewell S, Banks P, Dennis E, Grogan TM.

The assessment of HER2 status in breast cancer: the past, the present, and the future.
Pathol Int. 2016 Jun;66(6):313-24. doi: 10.1111/pin.12407. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27061008.

[24] Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, Bilous M, Ellis IO, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, McShane LM, Dowsett M.
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update.
J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2105-2122. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738. Epub 2018 May 30. PMID: 29846122.

[25] Masood S, Bui MM.
Prognostic and predictive value of HER2/neu oncogene in breast cancer.
Microsc Res Tech. 2002 Oct 15;59(2):102-8. doi: 10.1002/jemt.10181. PMID: 12373720.

[26] Loibl S, Gianni L.
HER2-positive breast cancer.
Lancet. 2017 Jun 17;389(10087):2415-2429. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32417-5. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27939064.

[27] Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M.
Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer.
Ann Oncol. 2007 Jun;18(6):977-84. doi: 10.1093/annonc/mdl475. Epub 2007 Jan 17. PMID: 17229773.

[28] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L.
Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.
N Engl J Med. 2001 Mar 15;344(11):783-92. doi: 10.1056/NEJM200103153441101. PMID: 11248153.

[29] Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R.
Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer.
Oncologist. 2006;11 Suppl 1:4-12. doi: 10.1634/theoncologist.11-90001-4. PMID: 16971734.

[30] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C;

Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial.
Lancet. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. Epub 2017 Feb 17. Erratum in: Lancet. 2019 Mar 16;393(10176):1100. PMID: 28215665; PMCID: PMC5465633.

[31] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, Martino S, Rastogi P, Gralow J, Swain SM, Winer EP, Colon-Otero G, Davidson NE, Mamounas E, Zujewski JA, Wolmark N.
Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831.
J Clin Oncol. 2014 Nov 20;32(33):3744-52. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25332249; PMCID: PMC4226805.

[32] Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J;
Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.
N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1273-83. doi: 10.1056/NEJMoa0910383. PMID: 21991949; PMCID: PMC3268553.

[33] Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, Utriainen T, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkiö S, Möykkynen K, Helle L, Ingalsuo S, Pajunen M, Huusko M, Salminen T, Auvinen P, Leinonen H, Leinonen M, Isola J, Kellokumpu-Lehtinen PL.
Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial.
J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5685-92. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4577. Epub 2009 Nov 2. PMID: 19884557.

[34] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Moliterni A, Vazquez F, Byakhov MJ, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Magazzù D, Heinzmann D, Steinseifer J, Valagussa P, Baselga J.
Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort.
Lancet Oncol. 2014 May;15(6):640-7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4. Epub 2014 Mar 20. Erratum in: Lancet Oncol. 2018 Dec;19(12):e667. PMID: 24657003.

[35] Nebigil, 2018,
Frontiers in Pharmacology;
Ewer, 2015 Nature Reviews Cardiology; Force, 2007, Nature Reviews Cancer.

[36] *Herceptin (trastuzumab): full prescribing information*.
www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf
(u.c. 06.06.21)

[37] Nemeth BT, Varga ZV, Wu WJ, Pacher P.
Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies.
Br J Pharmacol. 2017 Nov;174(21):3727-3748. doi: 10.1111/bph.13643. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27714776; PMCID: PMC5647179.

[38] Chan R, Hardy WR, Laing MA, Hardy SE, Muller WJ.
The catalytic activity of the ErbB-2 receptor tyrosine kinase is essential for embryonic development.
Mol Cell Biol. 2002 Feb;22(4):1073-8. doi: 10.1128/MCB.22.4.1073-1078.2002. PMID: 11809799; PMCID: PMC134647.

[39] Crone SA, Zhao YY, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Yet al.
ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy.
Nat Med 2002; 8: 459–465.

[40] Jhaveri K, Esteva FJ.
Pertuzumab in the treatment of HER2+ breast cancer.
J Natl Compr Canc Netw. 2014 Apr; 12(4):591-8.

[41] https://www.aiom.it/pertuzumab-trastuzumab-and-docetaxel-for-her2-positive-metastatic-breast-cancer-cleopatra-end-of-study-results-from-a-double-blind-randomised-placebo-controlled-phase-3-study/

[42] Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J M, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J.
Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.
Lancet Oncol. 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23602601; PMCID: PMC4076842.

[43] AIOM: Associazione Italiana di Oncologia Medica

[44] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P.
5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial.
Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7. Epub 2016 May 11. PMID: 27179402.

[45] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; APHINITY Steering Committee and Investigators. *Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer.* N Engl J Med. 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Epub 2017 Jun 5. Erratum in: N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):702. Erratum in: N Engl J Med. 2018 Oct 18;379(16):1585. PMID: 28581356; PMCID: PMC5538020.

[46] Nordstrom JL, Gorlatov S, Zhang W, Yang Y, Huang L, Burke S, Li H, Ciccarone V, Zhang T, Stavenhagen J, Koenig S, Stewart SJ, Moore PA, Johnson S, Bonvini E. *Anti-tumor activity and toxicokinetics analysis of MGAH22, an anti-HER2 monoclonal antibody with enhanced Fcγ receptor binding properties.* Breast Cancer Res. 2011;13(6):R123. doi: 10.1186/bcr3069. Epub 2011 Nov 30. PMID: 22129105; PMCID: PMC3326565.

[47] Bang YJ, Giaccone G, Im SA, et al. *First-in-human phase 1 study of dximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors.* Ann On- col 2017; 28: 855-861.

[48] Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, Pegram MD, Wright GS, Saura C, Escrivá-de-Romaní S, De Laurentiis M, Levy C, Brown-Glaberman U, Ferrero JM, de Boer M, Kim SB, Petráková K, Yardley DA, Freedman O, Jakobsen EH, Kaufman B, Yerushalmi R, Fasching PA, Nordstrom JL, Bonvini E, Koenig S, Edlich S, Hong S, Rock EP, Gradishar WJ; *SOPHIA Study Group. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial.* JAMA Oncol. 2021 Apr 1;7(4):573-584. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7932. PMID: 33480963; PMCID: PMC7823434.

[49] Schlam I, Nunes R, Lynce F. *Profile of Margetuximab: Evidence to Date in the Targeted Treatment of Metastatic HER2-positive Breast Cancer.* Onco Targets Ther. 2022;15:471-478. Published 2022 Apr 28. doi:10.2147/OTT.S272197

[50] Tsang RY, Sadeghi S, Finn RS. *Lapatinib, a Dual-Targeted Small Molecule Inhibitor of EGFR and HER2, in HER2-Amplified Breast Cancer: From Bench to Bedside.* Clinical Medicine Insights: Therapeutics. January 2011.

[51] Scaltriti M, Verma C, Guzman M, Jimenez J, Parra JL, Pedersen K, Smith DJ, Landolfi S, Ramon y Cajal S, Arribas J, Baselga J. *Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity.* Oncogene. 2009 Feb 12;28(6):803-14. doi: 10.1038/onc.2008.432. Epub 2008 Dec 8. PMID: 19060928.

[52] Geyer CE, Forster J, D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D.
Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer.
N Engl J Med. 2006 Dec 28;355(26):2733-43. doi: 10.1056/NEJMoa064320. Erratum in: N Engl J Med. 2007 Apr 5;356(14):1487. PMID: 17192538.

[53] Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE.
Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial.
Oncologist. 2010;15(9):924-34. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0181. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20736298; PMCID: PMC3228041.

[54] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, Ellis C, Florance A, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J.
Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study.
J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2585-92. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6725. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22689807.

[55] Fernandez-Martinez A, Krop IE, Hillman DW, Polley MY, Parker JS, Huebner L, Hoadley KA, Shepherd J, Tolaney S, Henry NL, Dang C, Harris L, Berry D, Hahn O, Hudis C, Winer E, Partridge A, Perou CM, Carey LA.
Survival, Pathologic Response, and Genomics in CALGB 40601 (Alliance), a Neoadjuvant Phase III Trial of Paclitaxel-Trastuzumab With or Without Lapatinib in HER2-Positive Breast Cancer.
J Clin Oncol. 2020 Dec 10;38(35):4184-4193. doi: 10.1200/JCO.20.01276. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33095682; PMCID: PMC7723687.

[56] Swain SM, Tang G, Brauer HA, Goerlitz DS, Lucas PC, Robidoux A, Harris BT, Bandos H, Ren Y, Geyer CE Jr, Rastogi P, Mamounas EP, Wolmark N.
NSABP B-41, a Randomized Neoadjuvant Trial: Genes and Signatures Associated with Pathologic Complete Response.
Clin Cancer Res. 2020 Aug 15;26(16):4233-4241. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0152. Epub 2020 May 5. PMID: 32371537; PMCID: PMC7724952.

[57] Guarneri V, Frassoldati A, Piacentini F, Jovic G, Giovannelli S, Oliva C, Conte P.
Preoperative chemotherapy plus lapatinib or trastuzumab or both in HER2-positive operable breast cancer (CHERLOB Trial).
Clin Breast Cancer. 2008 Apr;8(2):192-4. doi: 10.3816/CBC.2008.n.022. PMID: 18621618.

[58] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, Gómez H, Dinh P, Fauria K, Van Dooren V, Aktan G, Goldhirsch A, Chang TW, Horváth Z, Coccia-Portugal M, Domont J, Tseng LM, Kunz G, Sohn JH, Semiglazov V, Lerzo G, Palacova M, Probachai V, Pusztai L, Untch M, Gelber RD, Piccart-Gebhart M;
NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast

cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.
Lancet. 2012 Feb 18;379(9816):633-40. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61847-3. Epub 2012 Jan 17. Erratum in: Lancet. 2012 Feb 18;379(9816):616. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected. PMID: 22257673; PMCID: PMC5705192.

[59] Huober J, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Untch M, Fumagalli D, Sarp S, Lang I, Smith I, Boyle F, Xu B, Lecocq C, Wildiers H, Jouannaud C, Hackman J, Dasappa L, Ciruelos E, Toral Pena JC, Adamchuk H, Hickish T, de la Pena L, Jackisch C, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Di Cosimo S.
Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1-06): updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer. Eur J Cancer. 2019 Sep;118:169-177. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.038. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31377477.

[60] Guarneri V, Griguolo G, Miglietta F, Conte PF, Dieci MV, Girardi F.
Survival after neoadjuvant therapy with trastuzumab-lapatinib and chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials.
ESMO Open. 2022 Apr;7(2):100433. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100433. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35276440; PMCID: PMC8917305.

[61] Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, Gomez HL, Romieu G, Manikhas A, Kennedy MJ, Press MF, Maltzman J, Florance A, O'Rourke L, Oliva C, Stein S, Pegram M.
Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer.
J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5538-46. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3734. Epub 2009 Sep 28. PMID: 19786658.

[62] Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, Press MF, Tjulandin S, Iwata H, Simon SD, Kenny S, Sarp S, Izquierdo MA, Williams LS, Gradishar WJ.
Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE.
J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):741-748. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7824. Epub 2017 Dec 15. Retraction in: J Clin Oncol. 2021 Jan 1;39(1):95. PMID: 29244528; PMCID: PMC7444639.

[63] Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al.
Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial.
J Clin Oncol. 2016 Apr 1; 34(10):1034-42.77

[64] Kulukian A, Lee P, Taylor J, Rosler R, de Vries P, Watson D, Forero-Torres A, Peterson S.
Preclinical Activity of HER2-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor Tucatinib as a Single Agent or in Combination with Trastuzumab or Docetaxel in Solid Tumor Models.
Mol Cancer Ther. 2020 Apr;19(4):976-987. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0873. PMID: 32241871.

[65] Murthy R, Borges VF, Conlin A, Chaves J, Chamberlain M, Gray T, Vo A, Hamilton E.
Tucatinib with capecitabine and Trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study.
Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):880-888. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30256-0. Epub 2018 May 24. PMID: 29804905.

[66] Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, Lin NU, Borges V, Abramson V, Anders C, Bedard PL, Oliveira M, Jakobsen E, Bachelot T, Shachar SS, Müller V, Braga S, Duhoux FP, Greil R, Cameron D, Carey LA, Curigliano G, Gelmon K, Hortobagyi G, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Palanca-Wessels MC, Walker L, Feng W, Winer EP.
Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.
N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):586. PMID: 31825569.

[67] Xuhong JC, Qi XW, Zhang Y, Jiang J.
Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors Lapatinib, Neratinib and Pyrotinib in HER2-positive breast cancer.
Am J Cancer Res. 2019 Oct 1;9(10):2103-2119. PMID: 31720077; PMCID: PMC6834479.

[68] Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH, Gnant M, Tomašević Z, Denduluri N, Šeparović R, Gokmen E, Bashford A, Ruiz Borrego M, Kim SB, Jakobsen EH, Ciceniene A, Inoue K, Overkamp F, Heijns JB, Armstrong AC, Link JS, Joy AA, Bryce R, Wong A, Moran S, Yao B, Xu F, Auerbach A, Buyse M, Chan A; ExteNET Study Group.
Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2017 Dec;18(12):1688-1700. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29146401.

[69] Nerlynx- European Medicines Agency.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynxepar-product-information_en.pdf (u.c. 06.06.21).

[70] Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA, Kim SB, Moy B, Delaloge S, Gradishar W, Masuda N, Palacova M, Trudeau ME, Mattson J, Yap YS, Hou MF, De Laurentiis M, Yeh YM, Chang HT, Yau T, Wildiers H, Haley B, Fagnani D,

Lu YS, Crown J, Lin J, Takahashi M, Takano T, Yamaguchi M, Fujii T, Yao B, Bebchuk J, Keyvanjah K, Bryce R, Brufsky A; NALA Investigators.
Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial.
J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3138-3149. doi: 10.1200/JCO.20.00147. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678716; PMCID: PMC7499616.

[71] Abraham J, Montero AJ, Jankowitz RC, Salkeni MA, Beumer JH, Kiesel BF, Piette F, Adamson LM, Nagy RJ, Lanman RB, Sperinde J, Huang W, Allegra CJ, Srinivasan A, Wang Y, Pogue-Geile KL, Lucas PC, Jacobs SA.
Safety and Efficacy of T-DM1 Plus Neratinib in Patients With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: NSABP Foundation Trial FB-10.
J Clin Oncol. 2019 Oct 10;37(29):2601-2609. doi: 10.1200/JCO.19.00858. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31442103; PMCID: PMC6784849.

[72] Blair HA.
Pyrotinib: First Global Approval.
Drugs. 2018 Nov;78(16):1751- 1755.

[73] Zefei Jiang, Min Yan, Xichun Hu, et al. and for the PHENIX Study Group.
Pyrotinib combined with capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: A randomized phase III study.
Journal of Clinical Oncology 2019; 37:15_suppl, 1001-1001

[74] Xu B, Yan M, Ma F, et al.; PHOEBE Investigators.
Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):351-360.79

[75] Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, Blättler WA, Lambert JM, Chari RV, Lutz RJ, Wong WL, Jacobson FS, Koeppen H, Schwall RH, Kenkare-Mitra SR, Spencer SD, Sliwkowski MX.
Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate.
Cancer Res. 2008 Nov 15;68(22):9280-90. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1776. PMID: 19010901.

[76] Barok M, Joensuu H, Isola J.
Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance.
Breast Cancer Res. 2014 Mar 5;16(2):209. doi: 10.1186/bcr3621. PMID: 24887180; PMCID: PMC4058749.

[77] Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group.
Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer.

N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19):1783-91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124. Epub 2012 Oct 1. Erratum in: N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2442. PMID: 23020162; PMCID: PMC5125250.

[78] Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, Hoersch S, Smitt M, Wildiers H.
Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2017 Jun;18(6):743-754. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3. Epub 2017 May 16. PMID: 28526538.

[79] Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, Martin M, Pienkowski T, Pivot X, Burris H 3rd, Petersen JA, Stanzel S, Strasak A, Patre M, Ellis P. *Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study*.
J Clin Oncol. 2017 Jan 10;35(2):141-148. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4887. Epub 2016 Nov 7. Erratum in: J Clin Oncol. 2017 Jul 10;35(20):2342. Erratum in: J Clin Oncol. 2019 Feb 1;37(4):358. PMID: 28056202; PMCID: PMC5455677.

[80] Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D.
Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):115-126. doi: 10.1016/S1470-2045(17) 30716-7. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29175149.

[81] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE Jr; KATHERINE Investigators.
Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer.
N Engl J Med. 2019 Feb 14;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516102.

[82] https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30328-6/fulltext

[83] Manich CS, O'Shaughnessy J, Aftimos PG, et al. LBA15.
Primary outcome of the phase III SYD985.002/TULIP trial comparing [vic-] trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER-positive locally advanced or metastatic breast cancer.
Presented at: 2021 ESMO Annual Congress. September 16-21, 2021.

[84] Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R.
HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer.
Int J Mol Sci. 2019 Mar 5;20(5):1115. doi: 10.3390/ijms20051115. PMID: 30841523; PMCID: PMC6429068.

[85] Modi S.
Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Plain language summary of the DESTINY-Breast01 study.
Future Oncol. 2021 Sep 1;17(26):3415-3423. doi: 10.2217/fon-2021-0427. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34263665.

[86] Bartsch R.
Trastuzumab-deruxtecan: an investigational agent for the treatment of HER2-positive breast cancer.
Expert Opin Investig Drugs. 2020 Sep;29(9):901-910. doi: 10.1080/13543784.2020.1792443. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32701032.

[87] *Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki): US prescribing information.*
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761139s000l bl.pdf (u.c. 06.06.21).

[88] Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng LM, Petry V, Chung CF, Iwata H, Hamilton E, Curigliano G, Xu B, Huang CS, Kim JH, Chiu JWY, Pedrini JL, Lee C, Liu Y, Cathcart J, Bako E, Verma S, Hurvitz SA; DESTINY-Breast03 Trial Investigators.
Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer.
N Engl J Med. 2022 Mar 24;386(12):1143-1154. doi: 10.1056/NEJMoa2115022. PMID: 35320644.

[89] Jose Perez, Laia Garrigós, Maria Gion, Pasi A. Jänne, Kohei Shitara, Salvatore Siena & Javier Cortés (2021).
Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic breast cancer and beyond.
Expert Opinion on Biological Therapy, DOI: 10.1080/14712598.2021.1890710).

[90] https://clinicaltrials.gov/

[91] Indini A, Rijavec E, Grossi F.
Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors.
Int J Mol Sci. 2021 Apr 30;22(9):4774. doi: 10.3390/ijms22094774. PMID: 33946310; PMCID: PMC8125530.

[92] Andrikopoulou A, Zografos E, Liontos M, Koutsoukos K, Dimopoulos MA, Zagouri F.
Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a): The Latest Research and Advances in Breast Cancer.
Clin Breast Cancer. 2021 Jun;21(3):e212-e219. doi: 10.1016/j.clbc.2020.08.006. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32917537.).

[93] Ferraro E, Drago JZ, Modi S.
Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions.
Breast Cancer Res. 2021 Aug 11;23(1):84. doi: 10.1186/s13058-021-01459-y. PMID: 34380530; PMCID: PMC8356386.)

[94] Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, Krop IE, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP, Davidson NE.
Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update.
J Clin Oncol. 2018 Sep 10;36(26):2736-2740. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2697. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29939838.

[95] *Breast cancer guidelines by NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*
(Version 4.2021- April 28, 2021).
www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (u.c. 17.06.21).

[96] F. Miglietta , M. Bottosso , G. Griguolo, M. V. Dieci & V. Guarneri
Major advancements in metastatic breast cancer treatment: when expanding options means prolonging survival.
Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University of Padova, Padova; 2 Division of Oncology 2, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova, Italy.

[97] Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, Karlsson P, Tange UB, Sørensen PG, Møller S, Bergh J, Langkjer ST.
Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study.
J Clin Oncol. 2011 Jan 20;29(3):264-71. doi: 10.1200/JCO.2010.30.8213. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21149659.

[98] Kiba T, Morii N, Takahashi H, et al.
Examination of the clinical efficacy of Eribulin and Trastuzumab in HER2-positive recurrent breast cancer.
Mol Clin Oncol. 2016 Jan;4(1):47-50.

[99] Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Zielinski CC, Steger GG.
Capecitabine and Trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer.
J Clin Oncol. 2007 Sep 1;25(25):3853-8. doi: 10.1200/JCO.2007.11.9776. Epub 2007 Aug 6. PMID: 17679724.

[100] Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, Hegg R, Easton V, Wohlfarth C, Arpino G;
PERTAIN Study Group. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and

Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial.
J Clin Oncol. 2018 Oct 1;36(28):2826-2835. doi: 10.1200/JCO.2017.76.7863. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30106636.

[101] Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, Hilton JF, Troso-Sandoval TA, Ricci F, Im SA, Kim SB, Johnston SR, Chan A, Goel S, Catron K, Chapman SC, Price GL, Yang Z, Gainford MC, André F.
Abemaciclib plus Trastuzumab with or without fulvestrant versus Trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarcHER): a randomised, open-label, phase 2 trial.
Lancet Oncol. 2020 Jun;21(6):763-775. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30112-1. Epub 2020 Apr 27. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):e92. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 Nov;22(11):e472. PMID: 32353342.

[102] DOI: 10.1200/OP.21.00172 JCO Oncology Practice 17, no. 10 (October 01, 2021) 594-604.

[103] Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, Metzger-Filho O, Hogge L, Scullion M, Láng I, Wardley A, Lichinitser M, Sanchez RI, Müller V, Dodwell D, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, Cameron D.
CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant Trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01).
Lancet Oncol. 2013 Mar;14(3):244-8. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70017-2. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23414588.

[104] Priedigkeit N, Hartmaier RJ, Chen Y, Vareslija D, Basudan A, Watters RJ, Thomas R, Leone JP, Lucas PC, Bhargava R, Hamilton RL, Chmielecki J, Puhalla SL, Davidson NE, Oesterreich S, Brufsky AM, Young L, Lee AV.
Intrinsic Subtype Switching and Acquired ERBB2/HER2 Amplifications and Mutations in Breast Cancer Brain Metastases.
JAMA Oncol. 2017 May 1;3(5):666-671. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5630. Erratum in: JAMA Oncol. 2017 Mar 1;3(3):418. PMID: 27926948; PMCID: PMC5508875.

[105] Lin NU.
Brain metastases in HER2-positive breast cancer.
Lancet Oncol. 2013 Mar; 14(3):185-6.82.

[106] Gori S, Rimondini S, De Angelis V, Colozza M, Bisagni G, Moretti G, Sidoni A, Basurto C, Aristei C, Anastasi P, Crinò L.
Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors.
Oncologist. 2007 Jul;12(7):766-73. doi: 10.1634/theoncologist.12-7-766. PMID: 17673608.

[107] Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, Giordano SH, Kirshner JJ, Krop IE, Levinson J, Modi S, Patt DA, Perlmutter J, Winer EP, Lin NU.
Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update.
J Clin Oncol. 2018 Sep 20;36(27):2804-2807. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2713. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29939840.

[108] *Trattamento delle metastasi cerebrali da carcinoma mammario HER2+, il carcinoma della mammella 2018.*
www.aiom.it/wpcontent/uploads/0208/11/2018_carcinoma_mammella.pdf
(u.c. 06.06.21)

[109] Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V.
Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier.
Anticancer Drugs. 2007 Jan;18(1):23-8. doi:
10.1097/01.cad.0000236313.50833.ee. PMID: 17159499.

[110] Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, Jimenez M, Le Rhun E, Pierga JY, Gonçalves A, Leheurteur M, Domont J, Gutierrez M, Curé H, Ferrero JM, Labbe-Devilliers C.
Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study.
Lancet Oncol. 2013 Jan;14(1):64-71. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70432-1. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23122784.

[111] Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, Chan S, Fabi A, Bidoli P, Gori S, Ciruelos E, Dank M, Hornyak L, Margolin S, Nusch A, Parikh R, Nagi F, DeSilvio M, Santillana S, Swaby RF, Semiglazov V.
CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer.
J Clin Oncol. 2015 May 10;33(14):1564-73. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1794. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25605838.

[112] Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, Okines A, Abramson V, Bedard PL, Oliveira M, Mueller V, Zelnak A, DiGiovanna MP, Bachelot T, Chien AJ, O'Regan R, Wardley A, Conlin A, Cameron D, Carey L, Curigliano G, Gelmon K, Loibl S, Mayor J, McGoldrick S, An X, Winer EP.
Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial.
J Clin Oncol. 2020 Aug 10;38(23):2610-2619. doi: 10.1200/JCO.20.00775. Epub 2020 May 29. PMID: 3246895; PMCID: PMC7403000.

[113] Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, Melisko ME, Parsons HA, Cropp AM, Silvestri K, Cotter CM, Componeschi KP, Marte JM, Connolly RM, Moy B, Van Poznak CH, Blackwell KL, Puhalla SL, Jankowitz RC, Smith KL, Ibrahim N, Moynihan TJ, O'Sullivan CC, Nangia J, Niravath P, Tung N, Pohlmann PR, Burns R, Rimawi MF, Krop IE, Wolff AC, Winer EP, Lin NU;
Translational Breast Cancer Research Consortium. TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases.
J Clin Oncol. 2019 May 1;37(13):1081-1089. doi: 10.1200/JCO.18.01511. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30860945; PMCID: PMC6494354.

[114] R. Bartsch, A.S. Berghoff, J. Furtner, E.S. Bergen, S. Roider-Schur, M. Marhold, A.M. Starzer, H. Forstner, B. Rottenmanner, K. Dieckmann, Z.A. Bago-Horvath, G. Widhalm, A. Ilhan-Mutlu, C. Minichsdorfer, T. Fuereder, C.F. Singer, A. Weltermann, M. Preusser
Intracranial activity of trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive breast cancer patients with active brain metastases: Results from the first stage of the phase II TUXEDO-1 trial.
OncologyPro

[115] M. Vaz Batista, J.M. Pérez-Garcia, A. Llombart Cussac, P. Cortez, M. Ruiz Borrego, J. De La Haba, J.M. Cejalvo, F. Racca, S. Servitja, S. Blanch, L. Lema, M. Galàn Garmaje, M. Fernández-Abad, A. Fernández, V. Iranzo, S. González-Santiago, M. Gion, M. Nave, J. Cortés, S. Braga.
DEBBRAH. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in HER2-positive (HER2+) and HER2-low expressing (HER-LE) metastatic breast cancer (MBC) with brain metastases (BM) and/or leptomeningeal carcinomatosis (LMC).
Annals of Oncology

[116] RECIST guidelines v. 1.1, avaliable at: https://recist.eortc.org/recist-1-1-2/.

[117] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017, 155.

[118] ema.europa.eu,documents/product-information/enhertu-epar-product-information_it.