

# L'impiego di trastuzumab in fase adiuvante

G. MARIANI\*, M. ZAMBETTI\*

LE CRESCENTI CONOSCENZE sulla biologia molecolare del carcinoma mammario hanno portato alla messa a punto di terapie disegnate specificamente per interferire con i processi responsabili della promozione e progressione tumorale attraverso l'azione selettiva verso bersagli molecolari definiti.

Trastuzumab, T (Herceptin®), anticorpo monoclonale ricombinante anti-HER2, è il primo agente entro questa classe di farmaci con documentata attività nel carcinoma mammario. Studi clinici randomizzati ne hanno stabilito chiaramente il ruolo in associazione alla chemioterapia nella malattia metastatica<sup>(1,2)</sup>.

Alla luce di dati così rilevanti e convincenti nella fase metastatica della malattia, sono stati disegnati e sono ancora in corso quattro grandi studi randomizzati (NSABP B-31, NCCTG-N9831, HERA, BCIRG 006) che prevedono l'utilizzo di T quale terapia adiuvante del carcinoma mammario con iperespressione (valutata come 3+ di positività all'esame immunocistochemico) o amplificazione dell'oncogene HER2<sup>(3-5)</sup>. Tali studi coinvolgono oltre 13.000 donne con linfonodi ascellari positivi o negativi, trattate con durata e modalità di somministrazione di T differenti, in associazione o alla conclusione della chemioterapia adiuvante.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dell'analisi ad interim di questi quattro studi clinici, ai quali si sono aggiunti più recentemente i dati dello studio FinHer, condotto su un più limitato numero di pazienti<sup>(6)</sup>. La rilevanza dei risultati è stata definita "rivoluzionaria" e ha confermato l'assunto dell'efficacia del trattamento mirato del carcinoma mammario anche in regime adiuvante o precauzionale.

Trastuzumab è stato somministrato con diversa modalità: settimanale oppure ogni 3 settime-

ne, concomitante o sequenziale rispetto alla chemioterapia. Inoltre, sono state testate durate differenti del trattamento, dalle 9 settimane dello studio FinHER ai 2 anni dello studio HERA. Differenti anche i regimi di chemioterapia utilizzati nei diversi studi, comprensivi e non di antracine, taxani e sali del platino. La tabella 1 riporta in sintesi le principali caratteristiche degli studi clinici con T adiuvante.

Questi studi, anche se differenti nel disegno clinico, hanno in realtà molti punti in comune: positività per HER2 (IHC o FISH, con conferma del dato presso un laboratorio centralizzato), valutazione basale della funzione cardiaca (ecografia o MUGA scan), monitoraggio cardiologico.

L'analisi ad interim, anche nel breve periodo di osservazione, ha univocamente confermato che l'aggiunta di T riduce il rischio di recidiva e determina un aumento significativo della sopravvivenza libera da malattia (tabella 2)<sup>(3-6)</sup>.

La consistenza del vantaggio è clinicamente rilevante: l'analisi combinata dei due studi americani, con analogo disegno, ha documentato a 3 anni una riduzione del rischio di ripresa di malattia del 52%, evidente in tutti i sottogruppi, e una riduzione del rischio di morte del 33%. In termini assoluti, l'87,1% delle pazienti era vivo senza ripresa di malattia nel braccio trattato con T rispetto al 75,4% del braccio di controllo<sup>(3)</sup>. In particolare, la ripresa distante come prima sede di malattia era significativamente inferiore nel sottogruppo di pazienti trattate con T rispetto al gruppo di controllo (HR= 0,47; p<0,0001), con un vantaggio assoluto del 16% a 4 anni<sup>(3)</sup>.

Nonostante il diverso disegno dello studio e un ancor più breve periodo di osservazione (un anno), i risultati dello studio HERA hanno analogamente confermato che la terapia con T per un anno migliora significativamente la sopravviven-

\* *Oncologia Medica 1, Istituto Nazionale Tumori, Milano*

## ● OBIETTIVO SU L'IMPIEGO DI TRASTUZUMAB IN FASE ADIUVANTE

za libera da malattia (HR= 0,54; p<0,0001), con un vantaggio assoluto dell'8,4% valutato a 2 anni<sup>(4)</sup>. Mentre non erano state inizialmente documentate differenze per quanto riguarda la sopravvivenza globale, tale vantaggio è emerso in un aggiornamento successivo con un follow up a 2 anni (HR= 0,64; p<0,0001).

Lo studio BCIRG 006 prevedeva la somministrazione di docetaxel anziché di paclitaxel e un braccio di trattamento senza antracicline con la somministrazione concomitante di T sin dall'inizio del trattamento: a 23 mesi entrambi i bracci di terapia contenenti T hanno dimostrato un vantaggio significativo per la sopravvivenza libera da malattia<sup>(5)</sup>.

I risultati di tutti questi studi dimostrano inequivocabilmente che la disponibilità di T in

fase adjuvante rappresenta un importante traguardo dal punto di vista clinico e un'eccezionale opportunità per le pazienti.

Sono però opportune alcune riflessioni<sup>(7)</sup>.

*Come dobbiamo applicare trastuzumab in fase adjuvante?*

Una questione aperta è la durata ottimale del trattamento. La somministrazione di un anno di T adottata negli studi NSABP B-31, NCCTG-N9831 e BCIRG 006 è attualmente considerata convenzionale. Tuttavia, lo studio FinHer (studio finlandese condotto senza supporto di sponsor) documenta con sole 9 settimane di T un beneficio dello stesso ordine di grandezza osservato negli altri studi clinici che ne prevedono la somministrazione per almeno un anno<sup>(6)</sup>. Lo studio è tut-

**TABELLA I. PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI STUDI CLINICI CON TRASTUZUMAB ADIUVANTE**

	NUMERO PAZIENTI	CHEMIOTERAPIA	H TIMING	H SCHEDULA	H DURATA
<b>NSABP B-31</b>	2.700	AC→T AC→TH	concomitante → sequenziale	q1 settimana	1 anno
<b>NCCTG N9831</b>	3.300	AC→T AC→wTH AC→wT→ H	concomitante → sequenziale	q1 settimana	1 anno
<b>HERA</b>	5.090	≠	sequenziale	q3 settimane	1-2 anni
<b>BCIRG 006</b>	3.150	AC→D AC→DH CbD H	concomitante → sequenziale	q3 settimane	1 anno
<b>FINHer</b>	232 *	D±H→FEC V±H→FEC	concomitante	q1 settimana	9 settimane

\* sottogruppo HER2+ /1.010 pazienti intera casistica

**LEGENDA:** NSABP=National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NCCTG=North Central Cancer Treatment Group, HERA=Herceptin Adjuvant Trial, BCIRG=Breast Cancer International Research Group, FINHer=Finland Herceptin Study

A=doxorubicina, C=ciclofosfamida, Cb=carboplatino, D=docetaxel, E=epirubicina, F=fluorouracile, H=trastuzumab, T=paclitaxel, wT=paclitaxel settimanale, V=vinorelbina

tavia criticabile per alcuni aspetti: le dimensioni limitate del campione, con 232 su 1.010 pazienti totali positive per HER2, la percentuale di pazienti con linfonodi negativi sbilanciata a sfavore del braccio di controllo, l'impiego di regimi chemioterapici non convenzionali. Nonostante queste considerazioni, tale studio apre comunque un interessante scenario, nella direzione opposta allo studio HERA (1 vs 2 anni, dati non disponibili).

#### *Qual è la tossicità del trastuzumab?*

I dati disponibili sono concordemente indicativi del fatto che il rischio di tossicità cardiaca è accettabile e sopravanzato dai benefici del trattamento. La tossicità cardiaca di grado 3 e 4 è apparsa significativamente superiore nel braccio di trattamento con T, variando dal 4,1 allo 0,5% (vs 0-1,2% nel braccio di controllo), in verosimile correlazione con l'intervallo trascorso dal trattamento con le antracicline (tabella 3)<sup>(8-9)</sup>. Tale tossicità è solitamente reversibile con la sospensione della terapia e responsiva al trattamento cardiologico

standard. In base a una specifica valutazione nell'ambito dello studio NSABP B-31, esisterebbe inoltre un "plateau" del rischio, solitamente raggiunto durante l'anno di trattamento con T, con solo pochi ulteriori casi di tossicità cardiaca diagnosticati in seguito<sup>(10)</sup>.

#### *Tutte le pazienti con carcinoma mammario e iper-espressione di HER2 devono essere trattate con trastuzumab?*

La potenziale tossicità e l'alto costo del trattamento sono aspetti critici cui potrebbe ovviare la disponibilità di validi predittori di risposta.

L'amplificazione di cMYC è stata analizzata nello studio B-31 sulla scorta di una valutazione precedente indicativa di una frequente co-amplificazione di cMYC e HER2 e del peggioramento prognostico legato a tale co-amplificazione. Nello studio B-31 (1.549 campioni analizzati su 1.736 pazienti arruolate nello studio), cMYC è risultato amplificato nel 30% dei casi, con una chiara relazione tra il vantaggio della somministrazione di T

**TABELLA 2. RISULTATI DEGLI STUDI CLINICI CON TRASTUZUMAB ADIUVANTE**

	FOLLOW UP MEDIANO MESI	DFS HR	VALORE p	DDFS O TTDR HR	VALORE p	OS HR	VALORE p
NSABP B-31 NCCTG N9831 <i>Joint analysis</i>	24	0,48	<0,0001	0,47	<0,0001	0,67	0,015
HERA	12	0,54	<0,0001	0,51	<0,0001	0,76	0,26
BCIRG 006	23	0,49 * 0,61 **	0,00000048 0,00015	-	-	-	-
FINHer <sup>o</sup>	38	0,42	0,01	0,29	0,002	0,41	0,07

\* AC-TH (A=doxorubicina, C=ciclofosfamide, T=docetaxel, H=trastuzumab), \*\* TCH (T=docetaxel, C=carboplatino, H=trastuzumab)

**LEGENDA:** DFS=disease-free survival, DDFS=distant disease-free survival, TTDR=time to distant relapse, OS=overall survival

NSABP=National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NCCTG=North Central Cancer Treatment Group, HERA=Herceptin Adjuvant Trial,

BCIRG=Breast Cancer International Research Group, FINHer<sup>o</sup>=Finland Herceptin Study - solo sottogruppo HER2.neu +

## ● **OBIETTIVO SU** L'IMPIEGO DI TRASTUZUMAB IN FASE ADIUVANTE

e la presenza di co-amplificazione<sup>(11)</sup>. La co-amplificazione era infatti associata, nel trattamento con sola chemioterapia, a un peggioramento prognostico che l'aggiunta di T è apparsa in grado di annullare, dal momento che la sopravvivenza libera da recidiva nelle pazienti trattate con l'anticorpo è risultata superiore al 90%, con un HR= 0,24 (tabella 4). L'ipotesi è che l'amplificazione di HER2 rappresenti un segnale anti-apoptotico per la funzione pro-apoptotica di cMYC e T è in grado di spostare questo equilibrio.

Molteplici meccanismi molecolari sono stati associati a ridotta efficacia di trastuzumab.

Un primo livello di variabilità risiederebbe nella alterata accessibilità della proteina HER2 per effetto di mascheramento da parte di molecole come, per esempio, MUC4, una proteina associata alla membrana cellulare che è in grado di legarsi

stericamente a HER2, e/o in una diversa efficienza di dimerizzazione del recettore.

Altri meccanismi di interferenza potrebbero risiedere a differenti livelli nella cascata di eventi cellulari innescati dall'attivazione di HER2: le tirosine chinasi dei fattori di crescita, come HER2 e IGF-IR, attivano infatti i meccanismi generati dai segnali di PI3K/Akt: la loro attività costitutivamente espressa è stata associata a inibizione dell'arresto cellulare e dell'apoptosi indotte da trastuzumab.

Analogamente, un aumentato segnale da parte di IGF-IR (insulin-like growth factor-I receptor) ha dimostrato di essere in grado di ridurre l'arresto della crescita mediato da T in linee cellulari HER2-positive.

Questi meccanismi sono oggi oggetto di numerosi studi traslazionali dai quali ci si atten-

**TABELLA 3. TOSSICITÀ CARDIACA NEGLI STUDI CON TRASTUZUMAB ADIUVANTE**

	FOLLOW UP MEDIANO MESI	CHEMIOTERAPIA (CT)	CHF NYHA CLASSE 3-4 %	LVEF %	MORTE PER CAUSA CARDIACA
<b>NSABP B-31</b>	27	AC→T AC→TH	0,8 4,1	ND 14*	1 0
<b>NCCTG - N9831</b>	18	AC→T AC→wTH AC→wT→H	0 3,3 2,2	ND ND ND	ND ND ND
<b>HERA</b>	12	≠ CT ≠ CT→H	0 0,5	2,2 ** 7,0 **	1 0
<b>BCIRG 006</b>	23	AC→D AC→DH CbD H	1,2 <sup>(a)</sup> 2,3 <sup>(a)</sup> 1,2 <sup>(a)</sup>	0,6 *** 2,4 *** 0,4 ***	ND ND ND

\* asymptomatic decrease in LVEF, \*\* absolute decrease ≥10% points from baseline or <50% at any time, \*\*\* absolute decrease ≥15% and <50%

**LEGENDA:** NSABP=National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NCCTG=North Central Cancer Treatment Group, HERA=Herceptin Adjuvant Trial, BCIRG=Breast Cancer International Research Group

LVEF=Left Ventricular Ejection Fraction, CHF=Congestive Heart Failure (NYHA=New York Heart Association), (a)=symptomatic cardiac events  
A=doxorubicina, C=ciclofosfamide, Cb=carboplatino, D=docetaxel, H=trastuzumab, T=paclitaxel, ND=non disponibile

de, da una parte, una migliore definizione della popolazione candidata al trattamento e, dall'altra, lo sviluppo di farmaci in grado di superare la resistenza a trastuzumab.

In conclusione, i risultati di questi studi clinici hanno dimostrato oltre ogni ragionevole dubbio l'importanza dell'impiego di T adiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo. Il più ampio utilizzo nella pratica clinica necessita tuttavia di maggiori chiarificazioni, in particolar modo relative al periodo "ottimale" di inizio del trattamento con T, alla migliore modalità di somministrazione (settimanale oppure ogni 3 settimane, concomitante o sequenziale alla chemioterapia), alla durata del trattamento stesso.

#### Bibliografia

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
2. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-74.
3. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.

4. Piccart-Cebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-72.

5. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(S1): S1.

6. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-20.

7. The Lancet. Herceptin and early breast cancer: a moment for caution. *Lancet* 2005; 12; 366:1673.

8. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol* 2004; 15: 3700-4.

9. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005 1; 23: 7811-9.

10. Chien KR. Herceptin and the heart - a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006; 354: 789-90.

- 11) Kim C, Bryant J, Horne Z, et al. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with co-amplification of HER2 and cMYC suggests pro-apoptotic function of dysregulated cMYC in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(S1): S46.

**TABELLA 4. RELAZIONE TRA L'AMPLIFICAZIONE DI HER2 E CMYC NELLO STUDIO NSABP-B31**

CMYC/HER2	CHEMIOTERAPIA	PAZIENTI	EVENTI	HR	2p
Non co-amplificati	AC→T	540	82	0,63	0,007
	AC→TH	538	55		
Co-amplificati	AC→T	234	51	0,24	0,0001
	AC→TH	237	13		

LEGENDA: A=doxorubicina, C=ciclofosfamide, T=docetaxel, H=trastuzumab, HR=hazard ratio