



RICEVIAMO E VOLENTIERI PUBBLICHIAMO IL NUOVO ARTICOLO QUINDICINALE DELL'AIOM, DEDICATO ALLE NUOVE ARMI TERAPEUTICHE NEL CARCINOMA MAMMARIO HER2+ :

Articolo Quindicinale Scientifico AIOM N° 122 Giugno 2015 A cura dell'Inter-Working Group Sito-ECM-Giovani: Paolo Carlini, Massimo Di Maio, Michela Barca, Salvatore De Marco, Luca Moscetti, Lisa Salvatore, Emilio Bria, Giulia Pasello, Annalisa Milano

Pertuzumab, Trastuzumab e Docetaxel in prima linea nelle pazienti affette da carcinoma della mammella metastatico HER2-positivo. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

Sandra M. Swain, José Baselga, Sung-Bae Kim et al N Eng J Med 2015;372:724-34 Link (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1413513>)

Sul New England Journal of Medicine, il 19 febbraio Swain et al. hanno pubblicato i risultati finali dell'analisi di sopravvivenza globale dello studio CLEOPATRA. Lo studio, di fase III, condotto in doppio cieco, ha confrontato la combinazione di pertuzumab, trastuzumab e docetaxel con la combinazione di placebo, trastuzumab e docetaxel in 808 pazienti con tumore al seno metastatico HER2-positivo precedentemente non trattate, per la malattia metastatica, con trastuzumab.

Il razionale si basava sulla maggior efficacia dell'associazione di due anticorpi monoclonali antiHER2, ritenuti più attivi in combinazione, in quanto determinanti un blocco di segnale più efficace. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival, PFS), che veniva valutata da un comitato di revisione indipendente. Gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza globale (overall survival, OS) e il profilo di sicurezza. Le pazienti sono state randomizzate tra il febbraio 2008 e il luglio 2010, a ricevere pertuzumab, trastuzumab e docetaxel (n = 402) o placebo, trastuzumab e docetaxel (n = 406) in cicli di 3 settimane in entrambi i bracci. Le dosi di farmaco sono state pertuzumab 840 mg il primo giorno del primo ciclo, seguito da 420 mg il primo giorno dei cicli successivi; trastuzumab 8 mg / kg il secondo giorno del primo ciclo, seguito da 6 mg / kg il primo giorno dei

cicli successivi, e docetaxel 75 mg / mq il secondo giorno del primo ciclo e il primo giorno dei cicli successivi. Tra i criteri di selezione, le pazienti dovevano avere una frazione di eiezione ventricolare (FEVS) $\geq 50\%$ alla valutazione basale e non potevano avere ricevuto più di un trattamento ormonale per la malattia metastatica. L'arruolamento consentiva l'inserimento di pazienti che avessero effettuato chemioterapia adiuvante o neoadiuvante con o senza trastuzumab . E' stata inoltre eseguita un'analisi di sensitività che ha tenuto conto delle 48 pazienti (12%) assegnate a placebo che hanno ricevuto cross over a pertuzumab, dopo i risultati della prima analisi ad interim. Il follow-up è stato di 49,5 mesi (range = 0-70 mesi) nel gruppo pertuzumab e 50,6 mesi (Range = 0-69 mesi) nel gruppo di controllo. La sopravvivenza globale mediana è stata 56,5 mesi (95% Intervallo [CI] = 49,3 mesi – a non raggiunta) nel gruppo di pertuzumab vs 40,8 mesi (95% CI = 35,8 -48,3 Mesi) nel gruppo di controllo (differenza = 15,7 mesi; hazard ratio [HR] = 0.68, P <.001). I tassi di sopravvivenza stimata sono stati 94,4% vs 89,0% a 1 anno; 80,5% vs 69,7% a 2 anni; 68,2% vs 54,3% a 3 anni e 57,6% vs 45,4% a 4 anni. Il beneficio del pertuzumab si è inoltre mantenuto nell'analisi dei sottogruppi, effettuata in base a età, razza, stato recettoriale, precedenti trattamenti neoadiuvanti o adiuvanti. Le pazienti al termine del trattamento in studio sono state sottoposte a successive linee di terapia, il 77% del gruppo pertuzumab e il 79% del gruppo di controllo, sia con trattamento HER2-targeting (solitamente trastuzumab) rispettivamente nel 73% e 71% e con capecitabina nel 55% e 58%. Lo studio ha mostrato non solo un vantaggio in PFS, e quindi soddisfatto l'endpoint primario, ma, per la prima volta, uno studio sulla prima linea metastatica, nel tumore mammario HER2-positivo, ha ottenuto un aumento significativo della sopravvivenza globale mediana di 15,7 mesi, grazie all'aggiunta di pertuzumab al trastuzumab e docetaxel. Il profilo di sicurezza della combinazione di pertuzumab e trastuzumab più docetaxel si è mostrato in linea con il profilo di sicurezza noto, legato all'utilizzo a lungo termine del doppio targeting. Gli eventi avversi più rilevanti sono stati mal di testa di qualsiasi grado, infezione del tratto respiratorio superiore, e spasmo muscolare, che si verifica con un'incidenza più elevata nel gruppo pertuzumab. La maggior parte degli eventi avversi in entrambi i gruppi è stata di grado 1 o 2 e sono stati associati alla somministrazione di docetaxel. La disfunzione ventricolare sinistra è stata osservata nel 6,6% delle pazienti nel gruppo pertuzumab e 8,6% nel gruppo di controllo. Riduzioni di LVEF $\geq 10\%$ rispetto al basale, ad un valore assoluto $<50\%$, sono stati osservati nel 6,1% e il 7,4% delle pazienti, La morte a causa della neutropenia febbrile o infezione si è verificato nel 1,7% delle pazienti nel gruppo pertuzumab e nell'1,5% delle pazienti nel gruppo di controllo. Lo studio non è comunque scevro da critiche, concentrate soprattutto sulla selezione delle pazienti. Nell'editoriale di van Ramshorst e Sonke viene, infatti, sottolineato come solo il 16% delle pazienti randomizzate (88 donne) aveva ricevuto trastuzumab dopo l'intervento chirurgico. Se si considera che dal 2006, tutte le donne con tumore mammario HER2+, dopo l'intervento ricevono l'Herceptin, lo studio, il cui arruolamento è iniziato meno di 2 anni dopo l'approvazione iniziale di trastuzumab adiuvante, presenta il 90% delle pazienti vergine da questo trattamento, Tale condizione risulta attualmente in contrasto con la pratica clinica corrente della maggior parte dei paesi. Ciò non significa che il trattamento sia meno efficace, ma bisogna sicuramente esser più cauti nell'analisi complessiva dello studio, in attesa di ulteriori valutazioni, magari, su una popolazione più numerosa, che sia stata precedentemente trattata con trastuzumab, come accade, oggi, nella nostra pratica clinica quotidiana.

Domande: 1) Dopo i risultati dello studio Cleopatra, utilizzereste Trastuzumab senza pertuzumab in prima linea? 2) Ritenete che l'efficacia e il beneficio dell' associazione, in termini di PFS, possa essere minore nella pazienti precedentemente trattate, tale da non giustificare i costi dell'associazione di due anti HER2?