

Applicazioni cliniche del trastuzumab nel trattamento del carcinoma mammario HER2+

LUCIA DEL MASTRO^{1,2}, MICHELINO DE LAURENTIIS³

¹IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, UO Breast Unit, Genova; ²Università di Genova, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DIMI), Genova; ³Dipartimento di Oncologia Senologica e Toracica, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli.

Pervenuto il 16 settembre 2019. Accettato il 7 ottobre 2019.

Riassunto. Lo human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) fa parte della famiglia dei recettori dello human epidermal growth factor la cui iperespressione o amplificazione è presente in circa il 15-20% dei carcinomi mammari (CM). L'iperespressione di HER2 nel CM sembra conferire un fenotipo più aggressivo e, storicamente, correla con una prognosi sfavorevole e tassi di sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival - DFS) e di sopravvivenza globale (overall survival - OS) inferiori rispetto alle pazienti non esprimenti HER2. Trastuzumab è stato il primo agente anti-HER2 introdotto nella pratica clinica e ha modificato la storia naturale del carcinoma mammario HER2+, trasformandolo in un fenotipo a prognosi migliore in virtù dell'efficacia dei trattamenti. Nel CM in fase precoce trastuzumab adiuvante, somministrato per la durata di 1 anno secondo le attuali linee guida internazionali, si è dimostrato efficace nel migliorare significativamente alcuni parametri come la DFS e la sopravvivenza libera da metastasi a distanza, con un profilo di tollerabilità accettabile. Nel CM metastatico (CMM), pur avendo trastuzumab dimostrato attività anche in monoterapia, è in combinazione con la chemioterapia che ha migliorato in maniera clinicamente significativa sia la percentuale di risposte obiettive sia la OS delle pazienti. Gli studi di prima generazione sulla terapia di prima linea hanno portato a identificare la combinazione trastuzumab + taxano quale standard terapeutico nel CMM. Gli studi di seconda generazione hanno successivamente dimostrato, in combinazione con la chemioterapia, la superiorità del doppio blocco trastuzumab + pertuzumab rispetto a trastuzumab da solo. Più di recente, i biosimilari di trastuzumab hanno mostrato la stessa percentuale di risposte obiettive ottenute da trastuzumab negli studi di fase 3. Pertanto, la letteratura supporta anche l'utilizzo dei biosimilari di trastuzumab nel trattamento del CMM.

Parole chiave. Biosimilari, carcinoma mammario, HER2, trastuzumab.

Clinical applications of trastuzumab in the management of HER-2-positive breast cancer.

Summary. Human epidermal growth factor receptor 2 is a member of human epidermal growth factor receptors, overexpressed or amplified in nearly 20% of breast cancer cases. HER2 overexpression is associated with a more aggressive disease phenotype, with progression-free and overall survival rates worse than patients who were HER2-negative. Trastuzumab was the first HER2-targeted agent introduced in breast cancer and its introduction led to a change of the natural history of HER2-positive metastatic breast cancer, which acquired more favourable outcomes due to the efficacy of trastuzumab. In early HER2-positive breast cancer trastuzumab, administered for 1 year according to the international guidelines, significantly improved disease-free survival and distant disease-free survival as compared to non-trastuzumab containing regimens. In metastatic breast cancer, despite some activity as a monotherapy, early addition of trastuzumab to cytotoxic chemotherapy markedly improved both the response rates and the overall survival. First generation studies identified the trastuzumab plus taxane combination as the gold standard for the first line treatment of metastatic breast cancer patients. Second generation studies showed, in combination with chemotherapy, the superiority of dual-blockade of HER2 over trastuzumab alone. Trastuzumab biosimilars showed the same overall response as trastuzumab in the phase 3. Therefore, these trials do support the use of trastuzumab biosimilars for the treatment of breast cancer patients.

Key words. Biosimilars, breast cancer, HER2, trastuzumab.

Introduzione

Lo human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) fa parte della famiglia dei recettori dello human epidermal growth factor (ERBB), che include anche EGFR, HER3 e HER4. HER2 fu identificato come proto-oncogene umano nel 1985 e nel 1987, quando Slamon et al.¹ riportarono la sua amplificazione in circa il 30% di campioni di carcinoma mammario (CM) e l'associazione di tale amplificazione con una malattia

biologicamente aggressiva e a prognosi sfavorevole. Trastuzumab è stato il primo agente anti-HER2 introdotto nella pratica clinica per il trattamento del CM¹. Si tratta di un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega alla porzione extracellulare di HER2, vicino al dominio transmembrana^{1,2}. Trastuzumab ha due principali meccanismi d'azione: sopprime il segnale trasmesso da HER2 e stimola una risposta immune anticorpo-mediata.

Trastuzumab è stato testato con successo in ambito clinico, per la prima volta, nel 2001². I risultati

ottenuti da trastuzumab negli anni successivi hanno condotto allo sviluppo di altri agenti anti-HER2, tra cui nuovi anticorpi (pertuzumab), inibitori di tirosin-chinasi (lapatinib, neratinib) e anticorpi coniugati con farmaci antitumorali (trastuzumab emtansine).

In questa revisione della letteratura saranno riportate le principali evidenze cliniche del ruolo del trastuzumab nel CM in fase precoce e in fase metastatica.

Carcinoma mammario in fase precoce

Trastuzumab nel CM in fase precoce (CMP) è stato sperimentato in 4 grandi studi randomizzati di terapia adiuvante: lo studio HERceptin Adjuvant (HERA), lo studio B-31 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), lo studio N9831 del North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) e lo studio del Breast Cancer International Research Group 006 (BCIRG006)³⁻⁵ (tabella 1). In tutti gli studi, trastuzumab è stato somministrato alla stessa dose e per complessivi 12 mesi, durata decisa arbitrariamente e non supportata da dati preclinici o clinici. Nel 2006 la Food and Drug Administration (FDA), sulla base dei risultati di questi studi (tabella 1), ha approvato l'uso di trastuzumab per 1 anno nel trattamento adiuvante del CMP HER2+. I risultati dei suddetti studi, aggiornati a un follow-up mediano di 8 anni per gli studi NSABP e N9831 e di 11 anni per lo studio HERA, hanno confermato che trastuzumab somministrato per 12 mesi in associazione con la chemioterapia produce consistenti benefici in termini di sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival - DFS) e sopravvivenza globale (overall survival - OS)³⁻⁵.

Trastuzumab per 1 anno in aggiunta alla chemioterapia è, secondo la più recente Consensus Conference di St. Gallen, da considerare un tratta-

mento standard per molte pazienti che iperesprimono HER2⁶. Tuttavia questo trattamento è piuttosto lungo, costoso e occasionalmente associato a eventi avversi cardiaci, riportati in quasi il 3% dei pazienti arruolati negli studi clinici di prima generazione. Inoltre, pur essendo efficace, trastuzumab non è in grado di guarire la totalità delle pazienti, in particolare quelle ad altissimo rischio. Due nuove linee di ricerca si sono pertanto sviluppate negli ultimi anni, per cercare di migliorare gli outcome di efficacia:

- studi di depotenziamento (*de-escalation*), con l'obiettivo di rendere il trattamento adiuvante più breve e/o meno tossico (tabella 2)⁷⁻¹³;
- studi di potenziamento (*escalation*), che avrebbero lo scopo di aumentare le percentuali di guarigione attraverso la doppia inibizione di HER2 oppure prolungando la durata complessiva del trattamento (tabella 3)¹⁵⁻¹⁹.

STUDI DI "DE-ESCALATION"

Questa strategia è stata sperimentata attraverso due tipologie di studi.

Studi che hanno valutato regimi di trastuzumab di più breve durata

In questo gruppo sono compresi i 7 studi riportati nella tabella 2. In 4 di questi studi, trastuzumab è stato somministrato per un periodo inferiore a un anno e, nel braccio sperimentale, veniva associato alla chemioterapia con lo scopo di sfruttare il sinergismo farmacologico con essa (studi FinHer, E2198, SOLD e Short-HER)⁷⁻¹⁰. Gli altri 3 studi, invece, hanno messo a confronto 6 mesi verso 12 mesi di trastuzumab (Hellenic, PHARE e PERSEPHONE)¹¹⁻¹³. Senza entrare troppo nel dettaglio, questi studi hanno dimostrato

Tabella 1. Studi registrativi di terapia adiuvante con trastuzumab.

Studio	Numero di pz Follow-up mediano	Regimi	DFS/DDFS	Sopravvivenza globale
HERA ³	5099 11 anni	Chemioterapia x 4-8 cicli Chemioterapia x 4-8 cicli → T x 1 anno Chemioterapia x 4-8 cicli → T x 2 anni	10 anni 63% 69% HR 0,77*	12 anni 73% 79% HR 0,74* 80% HR <i>nr</i>
NCCTG/N9831 Analisi combinata ⁴	4046 8,4 anni	AC x 4 cicli → paclitaxel x 4 cicli AC x 4 cicli → paclitaxel x 4 cicli+T x 1 anno	10 anni 62% 74% HR 0,60*	10 anni 75% 84% HR 0,63*
BCIRG006 ⁵	3222 65 anni	AC x 4 cicli → docetaxel x 4 cicli AC x 4 cicli → docetaxel x 4 cicli +T x 1 anno TCH x 6 cicli +T x 1 anno	5 anni 75% 84% HR 0,64* 75% HR 0,75*	5 anni 87% 92% HR 0,63* 91% HR 0,77*

AC= adriamicina-ciclofosfamide; TCH= docetaxel-carboplatino-trastuzumab; T= trastuzumab; *= statisticamente significativo; *nr*= non riportato; DFS= sopravvivenza libera da malattia; DDFS= sopravvivenza libera da metastasi a distanza.

Tabella 2. Terapia adiuvante con trastuzumab: studi di “de-escalation”.

Studio	Numero di pz Follow-up mediano	Regimi	DFS/DDFS	Sopravvivenza globale
FinHer ⁷	232 62 mesi	D/VI x 3 cicli + T x 9 sett → FEC x 3 cicli D/VI x 3 cicli → FEC x 3 cicli	5 anni HR 0,57*	5 anni HR 0,55
E2198 ⁸	120 77 mesi	Paclitaxel + T x 4 cicli → AC x 4 cicli Paclitaxel + T x 4 cicli → AC x 4 cicli → T x 1 year	5 anni 74,0% 78% HR 0,90	5 anni 94% 89% HR 1,2
SOLD ⁹	2136 5 anni	D x 3 + T9 sett → FECx3 → T42 sett Dx3 + T9 sett → FECx3	88,0% 90,5% HR 1,39	94,7%, 95,9% HR 1,36
Short-HER ¹⁰	1200 5 anni	AC/EC x 4 → taxane x 4 + T 12 sett → T 42 sett Dx3 + T9 sett → FEC x 3	85,4% 87,5% HR 1,15	95,1% 95,0% HR 1,06
PHARE trial ¹¹	3384 3,5 anni	Chemioterapia > 4 cicli → T12 mesi Chemioterapia > 4 cicli → T6 mesi	2 anni 93,8% 91,1% HR1,15	<i>nr</i>
Hellenic trial ¹²	481 51 mesi	FEC + T x 12 mesi FEC + T x 6 mesi	3 anni 95,7% 93,3% HR1,57	HR 1,45
Persephone ¹³	4088 5 anni	Chemioterapia → T 12 mesi Chemioterapia → T 6 mesi	89,8% 89,4% HR 1,29	94,8% 93,8% HR 1,14

AC= adriamicina-ciclofosfamide; FEC= fluorouracile-epirubicina-ciclofosfamide; P= pertuzumab; T= trastuzumab; *= statisticamente significativo; *nr*= non riportato; DFS= sopravvivenza libera da malattia; DDFS= sopravvivenza libera da metastasi a distanza

Tabella 3. Terapia adiuvante con trastuzumab: studi di “escalation”.

Studio	Numero di pz Follow-up mediano	Regimi	DFS/DDFS	Sopravvivenza globale
HERA ¹⁵	3105 8 anni	Chemioterapia x 4-8 cicli → T x 1 anno Chemioterapia x 4-8 cicli → T x 2 anni	8 anni 75,8% 76% HR 0,99	<i>nr</i>
EXTEnet ¹⁶	2840 5,2 anni	Chemioterapia x 4-8 cicli + T x 12 mesi Chemioterapia x 4-8 cicli + T x 12 mesi → N x 12 mesi	5 anni 87,7% 90,2% HR 0,73*	<i>nr</i>
ALTO ¹⁷	8381 4,5 anni	Chemioterapia + T x 52 settimane Chemioterapia + L x 52 settimane Chemioterapia + T x 12 settimane → L x 34 settimane Chemioterapia + T + L x 52 settimane	4 anni 86% 82% HR 1,34* 87% HR 0,96 88% HR 0,84	4 anni 94% 93% HR 1,36* 95% HR 0,91 95% HR 0,80
Aphinity ¹⁸	4805 45,4 mesi	Chemioterapia + T x 1 anno Chemioterapia + T + P x 1 anno	4 anni 90,6% 92,3% HR 0,81*	4 anni HR 0,89
Katherine ¹⁹	1486 41,4 mesi	Chemioterapia + T (+P) → chirurgia → T x 1 anno Chemioterapia + T(+P) → chirurgia → T-DM1 x 1 anno	3 anni 77,0% 88,3% HR 0,50*	3 anni HR 0,70

B= bevacizumab; L= lapatinib; N= neratinib; P= pertuzumab; T= trastuzumab; T-DM1= ado-trastuzumab-emtansine; *= statisticamente significativo; *nr*= non riportato; DFS= sopravvivenza libera da malattia; DDFS= sopravvivenza libera da metastasi a distanza.

che anche un trattamento più breve con trastuzumab può produrre benefici in termini di DFS, con il vantaggio di ridurre gli eventi avversi cardiologici. Nonostante ciò, tuttavia, nessuno di questi studi ha a tutt'oggi dimostrato la non inferiorità dei regimi più brevi (<12 mesi), facendo sì che la durata standard di trattamento con l'inibitore di HER2 resti attualmente di 12 mesi⁶.

Studi che hanno depotenziato la chemioterapia, impiegando regimi di minor durata e/o con minor tossicità

Poiché le antracicline sono cardiotoxiche e potenziano la tossicità cardiaca di trastuzumab, lo studio BCIRG006 ha utilizzato un regime non contenente antracicline (docetaxel + carboplatino) in associazione a trastuzumab per 1 anno (TCH) e lo ha confrontato con un regime sequenziale standard a base di antracicline e taxano +/- trastuzumab (rispettivamente bracci AC→T e AC→TH)⁵. Il regime TCH ha manifestato un numero significativamente inferiore di eventi cardiaci, con una piccola differenza in DFS rispetto al regime AC→TH a 10,3 anni di follow-up (DFS 74,6% vs 73%; OS 85,9% vs 83,3%, rispettivamente). Questo regime, per merito di questo studio, ha guadagnato popolarità nei casi in cui si volesse evitare la cardiotoxicità da antracicline (per es., pazienti a rischio moderato-basso e/o in presenza di fattori di rischio cardiovascolare). In questa popolazione a basso rischio vi è un'altra possibile strategia per diminuire la tossicità ed è quella suggerita dallo studio APT¹⁴. Questo studio, prospettico e a braccio singolo, ha sperimentato un regime settimanale di paclitaxel + trastuzumab per 12 settimane seguito da 9 mesi di solo trastuzumab in donne con piccoli tumori HER2+, prevalentemente in stadio I. A un follow-up di 4 anni, la DFS è risultata essere molto elevata, pari al 98,7%, con un'eccellente profilo di tollerabilità. Nonostante si tratti di uno studio non randomizzato, i suoi risultati in termini di efficacia e tollerabilità hanno indotto molte istituzioni a considerare il regime paclitaxel + trastuzumab per 12 settimane seguito da 9 mesi di solo trastuzumab il regime di scelta nei tumori pT1 N0⁵.

STUDI DI "ESCALATION"

Trastuzumab adiuvante ha letteralmente cambiato la storia naturale del CMP HER2+, trasformando un sottotipo che prima era ritenuto ad alta aggressività e a cattiva prognosi in una malattia ad alto tasso di guaribilità. Le percentuali di guarigione, tuttavia, per quanto elevate, sono ancora lontane dal teorico 100% a cui, idealmente, si vorrebbe arrivare. Si è, perciò, sviluppato un altro filone di ricerca volto a migliorare i risultati terapeutici attraverso tre diverse strategie di intensificazione (*escalation*).

Studi che sperimentano una durata più lunga di trattamento con trastuzumab

Lo studio HERA ha messo a confronto un braccio di terapia senza trastuzumab, uno contenente trastuzumab per 1 anno e un altro con trastuzumab per 2 anni¹⁵. A un follow-up mediano di 8 anni non è stata osservata alcuna differenza, in termini di DFS, nei pazienti trattati con trastuzumab adiuvante per 1 o 2 anni (HR=0,99; IC95%, 0,85-1,14; p=0,86), mentre si è osservato un maggior numero di eventi avversi di grado 3-4 e una maggiore tossicità cardiaca (4,1% vs 7,2% nei gruppi 1 vs 2 anni, rispettivamente) nel braccio di terapia prolungata. Perciò, la durata ottimale del trattamento adiuvante con trastuzumab rimane, in base ai risultati di questo studio, pari a 1 anno.

Studi che sperimentano l'aggiunta di nuovi farmaci a trastuzumab (in combinazione o in sequenza)

Lo studio ExteNET ha confrontato 1 anno di terapia anti-HER2 con neratinib, inibitore orale di tirosin-chinasi, rispetto a placebo in 2840 pazienti che avevano completato 1 anno di trastuzumab per CMP¹⁶. Un'analisi *ad interim*, pre-pianificata, a un follow-up di 2 anni ha dimostrato che l'aggiunta di neratinib post-trastuzumab migliora la DFS, specialmente nelle pazienti con recettori ormonali positivi (HR=0,51, IC95% 0,33-0,77; p=0,0013). Questo beneficio, tuttavia, è controbilanciato in negativo da un'importante tossicità gastrointestinale, con il 40% dei pazienti che ha riportato diarrea di grado 3. Questa tossicità ha reso necessaria una riduzione di dose nel 26% e l'interruzione del trattamento nel 17% delle pazienti. Lo studio, comunque, non prevedeva una profilassi anti-diarroica che potrebbe invece essere di aiuto nel ridurre la tossicità. Infatti, i dati dello studio CONTROL²⁰ indicano che, con un'adeguata profilassi antidiarroica (loperamide +/- budesonide +/- colestipol), si possano ridurre l'incidenza, la gravità e la durata della diarrea associata a neratinib. L'aggiunta, a loperamide, di budesonide o colestipolo sembra ulteriormente ridurre la durata e il numero di episodi di diarrea e migliorare la tollerabilità di neratinib. Sulla base dei risultati dello studio ExteNET, neratinib è stato approvato dalla FDA per le pazienti con CMP HER2-iperespresso che abbiano terminato 1 anno di terapia adiuvante con trastuzumab. Il comitato europeo per i medicinali per uso umano (CHMP) ha a sua volta concesso nel giugno 2018, dopo un'iniziale parere negativo, il via libera all'immissione in commercio di neratinib, concludendo però che i benefici sembravano limitati alle pazienti positive ai recettori ormonali. Neratinib, a tutt'oggi, non è commercializzato nel nostro paese.

Un altro inibitore orale della tirosin-chinasi, lapatinib, è stato studiato in fase adiuvante in aggiunta a trastuzumab. Lo studio ALTO (Adjuvant Lapatinib e/o Trastuzumab Treatment Optimization)¹⁷ ha messo a confronto 1 anno di adiuvante con trastuzumab

verso 1 anno di lapatinib, ma ha anche valutato una strategia sequenziale (12 settimane di trastuzumab seguite da 34 settimane di lapatinib) e un approccio combinato con doppio anti-HER2 (trastuzumab + lapatinib per 52 settimane). Lo studio è stato condotto tra il 2007 e il 2011 e ha arruolato 8381 pazienti. Nel 2011, dopo un'analisi *ad interim*, il braccio con solo lapatinib è stato chiuso per futilità. A un successivo follow-up mediano di 4,5 anni, la combinazione trastuzumab + lapatinib non si è dimostrata migliore in termini di DFS rispetto al solo trastuzumab (HR=0,84; IC95%: 0,70-1,02; p=0,048), né la strategia sequenziale ha fornito vantaggi rispetto alla monoterapia (HR=0,96; IC95%: 0,80-1,15; p=0,61). Inoltre, lapatinib è associato a percentuali inferiori di completamento della terapia anti-HER2, a causa del suo elevato profilo di tossicità (maggiore incidenza di diarrea, rash cutaneo e tossicità epatica).

Lo studio di fase III BETH ha sperimentato il potenziale beneficio che deriva dall'aggiunta di bevacizumab ai regimi adiuvanti standard contenenti trastuzumab²¹. Questo studio ha randomizzato 3509 pazienti a ricevere 1 anno di trastuzumab adiuvante da solo o in combinazione con bevacizumab dopo la chemioterapia. A un follow-up mediano di 38 mesi non è stata osservata alcuna differenza significativa in termini di efficacia tra i due regimi, con tossicità aggiuntiva nel braccio contenente bevacizumab. Pertanto, questa strategia non è stata ulteriormente esplorata.

Un'ulteriore strategia di intensificazione recentemente approvata da FDA ed EMA prevede la combinazione di pertuzumab, anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che agisce su un differente sito di HER2, e trastuzumab. L'approvazione è stata ottenuta sulla base dei risultati dello studio randomizzato di fase III, verso placebo, denominato APHINITY¹⁸, che ha arruolato 4805 pazienti con un carcinoma mammario HER2+ di dimensioni superiori a 1 cm. A un follow-up di 3 anni il tasso di DFS era del 94,1% nel gruppo pertuzumab e del 93,2% nel gruppo placebo. Il beneficio è risultato superiore nelle

pazienti con malattia linfonodi-positivi (DFS 92% nel gruppo pertuzumab vs 90,2% nel gruppo placebo) e in quelle con recettori ormonali negativi (DFS 92,8% nel gruppo pertuzumab vs 91,2% nel gruppo placebo). Per questo motivo, l'approvazione è stata limitata al carcinoma mammario HER2 cosiddetto "ad alto rischio" (recettori per estrogeni negativi e/o linfonodi positivi), ma a tutt'oggi, nel nostro paese, questa indicazione di pertuzumab non viene rimborsata dal SSN.

Studi di terapia adiuvante post-neoadiuvante

Trastuzumab-emtansine (TDM1) è un coniugato anticorpo-farmaco già approvato per l'uso clinico nel carcinoma mammario metastatico. Nello studio di fase III KATHERINE, TDM1 è stato confrontato con trastuzumab in pazienti con malattia residua dopo terapia neoadiuvante a base di trastuzumab (e, in una minoranza di pazienti, anche a base di pertuzumab)¹⁹. A un'analisi *ad interim*, pre-pianificata, TDM1 ha nettamente migliorato la DFS nei confronti di trastuzumab (HR=0,50; p<0,0001). Sulla base di questo studio, TDM1 ha ricevuto l'approvazione FDA per la terapia adiuvante in caso di malattia residua post-neoadiuvante. Questa indicazione, tuttavia, non è ancora presente in Europa.

I biosimilari di trastuzumab hanno dimostrato la stessa percentuale di risposte complete patologiche rispetto a trastuzumab originator nel trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario; pertanto, il loro utilizzo è raccomandato nelle pazienti con CM HER2+ (tabella 4)²²⁻²⁴.

Carcinoma mammario metastatico

La sopravvivenza mediana delle pazienti con CM metastatico (CMM) HER2+, dal momento della scoperta dei trattamenti anti-HER2, si è più che raddoppiata. Essa è, infatti, aumentata da poco meno di 2 anni nel 2001 (cioè prima dell'introduzione del trastuzumab)

Tabella 4. Studi di fase 3 con biosimilari di trastuzumab verso trastuzumab originator nel trattamento del carcinoma mammario in fase precoce HER2+.

Studio	N. pazienti	Endpoint primario	Margini di equivalenza pre-definiti	Trattamento	pCR%	Rapporto di rischio (CI)	Differenza di rischio (CI)
Pivot ²²	875	pCR mammella	90% CI per RR 0,785-1,546 95% CI per RD +/- 13%	Samsung-SB3 + CT Trastuzumab RP + CT	52 42	1,259 (1,112-1,426)	10,7 (4,13-17,26)
von Minckwitz ²³	725	pCR mammella + linfonodi	90% CI for RR 0,759-1,318 90% CI per RD +/- 13%	Amgen ABP 980 + CT Trastuzumab RP + C	48 40	1,19 (1,03-1,37)	7,3 (1,2-13,4)
Stebbing ²⁴	549	pCR mammella + linfonodi	95% CI per RR 0,74-1,35 95% CI per RD +/-15%	Celtrion CT-P6 + CT Trastuzumab RP + CT	47 50	0,93 (0,78-1,11)	-4 (-12 -5)

CI= intervalli di confidenza; CT= chemioterapia; NA= non applicabile; ORR= incidenza di risposte obiettive; pCR= risposta patologica completa; RD= differenza di rischio; RP= prodotto di riferimento; RR= rapporto di rischio.

a circa 5 anni nel 2015. Il CMM comprende sia i casi con metastasi già presenti al momento della diagnosi (malattia metastatica *de novo*) sia quelli in cui le metastasi si manifestano a distanza di tempo dalla diagnosi di malattia localizzata (metastasi metacrone). Questi ultimi rappresentano la maggioranza dei casi di CMM. Vi è un crescente interesse nella valutazione dell'incidenza e della prevalenza delle donne con CMM, dal momento che queste hanno molte necessità dal punto di vista clinico-assistenziale. La prevalenza delle donne con CMM *de novo* può essere stimata direttamente utilizzando i dati dei registri tumori e lo stato in vita alla data in cui si analizzano i dati (data cut-off) per le pazienti inserite in studi clinici. Viceversa, la stima della prevalenza delle donne con CM che sviluppano successivamente le metastasi è più difficoltosa, dal momento che non esistono a livello nazionale registri tumori che intercettino il dato sullo sviluppo delle metastasi. In accordo con il metodo proposto da Mariotto et al.²⁵ si stima che negli USA, nel 2013, la prevalenza di CMM era di 138.622 casi, di cui il 28% era costituito da casi con malattia stadio IV *de novo* e il 72% inizialmente diagnosticati con malattia in stadio I-III e che successivamente avevano sviluppato metastasi. Questo metodo ha anche stimato, sempre nel 2013, un'incidenza di 50.344 nuovi casi di CMM di cui il 26% con malattia *de novo* e il 74% con malattia recidivata a distanza dalla diagnosi di tumore in fase precoce. La prevalenza di CMM è aumentata del 4% dal 1990 al 2000 e del 17% dal 2000 al 2010, ed è previsto un incremento pari al 31% dal 2010 al 2020. Nel 2014, l'incidenza stimata in Italia è stata di 14.000 nuovi casi di CMM, di cui 3400 (24%) erano casi con malattia *de novo* e 10.600 (76%) erano riprese a distanza dalla diagnosi iniziale. La prevalenza stimata in Italia è di 37.100 casi²⁶. Negli USA è stato calcolato che la sopravvivenza mediana è aumentata da 22,3 a 38,7 mesi per le donne con diagnosi tra 15 e 49 anni e da 19,1 a 29,7 mesi per le donne con diagnosi tra i 50 e i 69 anni, nel periodo 2005-2012 rispetto al periodo 1992-1994. Nonostante la prognosi sfavorevole, vi è una piccola ma significativa percentuale di casi che sopravvivono a oltre 10 anni dalla diagnosi: oltre l'11% delle donne con CMM diagnosticato tra il 2000

e il 2004 di età inferiore a 64 anni sono vive a 10 anni e oltre dalla diagnosi iniziale.

Circa il 25% di tutti i nuovi casi di CMM hanno positività HER2²⁷. In oltre il 25% di essi, lo stato di HER2 può essere discordante tra tumore primitivo e metastasi^{28,29}. Tale discordanza può essere dovuta a varie ragioni e indica l'opportunità di effettuare il test per HER2 sia sul tumore primitivo sia sulle metastasi.

Trastuzumab in monoterapia nel CMM HER2+

Trastuzumab si è dimostrato attivo in monoterapia nel CMM HER2+³⁰. Tuttavia, la combinazione precoce chemioterapia + trastuzumab ha migliorato in maniera clinicamente significativa sia la percentuale di risposte obiettive (ORR) sia la OS delle pazienti con CMM^{31,32} (tabella 5).

Il confronto diretto fra trastuzumab in monoterapia e la combinazione trastuzumab + taxani è stato sperimentato in due studi pubblicati da Hamberg et al.³¹ e Inoue et al.³². Questi studi hanno un disegno molto simile e hanno riportato risultati sovrapponibili. Il confronto era stato disegnato con la randomizzazione tra somministrazione concomitante o sequenziale dei farmaci citotossici. Nei bracci con somministrazione concomitante, i taxani venivano aggiunti a trastuzumab all'inizio del trattamento mentre nei bracci sequenziali i taxani venivano aggiunti solo al momento della progressione con trastuzumab in monoterapia. In entrambi gli studi, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nella fase di trattamento con trastuzumab da solo è risultata significativamente inferiore rispetto alla combinazione trastuzumab + taxano. Inoltre, il ritardo nella somministrazione della chemioterapia ha portato a una riduzione significativa della OS in entrambi gli studi. Questi dati sono in accordo con i modelli preclinici, che hanno mostrato un'interazione sinergica e additiva fra trastuzumab e gli agenti chemioterapici utilizzati nel carcinoma mammario³³ e hanno fornito l'evidenza che trastuzumab in monoterapia possa essere riservato esclusivamente alle pazienti nelle quali gli schemi di combinazione con la chemioterapia siano controindicati.

Tabella 5. Attività ed efficacia di trastuzumab in monoterapia nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2+.

Studio	N. pazienti	Trattamento	% risposte	PFS (mesi)	OS (mesi)
Vogel ³⁰	114	T 4 mg->2mg/settimana T 8 mg->4mg/settimana	34% ^a	3,5 3,8	22,9 25,8
Inoue ³¹	111	T + docetaxel T seguito da T + docetaxel	68% 15%	14,6 3,7 ^b	nr nr
Hamberg ³²	101	T + docetaxel T seguito da T + docetaxel	79% 34%	9,4 3,9 ^b	30,5 19,7

T= trastuzumab; nr= non riportato; PFS= sopravvivenza libera da progressione; OS= sopravvivenza globale.

^aIn pazienti con amplificazione del gene HER2 valutata con metodo FISH.

^bTrastuzumab da solo.

Terapia di prima linea con trastuzumab + chemioterapia

Lo studio pilota di Slamon³⁴ ha dimostrato, per la prima volta, un miglioramento significativo sia in termini di PFS sia di OS con l'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia nelle pazienti con CMM HER2+. La chemioterapia, in questo studio, comprendeva le antracicline o i taxani. In aggiunta alla dimostrazione di efficacia di trastuzumab, lo studio ha anche evidenziato la cardiotoxicità della combinazione trastuzumab + antracicline, aprendo la strada all'uso diffuso dei taxani in combinazione con trastuzumab nel trattamento del CMM. Lo studio HERNATA³⁵ ha dimostrato che la combinazione vinorelbina + trastuzumab è equiefficace rispetto a docetaxel + trastuzumab nel trattamento di prima linea del CMM, mentre lo studio MA.31³⁶ ha dimostrato che la combinazione di lapatinib + taxano è meno efficace di trastuzumab + taxano ed è associata a maggiore tossicità. Lo studio NefERT-T³⁷ ha dimostrato che il trattamento di prima linea con taxano + neratinib riporta la stessa PFS della combinazione paclitaxel + trastuzumab. Lo studio MARIANNE³⁸ ha dimostrato che il trattamento di prima linea con trastuzumab + paclitaxel o docetaxel è caratterizzato dalla stessa attività ed efficacia rispetto a trastuzumab emtansine (TDM1), somministrato da solo o in combinazione con pertuzumab (tabella 6).

I farmaci biosimilari sono oggi di particolare interesse in virtù della possibilità di ridurre il pesante carico finanziario che i sistemi sanitari di tutto il mondo si trovano ad affrontare. Si prevede che l'introduzione dei biosimilari possa determinare un risparmio di 50-100 miliardi di EUR nel 2020³⁹. I biosimilari hanno la potenzialità di consentire l'accesso di un maggior

numero di pazienti a trattamenti che sono in alcuni casi insostenibili economicamente. I biosimilari di trastuzumab hanno dimostrato la stessa ORR (che è, generalmente, l'endpoint primario degli studi sui biosimilari) ottenute con il trastuzumab originator negli studi di fase III⁴⁰⁻⁴² (tabella 7). Pertanto, questi studi supportano l'utilizzo dei biosimilari di trastuzumab nel trattamento del CMM.

Trattamento di prima linea con doppio blocco anti-HER2 più chemioterapia nel CMM

Gli studi di seconda generazione nel trattamento di prima linea del CMM HER2+ si basano sulla la strategia del doppio blocco anti-HER2. Nello studio CLEOPATRA il doppio blocco con trastuzumab e pertuzumab (in aggiunta a docetaxel) ha portato a una OS mediana di 56,5 mesi mentre nel gruppo di controllo, che riceveva trastuzumab e placebo in aggiunta a docetaxel, la OS mediana è stata di 40,8 mesi. La PFS è stata di 18,7 mesi nel gruppo con pertuzumab e di 12,4 mesi nel gruppo di controllo, con un miglioramento mediano di 6,3 mesi⁴³. L'analisi finale dello studio ha dimostrato che il 37% delle pazienti è ancora in vita a distanza di 8 anni nel gruppo pertuzumab + trastuzumab, rispetto al 23% nel gruppo con solo trastuzumab⁴⁴. Il doppio blocco anti-HER2 con trastuzumab + pertuzumab in combinazione con un taxano diverso dal docetaxel è stato valutato nello studio di fase IIIb PERUSE⁴⁵. Oltre 1400 pazienti con carcinoma mammario HER2+ inoperabile, recidivato localmente o metastatico hanno ricevuto docetaxel, paclitaxel o nab-paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab. Rispetto alla combinazione contenente docetaxel, la terapia con paclitaxel è associata a una maggiore incidenza di neuropatia ma a una

Tabella 6. Trattamento di prima linea delle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ con agenti anti-HER2 più chemioterapia.

Studio	N. pazienti	Trattamento	% risposte	PFS (mesi)	OS (mesi)
Slamon ³⁴	469	CT da sola T + CT ¹	32% 50%	4,6 7,4	20,3 25,1
Andersson ³⁵	284	T + docetaxel Vinorelbine + T	59% 59%	12,4 15,3	35,7 38,8
Gelmon ³⁶	537	T + taxane Lapatinib + taxane	55% 54%	11,3 9,0	nr nr
Awada ³⁷	479	T + paclitaxel Neratinib + paclitaxel	78% 75%	12,9 12,9	nr nr
Perez ³⁸	1095	T + taxane TDM-1 TDM-1 + pertuzumab	68% 60% 64%	13,7 14,1 15,2	nr nr nr

CT= chemioterapia; T= trastuzumab; NR= non riportato; TDM-1= trastuzumab emtansine; PFS= sopravvivenza libera da progressione; OS= sopravvivenza globale.

¹La chemioterapia consisteva di un'antraciclina (doxorubicina alla dose di 60 mg/m² o epirubicina alla dose di 75 mg/m²) + ciclofosfamide (alla dose di 600 mg/m²) per le pazienti non pre-trattate con antracicline, o paclitaxel (alla dose di 175 mg/m²) per le pazienti pre-trattate in fase adiuvante con un'antraciclina.

Tabella 7. Studi di fase 3 con biosimilari di trastuzumab verso trastuzumab originator nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico HER2+.

Studio	N. pazienti	Endpoint primario	Margini di equivalenza pre-definiti	Trattamento	ORR, %	Rapporto di rischio (CI)	Differenza di rischio (CI)
Rugo ⁴⁰	458	ORR	90% CI for RR 0,81-1,24 95% CI for RD +/- 15%	MYL-14010 + P Trastuzumab RP+P	70 64	1,09 (0,97, 1,21)	5,5 (-3,08,14,0)
Pegram ⁴¹	707	ORR	95% CI for RR 0,8-1,25	PF-05280014 + P Trastuzumab RP + P	62 66	0,94 (0,84, 1,05)	NA
Shustova ⁴²	350	ORR	95% CI for RD - 20% ¹	BCD-022 + P or D Trastuzumab RP + P or D	54 54	NA	-0,13 (-19,8,18,3)

ORR= incidenza di risposte obiettive; RR= rapporto di rischio; CI= intervalli di confidenza; RD= differenza di rischio; RP= prodotto di riferimento; P= paclitaxel; NA= non applicabile; D= docetaxel.

¹Margini predefiniti di non inferiorità.

minore incidenza di neutropenia febbrile e mucosite. La PFS mediana è stata di 19,6, 23 e 18 mesi con docetaxel, paclitaxel e nab-paclitaxel, rispettivamente. La ORR è stata 79%, 83% e 77% con docetaxel, paclitaxel e nab-paclitaxel, rispettivamente. Questi risultati sono in linea con i dati dello studio CLEOPATRA e suggeriscono che paclitaxel sia una valida alternativa a docetaxel, determinando risultati simili in termini di PFS e ORR con un profilo di tossicità prevedibile.

Trattamento di seconda linea e oltre

TDM-1 si è dimostrato superiore a lapatinib + capecitabina come trattamento di seconda linea e oltre nelle pazienti con CMM HER2+ nello studio EMILIA⁴⁶, e superiore al trattamento a scelta del medico nello studio TH3RESA^{47,48}, in termini sia di PFS sia di OS. TDM-1 è, per questo, raccomandato nel trattamento di seconda linea e oltre delle pazienti con CMM HER2+.

Il blocco persistente del segnale associato a HER2 è uno degli elementi chiave per il miglioramento dei risultati terapeutici nel CMM HER2+. In accordo con le linee guida ASCO, le pazienti con CMM HER2+ che progrediscono durante trattamento anti-HER2 di seconda linea e oltre, e che siano state precedentemente trattate con TDM-1, dovrebbero ricevere un trattamento di terza o successiva linea che contenga ancora agenti anti-HER2. Le possibili opzioni includono lapatinib + capecitabina, come pure altre combinazioni di chemioterapia + trastuzumab, lapatinib + trastuzumab, o terapia ormonale (nelle pazienti con recettori ormonali positivi) + trastuzumab. Non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare uno schema rispetto a un altro⁴⁹.

CMM HER2+ e recettori ormonali positivi

La maggioranza delle pazienti con tumore HER2+ e recettori estrogenici e/o progestinici positivi è candi-

data a un trattamento standard di prima linea. Tuttavia, per pazienti selezionate può essere raccomandata la terapia endocrina associata a terapia anti-HER2 o la terapia endocrina da sola⁴⁸.

Conclusioni

L'introduzione della terapia anti-HER2 ha cambiato la storia naturale del carcinoma mammario HER2+, sia in fase precoce sia in fase metastatica. Trastuzumab per 1 anno è ancora oggi il cardine della terapia adiuvante nei tumori mammari HER2+. I tentativi di de-intensificare la terapia nei casi a minor rischio hanno chiarito che è possibile impiegare regimi chemioterapici meno intensivi e senza antracicline, con una chiara riduzione degli effetti collaterali, soprattutto cardiaci. La possibilità di ridurre la durata della terapia con trastuzumab, a oggi, è ancora da considerarsi sperimentale, non essendo provata la non inferiorità di terapie di durata inferiore ai 12 mesi rispetto allo standard. Per le pazienti a rischio più elevato, gli studi di intensificazione indicano che l'aggiunta a trastuzumab di altri farmaci anti-HER2, in maniera combinata (pertuzumab) o sequenziale (neratinib), migliora la DFS. Nelle pazienti che ricevono terapia neo-adiuvante con trastuzumab (+/-pertuzumab) e ad alto rischio per la presenza di malattia residua all'intervento, la sostituzione di trastuzumab con TDM1 dimezza il rischio di recidiva. Tuttavia, nessuna di queste strategie di intensificazione è attualmente rimborsata in Italia dal SSN.

Nel CMM, la OS mediana delle pazienti HER2+ è passata da meno di 2 anni nel 2001 (prima dell'introduzione del trastuzumab) a circa 5 anni nel 2015. Il fatto che il 37% di pazienti con CMM sia ancora vivo 8 anni dopo la diagnosi di CMM rende trastuzumab uno dei farmaci che ha fatto la storia dell'oncologia mondiale. Il farmaco ha dimostrato attività in monoterapia nel CMM HER2+, ma è la combinazione chemioterapia + trastuzumab ad aver migliorato in

maniera clinicamente significativa sia la ORR sia la OS di queste pazienti. Il doppio blocco trastuzumab + pertuzumab in combinazione con la chemioterapia ha portato a una OS mediana superiore rispetto al gruppo di controllo, determinando la superiorità rispetto al blocco con solo trastuzumab. In seconda linea e oltre, TDM-1 si è dimostrato superiore ad altri approcci ed è, per questo, raccomandato. Il blocco persistente del segnale associato a HER2 è uno degli elementi chiave per il miglioramento dei risultati terapeutici, per cui tutte le pazienti con CMM HER2+ che progrediscono durante trattamento anti-HER2 di seconda linea e oltre, e che siano state precedentemente trattate con TDM-1, dovrebbero ricevere un trattamento di terza o successiva linea che contenga ancora agenti anti-HER2.

I farmaci biosimilari sono attualmente di particolare interesse in virtù della possibilità di ridurre il pesante carico finanziario che i sistemi sanitari mondiali si trovano ad affrontare. I biosimilari di trastuzumab hanno dimostrato la stessa ORR rispetto a trastuzumab originator; pertanto, il loro utilizzo è raccomandato nelle pazienti con CMM HER2+. Ciò consentirebbe l'accesso di un maggior numero di pazienti a trattamenti che sono in molti casi insostenibili economicamente.

Dichiarazione: questo lavoro è stato realizzato grazie a un contributo non condizionante di MSD Italia.

Conflitto di interessi: LDM ha collaborato negli ultimi tre anni - con relazioni, consulenze o sponsorizzazioni a congresso - con Roche, Novartis, Celgene, Pfizer, MSD, Genomic Health, Ipsen, Takeda, Eli Lilly, Astrazeneca; MDL ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico.

Bibliografia

- Slamon D, Clark GM, Wong SJ, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
- Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61: 4744-9.
- Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al.; 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; 389: 1195-205.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. 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; 32: 3744-52.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-83.
- Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early stage breast cancer the St Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019; pii: mdz235.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-20.
- Schneider BP, O'Neill A, Shen F, et al. Pilot trial of paclitaxel-trastuzumab adjuvant therapy for early stage breast cancer: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2198). *Br J Cancer* 2015; 113: 1651-7.
- Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the SOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1199-206.
- Conte PF, Bisagni G, Frassoldati A, et al. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: results of the phase III multicentric Italian study Short-HER. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl; abstr 501).
- Pivot X, Romieu G, Debled M, et al.; PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 741-8.
- Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, et al.; Breast Cancer Investigators of Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol* 2015; 26: 1333-40.
- Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl; abstr 506).
- Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 134-41.
- Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1021-8.
- Martin M, Holmes FA, Eilertsen B, et al.; 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; 18: 1688-700.
- 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; 34: 1034-42.
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al.; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122-31.
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al.; KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617-28.
- Hurvitz S, Chan A, Iannotti N, et al. Effects of adding budesonide or colestipol to loperamide prophylaxis on neratinib-associated diarrhea in patients with HER2+ early-stage breast cancer: The CONTROL trial [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5-9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2018; 78(4 Suppl): Abstract nr P3-14-01.
- Slamon DJ, Swain SM, Buyse M, et al. Primary results from BETH, a phase 3 controlled study of adjuvant chemotherapy and trastuzumab ± bevacizumab in patients with HER2-positive, node-positive or high-risk node-negative breast cancer. 2013 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 11, 2013; San Antonio, TX.

22. Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. Phase III, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety, and immunogenicity of SB3 (trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab in patients treated with neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 968-74.
23. von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, et al. Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 987-98.
24. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 917-28.
25. Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the number of women living with metastatic breast cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 809-15.
26. Crocetti E, Gori S, Falcini F. Metastatic breast cancers: estimates for Italy. *Tumori* 2018; 104: 116-20.
27. Bonotto M, Gerrata L, Poletto E, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist* 2014; 19: 608-15.
28. Niikura N, Liu J, Hayashi N et al. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 593-9.
29. Niikura N, Tomotaki A, Miyata H, et al. Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21,755 patients from the Japanese Breast Cancer Registry. *Ann Oncol* 2016; 27: 480-7.
30. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-26.
31. Hamberg P, Bos MM, Braun HJ, et al.; Dutch Breast Cancer Trialists' Group (BOOG). Randomized phase II study comparing efficacy and safety of combination-therapy trastuzumab and docetaxel vs. sequential therapy of trastuzumab followed by docetaxel alone at progression as first-line chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer: HERTAX trial. *Clin Breast Cancer* 2011; 11: 103-13.
32. Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 trial group. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 127-36.
33. Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999; 18: 2241-51.
34. 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.
35. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. 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; 29: 264-71.
36. Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, et al. Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1574-83.
37. Awada A, Colomer R, Inoue K, et al. Neratinib plus paclitaxel vs trastuzumab plus paclitaxel in previously untreated metastatic ERBB2-positive breast cancer: the NEFERT-T randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1557-64.
38. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. 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* 2016; 35: 141-8.
39. Taberero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* 2016; 1: e000142.
40. Rugo HS, Barve A, Waller CF, et al.; Heritage Study Investigators. Effect of a proposed trastuzumab biosimilar compared with trastuzumab on overall response rate in patients with ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 37-47.
41. Pegram MD, Bondarenko I, Moreira M, et al. PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) plus paclitaxel compared with reference trastuzumab plus paclitaxel for HER2-positive metastatic breast cancer: a randomised, double-blind study. *Br J Cancer* 2019; 120: 172-82.
42. Shustova I, Burdaeva O, Alexeev S, et al. Efficacy and safety of BCD-022, trastuzumab biosimilar candidate, compared to herceptin: results of international multicenter randomized double blind study in patients with HER2+ mBC. *Ann Oncol* 2016; 27 (Supplement 6): vi68-vi99.
43. Swain SM, Baselga J, Sung-Bae Kim, et al. for the CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 724-34.
44. Swain SM, Miles D, Kim S-B, et al. End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled CLEOPATRA study of first-line pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: (suppl, abstr 1010).
45. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. on behalf of the PERUSE investigators. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol* 2019; 30: 766-73.
46. Verma S, Miles D, Gianni L, et al.; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783-971. Erratum in: *N Engl J Med* 2013; 368: 2442.
47. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al.; TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 689-99.
48. Krop IE, Kim SB, Martín AG, et al. 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; 18: 743-54.
49. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2736-40.

Indirizzo per la corrispondenza:
 Prof. Lucia Del Mastro
 Breast Unit Padiglione 15
 Ospedale Policlinico San Martino
 Largo R. Benzi 10
 16132 Genova
 E-mail: lucia.delmastro@hsanmartino.it