

Tossicità dei nuovi farmaci nel tumore della mammella: everolimus, pertuzumab e ado-trastuzumab emtansine

**Silvia Sabatini,
Martina Nunzi**

Struttura Complessa
di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Recentemente 3 nuovi farmaci sono stati approvati per il trattamento delle pazienti affette da carcinoma della mammella metastatico. Si tratta dell'everolimus (inibitore di mTOR), indicato per il trattamento di pazienti con malattia endocrino-responsiva, HER2 negativa, in progressione dopo un inibitore dell'aromatasi non steroideo, il pertuzumab (anticorpo monoclonale anti HER2/HER3), indicato come terapia di prima linea nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo, in associazione a trastuzumab e taxani, e l'ado-trastuzumab emtansine (anticorpo anti-HER2 coniugato con un chemioterapico), approvato nelle pazienti precedentemente trattate, sempre con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo. L'obiettivo di questo articolo è quello di descrivere i più importanti effetti collaterali di questi nuovi farmaci e le principali raccomandazioni per la loro gestione nella pratica clinica.

Parole chiave. Tumore della mammella metastatico, everolimus, pertuzumab, ado-trastuzumab emtansine, tossicità.

SUMMARY

Toxicity of new drugs in breast cancer: everolimus, pertuzumab and ado-trastuzumab emtansine

Recent studies in metastatic breast cancer have led to the approval of 3 new drugs: everolimus (mTOR inhibitors), indicated in estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic disease, in progression after therapy with a non steroidal aromatase-inhibitor; pertuzumab (HER2/HER3 antibody) approved in association with trastuzumab and taxanes for first-line treatment of HER2-positive metastatic disease and ado-trastuzumab emtansine (antibody chemotherapy conjugate), in HER2-positive metastatic patients in progression after trastuzumab and taxanes. The aim of this article is to review the most relevant toxicity associated with these drugs and their management.

Key words. Metastatic breast cancer, everolimus, pertuzumab, ado-trastuzumab emtansine, toxicity.

Introduzione

Il tumore della mammella è la neoplasia più frequente nelle donne. In Europa rappresenta la principale causa di morte correlata al cancro nelle donne, essendosi registrati, nel 2008, 332.000 nuovi casi e 89.000 decessi. Pertanto, nonostante la progressiva riduzione della mortalità che si è ottenuta negli ultimi anni grazie alla diagnosi precoce e all'introduzione di nuove terapie nei vari stadi della malattia, rimane alto l'impegno nel migliorare ulteriormente la sopravvivenza delle pazienti con tumore della mammella¹⁻³.

Con questo obiettivo, recentemente tre nuovi farmaci hanno ricevuto l'indicazione in Europa per il trattamento del carcinoma mammario avanzato: l'everolimus, il pertuzumab e l'ado-trastuzumab emtansine (TDM-1).

Ruolo di mTOR nel tumore della mammella

Un ruolo importante nella patogenesi del tumore della mammella è svolto da mTOR, acronimo di *mammalian target of rapamycin*, identificato nei mammiferi come bersaglio dell'antibiotico macrolide rapamicina. È una proteina, serina/treonina chinasi intracellulare, essenziale nella regolazione dei processi di crescita, proliferazione e sopravvivenza delle cellule; essa agisce attraverso la via di trasduzione del segnale che coinvolge PI3K/AKT, a loro volta responsivi ai segnali inviati dall'attivazione dei recettori per gli estrogeni e dei recettori di altri fattori di crescita (HER family, IGF1R).

Una aberrante attivazione del pathway di mTOR si verifica spesso nel tumore della mammella, con conseguente coinvolgimento nei meccanismi di oncogenesi, angiogenesi e resistenza ai farmaci, soprattutto l'endocrino-resistenza. Da ciò nasce il razionale dell'impiego degli inibitori di mTOR nelle pazienti con tumore della mammella endocrino-resistenti⁴.

Impiego clinico dell'everolimus

L'everolimus è un inibitore selettivo di mTOR che agisce legandosi alla proteina intracellulare FKBP-12, formando un complesso che inibisce l'attività di mTOR complex-1 (mTORC1), principale responsabile della stimolazione della proliferazione cellulare⁵.

L'everolimus è indicato nella malattia avanzata con stato recettoriale ormonale positivo, HER2 negativa, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa, in assenza di malattia viscerale sintomatica, dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo (anastrozolo o letrozolo).

La registrazione del farmaco nel tumore della mammella è avvenuta sulla base dei risultati dello studio BOLERO-2, studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, doppio

cieco, placebo-controllo, condotto in 742 pazienti, in post-menopausa, affette da carcinoma mammario avanzato, ER positivo, HER2 negativo, resistenti a terapia con inibitori dell'aromatasi non steroidei. Le pazienti sono state randomizzate con rapporto 1:2 a ricevere placebo + exemestane (braccio di controllo) o everolimus + exemestane (braccio sperimentale). L'exemestane è stato somministrato alla dose di 25 mg/die per os continuativamente e l'everolimus alla dose di 10 mg/die per os continuativamente. Il trattamento è stato proseguito fino a progressione di malattia o tossicità grave. L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore. Gli obiettivi secondari erano la sopravvivenza globale, la percentuale di risposta globale, la percentuale di beneficio clinico, la tossicità e la qualità di vita. Il trattamento sperimentale con everolimus + exemestane, confrontato con quello di controllo, ha determinato un miglioramento della PFS di 4,6 mesi, passando da 3,2 mesi nel braccio di controllo a 7,8 mesi nel braccio sperimentale (HR 0,45; CI 95 %, 0,38-0,54; $p < 0,0001$). Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, i risultati non sono ancora maturi, anche se c'è un trend a favore del braccio sperimentale⁶.

Tossicità da everolimus

Nelle pazienti con tumore della mammella avanzato ER positivo, HER2 negativo, in progressione durante la terapia con inibitori dell'aromatasi non steroidei, il cross con altri agenti ormonoterapici è senza dubbio una strategia efficace e, tra le varie opzioni, la combinazione everolimus/exemestane rappresenta una valida scelta, sebbene determini un aumento della tossicità rispetto alla sola terapia ormonale. L'everolimus è un farmaco che ha già ricevuto l'indicazione per il trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato in progressione durante o dopo terapia con agenti anti-VEGFR e per il trattamento dei pazienti con tumori neuroendocrini pancreatici in progressione dopo terapia con analoghi della somatostatina; pertanto, ne sono già noti i principali effetti collaterali, la loro prevenzione e gestione. Dall'analisi dello studio BOLERO 2, è emerso che gli effetti collaterali di grado 3 e 4 più frequenti sono risultati la stomatite, l'iperglicemia e la polmonite non infettiva, verificatisi rispettivamente nell'8%, nel 4% e nel 3% delle pazienti. Frequenti, ma di minore gravità, sono risultati il rash cutaneo, le infezioni virali, batteriche e micotiche, le dislipidemie, la fatigue e l'anorexia con calo ponderale significativo⁶. In considerazione, pertanto, della non trascurabile tossicità, nella scelta della terapia con everolimus bisogna tenere conto delle comorbilità della paziente, con particolare attenzione alla presenza di diabete mellito non controllato e di malattie polmonari con insufficienza respiratoria preesistente e comunque della presenza di un performance status non ottimale. Nel momento in cui si decide di iniziare la terapia con everolimus è importante informare la paziente della possibile comparsa degli effetti collaterali, invitando le pazienti diabetiche ad un maggior controllo della glicemia ed incoraggiando tutte le pazienti ad una accurata igiene del cavo orale, privilegiando l'uso di soluzioni con bicarbonato di sodio e che non contengano al-

cool, iodio, perossido di idrogeno e derivati del timo e favorendo la prevenzione di possibili focolai infettivi preesistenti (malattie del parodonto, granulomi). In presenza di tossicità di grado 3, viene richiesta la sospensione dell'everolimus fino al recupero e comunque al raggiungimento di un grado ≤ 1 , la successiva riduzione della dose, l'avvio di terapie mirate e l'esecuzione di esami strumentali diagnostici. Nel caso di tossicità di grado 4 va considerata la sospensione definitiva dell'everolimus. Pertanto, è fondamentale programmare un monitoraggio clinico ravvicinato della paziente che inizia il trattamento e incoraggiare la paziente stessa a segnalare tempestivamente all'oncologo la presenza di sintomi sospetti, ad esempio dolore al cavo orale che persista da più di tre giorni, con difficoltà nell'assunzione di cibi e bevande, la comparsa di tosse e dispnea o il peggioramento di sintomi respiratori preesistenti. Un'altra variabile da considerare nella scelta della terapia è l'età della paziente, sia per il performance generalmente inferiore nella paziente anziana rispetto a quella giovane, sia per la maggior presenza di comorbilità respiratorie, cardiovascolari e metaboliche e maggiore uso di terapie concomitanti che possono peggiorare la tollerabilità alla terapia con l'everolimus. Tuttavia, nello studio BOLERO-2, i criteri di inclusione non hanno previsto restrizioni per l'età avanzata e sono state arruolate 164 pazienti con età ≥ 70 anni, di cui 121 nel braccio sperimentale. I risultati hanno evidenziato un vantaggio in PFS in tutte le pazienti, indipendentemente dall'età. Inoltre, nel gruppo delle pazienti più anziane, la percentuale di eventi avversi che hanno richiesto la riduzione o la sospensione dell'everolimus è risultata simile a quella della popolazione giovane⁷. Pertanto, l'età avanzata di per sé non rappresenta un criterio di esclusione alla terapia di combinazione con everolimus/exemestane anche se è fortemente consigliata la selezione in base alle comorbilità, il monitoraggio clinico degli effetti collaterali e il loro tempestivo trattamento.

Ruolo dei recettori della famiglia HER nel tumore della mammella

La famiglia dei recettori del fattore di crescita epiteliale umano (HER family) rappresenta un gruppo di quattro recettori transmembrana (HER 1, HER 2, HER 3, HER 4), con attività tirosin-chinasica intracellulare, in grado di partecipare ai normali meccanismi di crescita cellulare, sopravvivenza e differenziazione. Il recettore HER2 svolge inoltre un ruolo importante nello sviluppo e nei meccanismi di riparazione del tessuto miocardico⁸. L'attivazione del recettore inizia con il legame del ligando con la sua porzione extracellulare; ciò determina il clivaggio proteolitico del dominio extracellulare e l'eterodimerizzazione tra due differenti membri della famiglia HER o l'omodimerizzazione tra due molecole dello stesso recettore.

Il 15-20% dei casi di tumore della mammella è caratterizzato da una amplificazione genica e/o iperespressione dell'HER2. Nel sottotipo HER2 positivo, svolge un ruolo importante soprattutto l'eterodimerizzazione HER2-HER3, con conseguente aumento della proliferazione cellulare; ciò determina, nelle pazienti con neoplasia HER2 positiva, una prognosi peggiore, anche dopo chemioterapia, rispetto alle pa-

zienti con malattia HER2 negativa⁹. Nelle pazienti con malattia HER2 positiva, l'associazione della chemioterapia con il trastuzumab, un anticorpo monoclonale rivolto contro HER2, ha migliorato in maniera significativa la sopravvivenza, tanto da diventare lo standard terapeutico sia in fase precoce che avanzata di malattia. Tuttavia, soprattutto nella fase avanzata, è frequente la comparsa di resistenza o refrattarietà al trattamento con conseguente necessità di sviluppare nuovi farmaci anti-HER2¹⁰.

Impiego clinico del pertuzumab

Il pertuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante diretto contro il dominio extracellulare (dominio IV) dell'HER2, nell'epitopo deputato alla eterodimerizzazione recettoriale che conseguentemente viene impedita. Si ha pertanto l'interruzione della trasduzione del segnale, che avviene essenzialmente attraverso la via delle protein chinasi attivate dai mitogeni (MAP chinasi) e fosfoinositide 3-chinasi (PI3K), ma con un meccanismo complementare a quello del trastuzumab, anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante che si lega sempre al dominio extracellulare di HER2, ma in un epitopo differente (dominio II), quello deputato al clivaggio proteolitico del recettore. Entrambi gli anticorpi sono inoltre capaci di svolgere una attività antitumorale attraverso l'induzione della citotossicità cellulo-mediata anticorpo dipendente (ADCC). Gli studi su modelli animali e poi gli studi clinici di terapia neoadiuvante nel carcinoma mammario hanno dimostrato la presenza di attività antitumorale del pertuzumab in monoterapia, che viene però potenziata dalla combinazione con il trastuzumab, in virtù della loro azione complementare¹¹⁻¹³.

Il pertuzumab è indicato in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti affette da carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattate in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia avanzata.

I risultati dello studio CLEOPATRA sono quelli che hanno consentito la registrazione del farmaco. Si tratta di uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 808 pazienti affette da carcinoma mammario HER2 positivo non operabile, metastatico o localmente recidivato, non precedentemente sottoposte a chemioterapia o terapia biologica per la malattia metastatica. Le pazienti sono state randomizzate con rapporto 1:1 a ricevere placebo + trastuzumab + docetaxel (braccio di controllo) o pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (braccio sperimentale). Il pertuzumab/placebo è stato somministrato alla dose fissa di 840 mg totali seguiti da 420 mg totali ev, ogni 3 settimane; il trastuzumab alla dose di 8 mg/Kg seguiti da 6 mg/Kg ev, ogni 3 settimane, entrambi fino a progressione di malattia o tossicità grave. Il docetaxel è stato somministrato a una dose di 75 mg/m² ev, ogni 3 settimane per almeno 6 cicli. L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata da un comitato di revisione indipendente e definita come il periodo di tempo trascorso dalla data di randomizzazione alla data della progressione di malattia o decesso per qualsiasi causa.

Gli obiettivi secondari dello studio erano la sopravvivenza globale, la PFS valutata dallo sperimentatore, la percentuale di risposte obiettive e la tollerabilità, monitorata da una commissione indipendente e con una valutazione distinta tra la tossicità generale e quella cardiaca. Il trattamento sperimentale con pertuzumab, confrontato con quello di controllo, ha determinato una riduzione significativa del rischio di progressione, aumentando la PFS come da valutazione del comitato di revisione indipendente, di 6,1 mesi, passando da 12,4 mesi nel braccio di controllo a 18,5 mesi nel braccio sperimentale (HR 0,62; CI 95%, 0,51-0,75; $p < 0,001$)¹⁴. I dati sulla sopravvivenza globale non sono maturi. Tuttavia, ad una seconda analisi ad interim, con follow up mediano di 30,1 mesi nel braccio di controllo e 29,7 mesi in quello sperimentale, il numero di decessi nel gruppo del placebo è risultato maggiore rispetto a quello di controllo: 154/406 (38%) vs 113/402 (28%), (HR 0,66, 95 % CI 0,52-0,84; $p = 0,0008$)¹⁵.

Tossicità del pertuzumab

Reazioni correlate all'infusione

Essendo un anticorpo monoclonale, il pertuzumab è stato associato a reazioni di ipersensibilità/anafilassi durante o subito dopo l'infusione. Sono stati descritti principalmente sintomi da sindrome da rilascio di citochine (febbre, brividi, ipotensione, dispnea, rash cutaneo), raramente reazioni anafilattiche. Per tale motivo, è raccomandata l'osservazione del paziente nei 60 minuti successivi la prima infusione del pertuzumab. In presenza di una reazione durante l'infusione, la stessa deve essere rallentata o interrotta e devono essere somministrate le terapie mediche appropriate, fino alla completa risoluzione dei segni e dei sintomi. Il trattamento deve essere definitivamente interrotto in caso di anafilassi. Nello studio CLEOPATRA, la prima dose del pertuzumab è stata somministrata il giorno prima della somministrazione di trastuzumab e docetaxel, per permettere la valutazione delle reazioni associate all'infusione. La frequenza delle reazioni all'infusione è stata del 9,8% nel gruppo trattato con placebo e del 13% nel gruppo trattato con pertuzumab. Le reazioni più comuni sono state febbre, brividi, cefalea, astenia e vomito. La frequenza complessiva di eventi da ipersensibilità, tutti di grado lieve-moderato, durante l'intera durata del trattamento è stata del 9,1% tra le pazienti trattate con placebo e del 10,8% tra le pazienti trattate con pertuzumab. Reazioni anafilattiche si sono verificate in 2 pazienti del gruppo trattato con placebo e 4 pazienti del gruppo trattato con pertuzumab¹⁴.

Diarrea e rash cutaneo

Come già descritto precedentemente, il pertuzumab impedisce l'eterodimerizzazione tra i membri della famiglia HER, tra cui HER1 (EGFR), con conseguente comparsa di diarrea e rash cutaneo, come accade per i farmaci inibitori delle tirosin-chinasi. Nello studio CLEOPATRA, si è manifestata diarrea nel 66,8% delle pazienti trattate con pertuzumab e nel 46,3% delle pazienti trattate con placebo. La maggior parte degli eventi è stata di gravità da lieve a moderata e si è manifestata

in concomitanza della terapia con docetaxel. La diarrea di grado 3-4 è stata segnalata nel 7,9% delle pazienti nel braccio sperimentale e nel 5% delle pazienti nel braccio di controllo. Tutti i casi di diarrea sono stati trattati con esito positivo secondo le linee guida già esistenti per tale effetto collaterale. Anche il rash cutaneo si è verificato maggiormente nelle pazienti trattate con pertuzumab (45,2% rispetto al 36,0%); la maggior parte degli eventi è stata di entità lieve, ad insorgenza precoce e responsiva alle terapie standard¹⁴.

Cardiotossicità

Tutti i farmaci anti-HER2 possono determinare una tossicità cardiaca.

Due sono considerati gli eventi più importanti: la disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, caratterizzata dal riscontro ecocardiografico di una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) di un valore ≥ 10 punti rispetto al basale o in termini assoluti di un valore $< 50\%$, e l'insufficienza cardiaca congestizia.

Per tale motivo, tutte le pazienti in trattamento devono essere sottoposte a valutazione ecocardiografica basale e quindi a monitoraggio clinico ad ogni ciclo ed ecocardiografico ogni 3 cicli. Non è prevista una riduzione della dose, ma solo una eventuale sospensione momentanea o permanente del farmaco. In particolare, la sospensione temporanea del trattamento deve essere effettuata nel caso di: evidenza di segni e sintomi suggestivi di insufficienza cardiaca congestizia, diminuzione della LVEF fino a meno del 40% o LVEF compresa tra 40%-45% associata a una diminuzione di ≥ 10 punti al di sotto del valore basale. La terapia può essere ripresa quando la LVEF ritorna a valori $> 45\%$ o 40-45% ma con una riduzione di < 10 punti al di sotto del valore basale. La sospensione definitiva va considerata se non vi è alcun miglioramento entro le 3 settimane.

Al momento non si conoscono fattori di rischio specifici per la tossicità cardiaca da pertuzumab, tuttavia il precedente trattamento con antracicline e la radioterapia sulla parete toracica vanno considerati come tali. Inoltre, non si conoscono i dati della cardiotossicità nelle pazienti escluse dallo studio registrativo per le seguenti comorbidità: valore basale della LVEF $\leq 50\%$, anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia, diminuzioni della LVEF fino a $< 50\%$ durante la terapia adiuvante precedente con trastuzumab, ipertensione non controllata, infarto miocardico recente, grave aritmia cardiaca che necessita di trattamento o precedente esposizione ad una dose cumulativa di doxorubicina > 360 mg/m² o equivalente.

Un aspetto importante che è emerso dallo studio CLEOPATRA è che l'associazione pertuzumab/trastuzumab non ha aumentato gli eventi di tossicità cardiaca, nemmeno nel sottogruppo di pazienti con età ≥ 65 anni^{14,16}. Tale evidenza si è mantenuta anche alla seconda analisi dei dati dello studio, eseguita nel maggio 2012, ad un anno dalla prima¹⁵.

Neutropenia febbrile

Dall'analisi dello studio registrativo è emerso che le pazienti trattate con pertuzumab, trastuzumab e docetaxel sono state a maggior rischio di sviluppare una neutropenia

febbrile rispetto alle pazienti trattate con placebo, trastuzumab e docetaxel. Poiché la conta dei neutrofili al nadir è risultata simile nei due gruppi, probabilmente la più alta incidenza di neutropenia febbrile nel braccio sperimentale può essere associata alla più elevata incidenza di mucosite e diarrea. L'incidenza di neutropenia febbrile di grado 3-4 è stata del 13,8% nelle pazienti trattate con pertuzumab e del 7,6% nelle pazienti non trattate con il farmaco in studio. Alla sospensione del docetaxel, non si è registrato alcun evento nel braccio di trattamento con il pertuzumab.

I decessi imputabili a reazioni avverse serie sono stati il 3% nel braccio di controllo e il 2% nel braccio sperimentale e tutti riferibili a complicanze della neutropenia febbrile o comunque ad eventi infettivi¹⁴.

Impiego clinico del TDM-1

L'ado-trastuzumab emtansine (TDM-1) è un farmaco antineoplastico costituito dall'anticorpo monoclonale trastuzumab, coniugato con un agente citotossico, un derivato della maitansina (DM-1). Il meccanismo d'azione del TDM-1 comprende quindi quello tipico del trastuzumab e quello del DM-1, capace di danneggiare i microtubuli cellulari con conseguente arresto delle mitosi e induzione dell'apoptosi. Il DM-1 viene veicolato dal trastuzumab solamente nelle cellule che iperesprimono l'HER2 con conseguente aumento dell'indice terapeutico e riduzione dell'esposizione alle cellule normali¹⁷.

Il TDM-1 è indicato in monoterapia in pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile o metastatico, precedentemente trattati con trastuzumab e taxani, separatamente o in combinazione.

Lo studio che ha permesso la registrazione del farmaco è stato lo studio EMILIA, di fase III, multicentrico, internazionale, randomizzato, in aperto, condotto in 991 pazienti affette da carcinoma mammario HER2 positivo non operabile, localmente avanzato o metastatico, precedentemente sottoposte a terapia con trastuzumab e taxani. Le pazienti sono state randomizzate con rapporto 1:1 a ricevere lapatinib e capecitabina (braccio di controllo) o TDM-1 (braccio sperimentale). Il lapatinib è stato somministrato alla dose di 1250 mg totali per os continuativi in associazione alla capecitabina alla dose di 1000 mg/m² ogni 12 ore, per os per 14 giorni ogni 21. Il TDM-1 è stato somministrato alla dose di 3,6 mg/kg ev, ogni 3 settimane. Il trattamento è stato proseguito fino a progressione di malattia o tossicità grave. Gli obiettivi primari dello studio erano la PFS, valutata da un comitato di revisione indipendente e definita come il periodo di tempo intercorso dalla data di randomizzazione alla data della progressione di malattia o decesso per qualsiasi causa, la sopravvivenza globale, definita come il periodo di tempo intercorso dalla data di randomizzazione alla data del decesso per qualsiasi causa e la tollerabilità. Il trattamento sperimentale con TDM-1, confrontato con quello di controllo, ha determinato un aumento della PFS di 3,2 mesi, passando da 6,4 mesi nel braccio di controllo a 9,6 mesi nel braccio sperimentale (HR 0,65; CI 95%, 0,55-0,77; $p < 0,001$). Il vantaggio del trattamento sperimentale si è mantenuto anche sulla sopravvivenza glo-

bale, con 30,9 mesi nel braccio sperimentale rispetto ai 25,1 mesi nel braccio di controllo (HR 0,68; CI 95%, 0,55-0,85; $p < 0,001$)¹⁸.

Tossicità del TDM-1

Trombocitopenia

La trombocitopenia è uno degli effetti collaterali più frequenti riscontrati durante il trattamento con TDM-1. In particolare, dall'analisi sulla tollerabilità e sicurezza, che ha valutato 882 pazienti arruolate nei 7 studi di fase I-III di terapia con TDM-1 nella malattia avanzata, la piastrinopenia di ogni grado si è verificata nel 28,7% dei casi¹⁹. Ad oggi non è nota con certezza l'eziopatogenesi della piastrinopenia, anche se studi *in vitro* sembrano ipotizzare una interferenza con i microtubuli dei megacariociti, con il blocco della loro capacità di rilasciare le pro-piastrine e il conseguente arresto nella formazione delle piastrine²⁰. La comparsa della trombocitopenia è precoce, già al giorno 8 del primo ciclo, ma reversibile. La maggior parte dei casi è di grado 1 e 2; nello studio EMILIA, il 12,9% delle pazienti in trattamento con TDM-1 ha sviluppato una trombocitopenia di grado 3 e 4. La piastrinopenia può favorire l'epistassi ma raramente è stata associata a sanguinamenti maggiori. È raccomandata la valutazione della conta piastrinica basale e prima di ogni ciclo di terapia, in quanto si tratta di un effetto collaterale dose-limitante. In particolare, in caso di piastrinopenia di grado 3 la terapia va interrotta e poi ripresa a dose piena quando i valori risultano $\geq 75000/\text{mm}^3$; per piastrinopenia di grado 4 la terapia va interrotta e ripresa a dose ridotta alla risalita delle piastrine $\geq 75000/\text{mm}^3$, fino alla sospensione definitiva del farmaco al ripresentarsi dell'effetto collaterale di grado 4, nonostante la riduzione della dose. Nello studio EMILIA, il 2% delle pazienti in trattamento con TDM-1 ha dovuto interrompere il trattamento per la trombocitopenia^{18,21}.

Incremento delle transaminasi

Anche questo effetto collaterale è piuttosto frequente e ad eziopatogenesi ancora incerta. È descritto come un aumento precoce, transitorio, cumulativo delle transaminasi, prevalentemente di grado 1 e 2 e che riguarda principalmente le AST. Nello studio EMILIA, il 4,3% delle pazienti in trattamento con TDM-1 ha sviluppato un aumento delle transaminasi (AST) di grado 3 e 4. In generale, gli eventi epatici di grado ≥ 3 non sono stati associati a un esito clinico sfavorevole, tuttavia la possibilità di un grave danno epatico va considerata come rischio potenziale. Sul totale delle 882 pazienti arruolate in tutti gli studi con il TDM1, sono stati riscontrati 3 casi di iperplasia nodulare rigenerativa del fegato (NRH). La NRH è una rara patologia epatica, diagnosticabile soltanto attraverso il prelievo bioptico, caratterizzata da una diffusa trasformazione benigna del parenchima epatico in piccoli noduli rigenerativi ed associata a ipertensione portale. Pertanto, la diagnosi di NRH deve essere ipotizzata in quelle pazienti con sintomi clinici di ipertensione portale e/o pattern similcirrotico alla TC del fegato, anche se con transaminasi nella norma¹⁹. È raccomandata la valutazione basale delle transaminasi

e prima di ogni ciclo di terapia in quanto anche questo effetto collaterale è dose-limitante. In particolare, in caso di alterazioni delle transaminasi di grado 3 il trattamento va interrotto fino ad un grado ≤ 2 e ripreso ad una dose ridotta; la comparsa del grado 4 determina l'interruzione definitiva del farmaco^{18,21}.

Neurotossicità

La capacità della componente citotossica del farmaco di danneggiare i microtubuli è responsabile della possibile comparsa di neuropatia periferica. Principalmente tale effetto collaterale si manifesta con un quadro di lieve entità e prevalentemente di tipo sensoriale. Tuttavia il monitoraggio clinico deve essere effettuato prima di ogni ciclo di terapia e il trattamento va sospeso temporaneamente nelle pazienti che manifestano una neuropatia periferica di grado 3 o 4.

Reazioni relate all'infusione

La componente monoclonale del farmaco può causare reazioni di ipersensibilità/anafilassi durante o subito dopo l'infusione. Nella maggior parte dei casi sono state descritte reazioni di lieve entità, ma si deve considerare che gran parte della popolazione arruolata negli studi era già stata trattata con trastuzumab e che sono state escluse a priori tutte le pazienti che avevano presentato una reazione grave all'infusione del trastuzumab.

Cardiotossicità

Come per il trastuzumab anche con il TDM-1 vi è un ipotetico rischio di cardiotossicità, costituita prevalentemente dalla disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o dall'insufficienza cardiaca congestizia. Tuttavia, gli eventi cardiaci significativi sono risultati poco frequenti; in particolare, nelle 882 pazienti arruolate nei 7 studi con TDM-1 nella malattia avanzata, gli eventi cardiaci sono stati l'1,5% e prevalentemente di grado 1 e 2; soltanto 3 pazienti hanno dovuto interrompere definitivamente il trattamento¹⁹. Al momento non è possibile stabilire se la limitata cardiotossicità sia una caratteristica del TDM-1 o sia dovuta al fatto che la maggior parte della popolazione valutata era già stata sottoposta al trattamento con trastuzumab e quindi selezionata. Questo aspetto potrà essere chiarito dai risultati dello studio MARIANNE che confronta in 1092 pazienti con malattia avanzata una prima linea di chemioterapia con trastuzumab e taxani o TDM-1 e pertuzumab o TDM-1 e placebo. Nella pratica clinica, tutte le pazienti devono essere sottoposte a valutazione ecocardiografica basale e possono iniziare il trattamento in presenza di valori di LVEF $\geq 50\%$. Inoltre è richiesto un monitoraggio ecocardiografico ogni 3 mesi durante tutto il periodo della terapia. Il trattamento con TDM-1 deve essere sospeso definitivamente se la LVEF risulta $<40\%$ e non migliora al controllo a 3 settimane, se la LVEF è compresa tra 40 e 45% con contestuale riduzione > 10 punti rispetto al basale e non migliora al controllo a 3 settimane e se compare uno scompenso cardiaco congestizio sintomatico; la sospensione può essere temporanea se LVEF è compresa tra 40 e 45% con contestuale riduzione di > 10 punti rispetto al basale e mi-

gliora al controllo a 3 settimane; non è necessaria la sospensione per valori di LVEF > 45% o per valori compresi tra il 40 e 45% con riduzione < 10 punti rispetto al basale. Come per il pertuzumab, anche per il TDM-1 non si conoscono i dati della cardiotoxicità nelle pazienti escluse dagli studi per le seguenti comorbidità: LVEF < 50% al basale, anamnesi positiva per insufficienza cardiaca congestizia, grave aritmia cardiaca in trattamento, storia di infarto del miocardio o angina instabile nei 6 mesi precedenti la randomizzazione^{18,21}.

Bibliografia

1. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010; 341: c3620.
2. Senkus E, Kyriakides S, Cardoso F, et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi7-vi23.
3. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfoed L, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vi11-vi19.
4. Yardley DA. Combining mTOR inhibitors with chemotherapy and other targeted therapies in advanced breast cancer: rationale, clinical experience, and future directions. *Breast Cancer* 2013; 7: 7-22.
5. Efeyan A, Sabatini DM. mTOR and cancer: many loops in one pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22: 169-76.
6. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520-9.
7. Pritchard KI, Burris HA, Ito Y, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor positive breast cancer in BOLERO-2. *Clinical Breast Cancer* 2013; 13: 421-32.
8. Sawyer DB, Zuppinger C, Miller TA, Eppenberger HM, Suter TM. Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1 beta and anti-erbB2: potential mechanism for trastuzumab associated cardiotoxicity. *Circulation* 2002; 105: 1551-4.
9. 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* 1987; 235, 177-82.
10. Wong H, Leunga R, Kwongb A, et al. Integrating molecular mechanisms and clinical evidence in the management of trastuzumab resistant or refractory HER-2+ metastatic breast cancer. *Oncologist* 2011; 16: 1535-46.
11. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004; 5: 317-28.
12. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009; 69: 9330-6.
13. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
14. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109-19.
15. Swain MS, Kim S-B, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 461-71.
16. Miles D, Baselga J, Amadori D, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 89-99.
17. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008; 68: 9280-90.
18. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783-91.
19. Diéras V, et al. *Proc SABCS* 2012; Abstract P5-18-06.
20. Thon JN, Devine MT, Jurak Begonja A, et al. High-content live-cell imaging assay used to establish mechanism of trastuzumab emtansine (T-DM1)-mediated inhibition of platelet production. *Blood* 2012; 120: 1975-84.
21. Peddi PF, Hurvitz SA. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol* 2013; 9: 1-10.