



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

## **Tesi di Laurea**

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche  
Oncologia Medica

“L’efficacia degli inibitori tirosino-chinasici  
nel trattamento delle pazienti con carcinoma  
mammario HER2-positivo con metastasi cerebrali:  
revisione sistematica e metanalisi”

### **Relatore**

Prof. Matteo Lambertini

### **Correlatrice**

Prof.ssa Lucia Del Mastro

### **Candidata**

Linda Danielli

*anno accademico 2021/2022*

## Sommario

|  |    |
|--|----|
| 1. Abstract .....  | 3  |
| 2. Introduzione .....  | 4  |
| 2.1 Epidemiologia del carcinoma mammario .....                     | 4  |
| 2.2 Classificazioni del carcinoma mammario.....                    | 6  |
| 2.3 Carcinoma mammario HER2-positivo .....                         | 9  |
| 2.4 Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario HER2-positivo ..... | 17 |
| 3. Metodi .....  | 22 |
| 3.1. Strategia di ricerca ed estrazione dei dati .....             | 22 |
| 3.2. Selezione degli studi .....                                   | 23 |
| 3.3. Obiettivi .....   | 23 |
| 3.4. Valutazione del rischio di bias.....                          | 24 |
| 3.5. Analisi statistica.....                                       | 24 |
| 4. Risultati .....   | 25 |
| 4.1. Sopravvivenza libera da progressione .....                    | 27 |
| 4.2. Sopravvivenza globale .....                                   | 29 |
| 4.3. Rischio di bias e bias di pubblicazione .....                 | 31 |
| 5. Discussione.....  | 32 |
| 6. Conclusioni.....  | 37 |
| 7. Bibliografia.....   | 38 |

## 1. Abstract

**Razionale:** Le metastasi cerebrali sono frequenti nelle pazienti con cancro alla mammella HER2-positivo avanzato e sono associate a una prognosi sfavorevole. Le piccole molecole inibitori tirosino-chinasici (TKI) anti-HER2 sono agenti attivi nel trattamento delle metastasi cerebrali. In questa metanalisi, abbiamo confrontato i regimi contenenti TKI rispetto ai regimi non contenenti TKI nel trattamento delle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo avanzato con o senza metastasi cerebrali.

**Metodi:** E' stata effettuata una ricerca sistematica su PubMed, Embase, Cochrane Library e degli abstract a conferenze internazionali fino a giugno 2021. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti con metastasi cerebrali. Gli endpoint secondari includevano PFS in pazienti senza metastasi cerebrali e la sopravvivenza globale (OS). Lo studio è stato condotto seguendo le linee guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). Gli effetti complessivi sono stati uniti utilizzando modelli a effetti casuali.

**Risultati:** Questa metanalisi ha incluso i dati di 2437 pazienti (490 con metastasi cerebrali e 1947 senza metastasi cerebrali) arruolate in 5 trial che valutavano tucatinib, lapatinib, pyrotinib o afatinib confrontati con regimi terapeutici non contenenti TKI. È stato osservato un beneficio nella PFS non statisticamente significativo a favore dei regimi contenenti TKI sia nelle pazienti con metastasi cerebrali (hazard ratio [HR] 0,67, 95% intervallo di confidenza [CI] 0,41-1,12, p=0,13) che in quelle senza (HR 0,55, 95% CI 0,24-1,26, p=0,16). L'analisi di sensibilità ha dimostrato un significativo beneficio di PFS a favore dei regimi contenenti TKI nelle pazienti con metastasi cerebrali dopo l'esclusione di afatinib (HR 0,56, 95% CI 0,35-0,90, p=0,016). Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella OS tra i gruppi di confronto.

**Conclusioni:** Nelle pazienti con metastasi cerebrali è stata osservata una tendenza a una migliore PFS a favore dei regimi contenenti TKI nelle pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario HER2-positivo. L'analisi di sensibilità includendo solo i regimi contenenti tucatinib, lapatinib o pyrotinib ha dimostrato un significativo beneficio nella PFS a favore dei regimi contenenti TKI.

## 2. Introduzione

### 2.1 Epidemiologia del carcinoma mammario

Il carcinoma mammario è la neoplasia maligna più comune nel sesso femminile a livello mondiale<sup>1</sup>.

In Italia l'incidenza stimata nel 2020 è stata di 55.000 nuove diagnosi e la prevalenza è molto elevata: sono infatti 834.200 le donne in vita dopo una diagnosi di tumore alla mammella<sup>2</sup>. L'introduzione dello screening e una maggiore consapevolezza da parte delle donne hanno permesso una diagnosi sempre più precoce, in modo tale da offrire trattamenti chirurgici più conservativi e terapie mediche più efficaci.

Il numero di decessi stimato nel 2021 è stato di 12.500, con una sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi dell'88% (Figura 1)<sup>2</sup>.

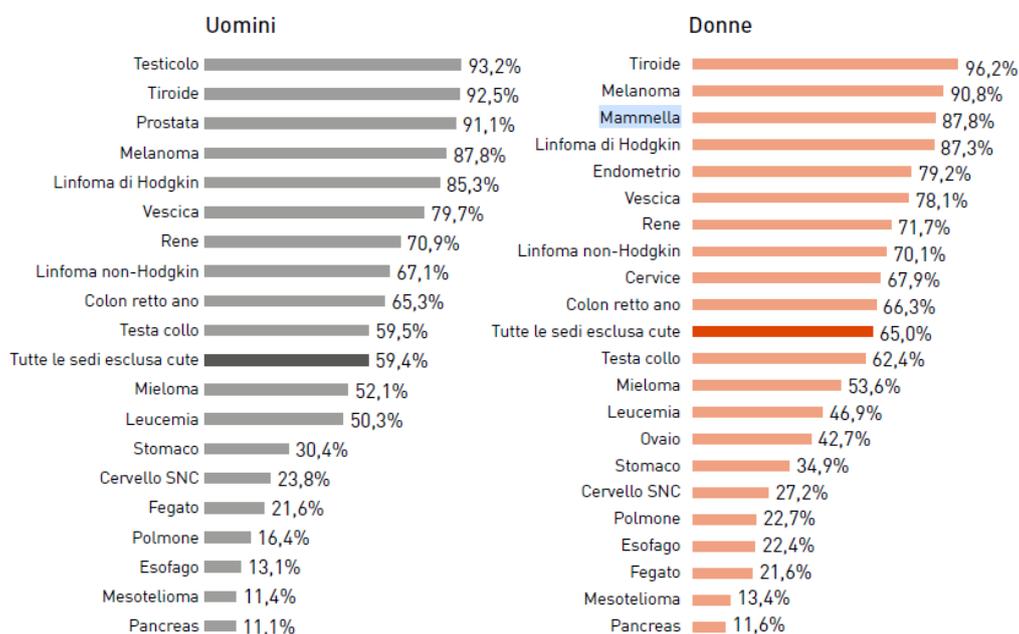


Figura 1. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi. Uomini e donne, età  $\geq 15$  anni.

Nelle donne gli andamenti di mortalità previsti in generale per i diversi tumori sono quasi tutti favorevoli, ad eccezione del polmone e del pancreas in leggero aumento. Nel 2021 il tasso di mortalità del cancro alla mammella resta il più alto (13,2 su 100.000 abitanti), a fronte però di una diminuzione complessiva del 6,8% rispetto al 2015 (Tabella 1)<sup>2</sup>.

|        | Numero di morti osservato nel 2015 | Numero di morti predetto al 2021 (IP al 95%) | Tasso* osservato nel 2015 | Tasso* predetto al 2021 (IP al 95%) | Differenza % 2021 versus 2015 |
|--------|------------------------------------|--|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Uomini | Stomaco                            | 5.100 (4.881-5.384)                          | 6,92                      | 5,65 (5,28-6,01)                    | -18,4                         |
|        | Colon-retto                        | 11.500 (11.035-12.037)                       | 14,02                     | 12,11 (11,5-12,73)                  | -13,6                         |
|        | Pancreas                           | 6.300 (6.102-6.437)                          | 7,46                      | 7,48 (7,25-7,72)                    | 0,3                           |
|        | Polmone                            | 23.100 (22.392-23.724)                       | 31,38                     | 26,49 (25,62-27,35)                 | -15,6                         |
|        | Prostata                           | 7.200 (6.876-7.549)                          | 6,98                      | 5,96 (5,65-6,28)                    | -14,6                         |
|        | Vescica                            | 4.800 (4.543-5.002)                          | 4,77                      | 4,46 (4,22-4,70)                    | -6,5                          |
|        | Leucemie                           | 3.500 (3.399-3.696)                          | 4,60                      | 3,89 (3,62-4,15)                    | -15,5                         |
|        | Tutti i tumori (maligni e benigni) | 100.200 (98.695-101.767)                     | 125,66                    | 113,43 (111,28-115,57)              | -9,7                          |
|        | Stomaco                            | 3.400 (3.178-3.617)                          | 3,52                      | 2,64 (2,34-2,93)                    | -25,1                         |
|        | Colon-retto                        | 10.200 (9.741-10.572)                        | 8,97                      | 7,79 (7,47-8,10)                    | -13,2                         |
| Donne  | Pancreas                           | 6.600 (6.417-6.834)                          | 5,49                      | 5,70 (5,51-5,9)                     | 3,9                           |
|        | Polmone                            | 10.900 (10.556-11.177)                       | 10,71                     | 11,25 (10,92-11,57)                 | 5,0                           |
|        | Mammella                           | 12.500 (12.155-12.930)                       | 14,12                     | 13,16 (12,67-13,65)                 | -6,8                          |
|        | Utero (cervice e corpo)            | 3.100 (2.957-3.267)                          | 3,55                      | 3,66 (3,47-3,85)                    | 3,1                           |
|        | Ovaio                              | 3.200 (2.958-3.432)                          | 3,93                      | 3,57 (3,28-3,87)                    | -9,1                          |
|        | Vescica                            | 1.300 (1.248-1.414)                          | 0,88                      | 0,93 (0,86-1,00)                    | 5,6                           |
|        | Leucemie                           | 2.800 (2.706-2.957)                          | 2,60                      | 2,46 (2,23-2,68)                    | -5,6                          |
|        | Tutti i tumori (maligni e benigni) | 81.100 (79.918-82.202)                       | 79,38                     | 73,06 (71,57-74,56)                 | -8,0                          |

Tabella 1. Numero di decessi e tassi di mortalità (per 100.00 abitanti) per tumore osservati nel 2015 in Italia, numero di decessi e tassi di mortalità predetti per il 2021, intervalli di previsione (IP) al 95% e differenze percentuali tra i tassi del 2021 e del 2015).

Negli ultimi anni infatti, vi è stato un miglioramento della sopravvivenza di queste pazienti e un aumento della percentuale di guarigione, tanto che solo un terzo delle donne a cui viene diagnosticato un carcinoma mammario morirà a causa di questo tumore (Tabella 2)<sup>2</sup>.

| Tipo di tumore      | Frazione di guarigione |       | Tempo per la guarigione (anni) |       |
|---------------------|------------------------|-------|--------------------------------|-------|
|                     | Uomini                 | Donne | Uomini                         | Donne |
| Tutti i tumori      | 39%                    | 52%   | -                              | -     |
| Colon               | 54%                    | 57%   | 9                              | 8     |
| Retto               | 48%                    | 54%   | 11                             | 10    |
| Polmone             | 8%                     | 13%   | 13                             | 13    |
| Melanoma cutaneo    | 75%                    | 83%   | 8                              | 10    |
| Mammella            | -                      | 67%   | -                              | >20   |
| Corpo dell'utero    | -                      | 70%   | -                              | 11    |
| Prostata            | 75%                    | -     | 17                             | -     |
| Rene                | 44%                    | 51%   | >20                            | >20   |
| Vescica             | 59%                    | 69%   | 16                             | 16    |
| Tiroide             | 83%                    | 95%   | 4                              | 1     |
| Linfomi non-Hodgkin | 36%                    | 37%   | >20                            | >20   |

*Tabella 2. Frazione di guarigione e tempo per la guarigione in Italia per i principali tipi di tumore.*

Al momento della diagnosi, il carcinoma della mammella si presenta già metastatico in circa il 6-7% dei casi<sup>2</sup>, ma i progressi diagnostico-terapeutici hanno permesso un notevole aumento della sopravvivenza globale di queste pazienti. Un ruolo importante hanno avuto sia l'introduzione di nuove strategie farmacologiche sia una migliore integrazione tra le terapie sistemiche e quelle locali.

## 2.2 Classificazioni del carcinoma mammario

Il carcinoma mammario può essere classificato secondo diversi criteri, utili per definirne la prognosi e le possibilità terapeutiche.

- La classificazione istologica considera il pattern morfologico cellulare e individua come istotipo più comune quello duttale (70-80% del totale dei carcinomi invasivi), seguito dal lobulare (circa il 10%). Altri meno diffusi sono il mucinoso, cribriforme, micropapillare, tubulare, metaplastico, midollare e apocrino<sup>3</sup>.

- Il grading invece rappresenta il livello di differenziazione cellulare con un sistema di misurazione numerico dall'1 al 3, e ha un forte valore prognostico (i G3 sono i tumori più indifferenziati, prognosticamente più sfavorevoli).
- Un'ulteriore classificazione utilizza il sistema TNM, composto da tre parametri: estensione locale del tumore (*T tumor size*), interessamento linfonodale (*N nodal status*) e presenza di metastasi a distanza (*M distant metastases*).
- La caratterizzazione sulla base dell'immunofenotipo si basa sulla presenza dei recettori ormonali estrogenici (ER) e progestinici (PR) e dell'iperespressione del recettore HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). Un altro parametro importante è il Ki-67, un valore in percentuale che esprime il grado di velocità replicativa del tumore.

L'iperespressione di HER2 può essere indagata tramite tecniche di immunoistochimica e ibridazione in situ. Vengono definiti HER2-positivi i tumori che all'immunoistochimica (ICH) hanno una percentuale maggiore del 10% di cellule con un'intensa colorazione periferica, e all'ibridazione in situ (ISH) quelli aventi un rapporto tra l'espressione di HER2 e CEP17 maggiore o uguale a 2 ( $HER2/CEP17 \text{ ratio} \geq 2$ )<sup>3</sup>.

In base a queste caratteristiche, è stato possibile classificare i tumori alla mammella in quattro diversi sottotipi molecolari (Tabella 3)<sup>4</sup>: luminal A, luminal B, HER2-positivi e triplo-negativi (o *basal like*).

- I luminal A rappresentano il sottotipo più diffuso (circa il 40-50% del totale), e sono caratterizzati da un'espressione di ER e PR almeno del 20%, negatività per HER2 e un indice di proliferazione Ki67 basso (<20%); solitamente rispondono bene all'ormonoterapia da sola.
- Anche i luminal B sono caratterizzati dalla presenza di recettori ormonali, in particolare però sono ER+ ma con positività a PR inferiore a 20%, oppure sono HER2+ o con Ki67 >20%. Infatti è possibile individuare due tipologie di luminal B: luminal B/*HER2 negativi* (con recettori ormonali positivi, HER2 negativo e alta attività proliferativa), oppure i luminal B/*HER2 positivi* (recettori ormonali positivi, HER2 + e qualsiasi

valore di attività proliferativa). In generale alle pazienti del gruppo luminal B si propone l'ormonoterapia, ma possono beneficiare anche dell'aggiunta di chemioterapia.

- Il sottogruppo con iperespressione di HER2 costituisce circa il 15-20% del totale e vede la negatività per i recettori ormonali. Questi tumori hanno spesso anche un elevato grado di proliferazione, che comporta un decorso più aggressivo, ma vi è la possibilità di proporre terapie intelligenti mirate al bersaglio HER2. Una piccola percentuale esprime recettori ormonali per estrogeni e rientra così nella suddetta categoria luminal B.
- I triplo-negativi sono caratterizzati dall'espressione di proteine normalmente presenti nella membrana basale e nel mioepitelio, incluse le citocheratine basali come CK5/6 e CK14, e come suggerisce il termine sono negativi sia ai recettori ormonali che all'HER2. Il fenotipo definito come "triplo-negativo" viene individuato sulla base dell'immunoistochimica, mentre la definizione di *basal like* è stabilita con l'analisi genetica; questi due concetti però trovano una corrispondenza solo nell'80% dei casi, e ciò dimostra l'estrema eterogeneità anche all'interno dei diversi sottogruppi. La prognosi di queste pazienti è molto limitata, per la scarsità di bersagli specifici contro cui indirizzare le strategie terapeutiche, e hanno un alto rischio di recidiva entro i 5 anni dalla diagnosi.

| Intrinsic Subtype | Gene Profile   | Molecular Findings  | IHC Phenotype                       | Histologic Subtypes  | Integrative Cluster | DNA Architecture   | Survival     |
|-------------------|--|---|-------------------------------------|--|---------------------|--|--------------|
| Luminal A         | High expression of luminal epithelial genes and ER-related genes   | Mutations in PI3KCA, MAPK3K1, and GATA3; CCND1 amplification; no corresponding activation of PI3K pathways                                    | ER+, PR ≥ 20%, HER2-, Ki67low       | Tubular Carcinoma, low-grade IDC-NST, classic ILC  | IntClust 2          | 11q13/14 amplification; firestorm pattern of high-level copy number gains            | Poor         |
|                   |  |   |                                     |  | IntClust 3          | Low genomic instability  | Good         |
|                   |  |   |                                     |  | IntClust 4          | CNA devoid   | Good         |
|                   |  |   |                                     |  | IntClust 6          | High genomic instability; 8p12 amplification   | Intermediate |
|                   |  |   |                                     |  | IntClust 7          | 16p gain, 16q loss, 8q amplification   | Good         |
| Luminal B         | Lower expression of luminal epithelium and ER-related genes, but higher level of proliferation and HER2-related genes than luminal A | Similar to luminal A but with a higher prevalence of TP53 and RB pathways inactivation as well as Myc-related and FOXM1 related transcription | ER+, PR < 20%/ or HER2+/or Ki67high | IDC-NST, micropapillary carcinoma, pleomorphic ILC                                       | IntClust 8          | 1q gain, 16q loss  | Good         |
|                   |  |   |                                     |  | IntClust 1          | High genomic instability; 17q23 amplification; GATA3 mutation                        | Intermediate |
|                   |  |   |                                     |  | IntClust 2          | See above  |              |
|                   |  |   |                                     |  | IntClust 5          | HER2 amplification   | Poor         |
|                   |  |   |                                     |  | IntClust 6          | See above  |              |
| HER2-OE           | High expression of HER2-related genes; low expression of ER-related genes  | HER2 amplicon and EGFR/HER2 signal protein signature  | ER-, PR-, HER2+                     | High-grade IDC-NST, pleomorphic ILC  | IntClust 9          | 8q gain, 20q amplification   | Intermediate |
|                   |  |   |                                     |  | IntClust 5          | See above  |              |
|                   |  |   |                                     |  | IntClust 5          | See above  |              |
| Basal like        | High expression of basal epithelial and proliferation genes; low expression of HER2-related and ER-related genes                     | Mutations in TP53; losses in RB1 and BRCA1; amplification of MYC; high PI3K/AKT pathway activation  | ER-, PR-, HER2-                     | High-grade IDC-NST, metaplastic carcinoma, medullary carcinoma, adenoid cystic carcinoma | IntClust 10         | 5q loss, 8q gain, 10p gain, 12p gain; high genomic alterations with sawtooth pattern | Poor         |
|                   |  |   |                                     |  | IntClust 4          | See above  |              |

Tabella 3. Differenti sottotipi molecolari di carcinoma mammario.

## 2.3 Carcinoma mammario HER2-positivo

L'iperespressione di HER2 è presente in circa il 15-20% di tutti i tumori alla mammella e rappresenta un fattore prognostico negativo, ma è un elemento predittivo positivo di risposta alle terapie specifiche anti-HER2, che hanno migliorato notevolmente la sopravvivenza di queste pazienti negli ultimi decenni.<sup>5</sup>

La proteina HER2 può essere un interessante bersaglio farmacologico perché ha un ruolo nell'attivazione di cascate di segnalazione intracellulare coinvolte nella proliferazione e nella sopravvivenza della cellula tumorale, e una sua sovraespressione è tipicamente legata all'amplificazione del proto-oncogene ErbB2.

La scelta del trattamento nelle pazienti con carcinoma HER2-positivo dipende come sempre dalla stadiazione della patologia e dalla relativa prognosi.

Per i carcinomi infiltranti operabili, il trattamento prevede l'intervento chirurgico e una chemioterapia adiuvante nel postoperatorio associata a trastuzumab per la durata di anno, con l'aggiunta eventuale del pertuzumab (Figura 2)<sup>3</sup>. Trastuzumab e pertuzumab sono due anticorpi monoclonali ricombinanti umanizzati, con specificità per il dominio extracellulare dell'HER2.

Il trattamento adiuvante composto da chemioterapia e trastuzumab è indicato nei tumori con T superiore a un centimetro oppure con linfonodi ascellari positivi. Nei tumori più piccoli (pT1a e pT1b) e pN0/pN1mi non esistono dati sul beneficio del trastuzumab adiuvante, ma può essere ugualmente proposto in base al grading, al valore del ki-67, all'età e alle comorbilità della paziente.

Nei casi in cui l'iperespressione di HER2 sia associata anche alla positività per recettori ormonali, quindi nei tumori appartenenti al gruppo luminal B, allo schema adiuvante di chemioterapia e terapia anti-HER2 viene aggiunta l'ormonoterapia.

In regime adiuvante, è stata approvata da EMA anche l'aggiunta di pertuzumab per le pazienti ad alto rischio di recidiva, ovvero quelle con linfonodi positivi e recettori ormonali negativi.

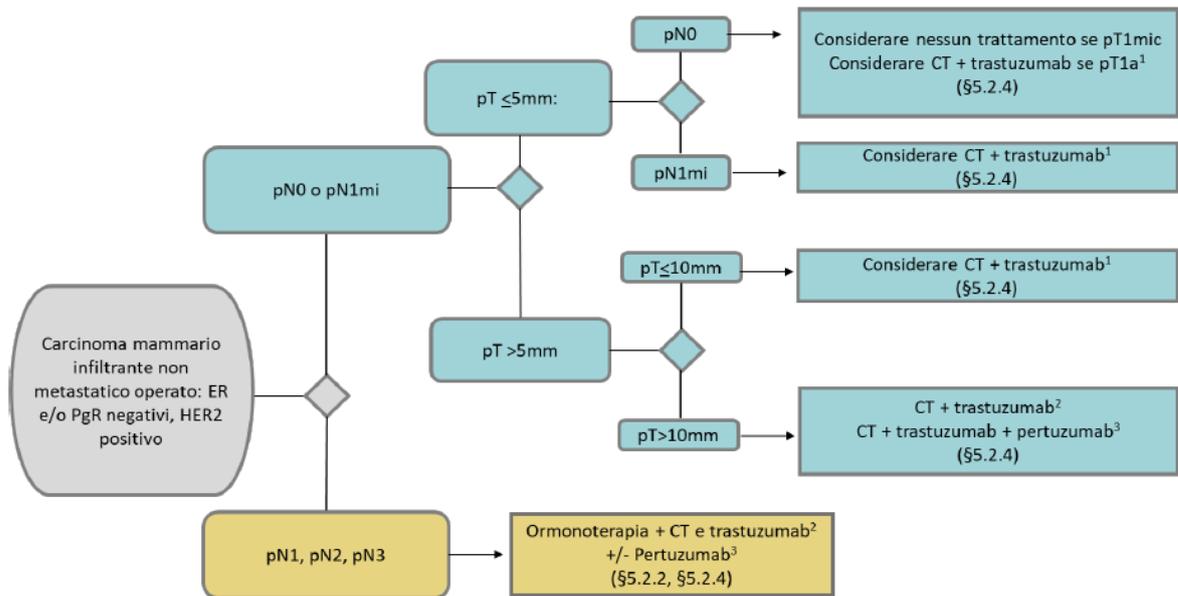


Figura 2. Carcinoma mammario infiltrante non metastatico operato ER e/o PgR Negativi, HER2-positivo: terapia sistemica adiuvante.

Nelle pazienti che, come schema di chemioterapia, effettuano antracicline seguita da taxano (ad esempio AC e paclitaxel), si inizia il trastuzumab in concomitanza al taxano per poi completare l'anno di trastuzumab in monoterapia.

Quando i due chemioterapici non sono sequenziali, si comincia solitamente il trastuzumab dopo la conclusione del ciclo chemioterapico.

Se le pazienti non sono candidate all'utilizzo di antracicline, si propone uno schema di docetaxel e carboplatino con trastuzumab concomitante.

In linea generale si tende a evitare l'associazione del trastuzumab con le antracicline, perché la sua principale tossicità è quella cardiologica e risulta maggiore quando somministrato in concomitanza della doxorubicina (Tabella 4)<sup>3</sup>.

Nelle pazienti con indicazione al trattamento radioterapico adiuvante, il trastuzumab viene somministrato contemporaneamente alla radioterapia.

| Regime   | Farmaci  | Dose e schedula   | Numero di cicli      | Note  |
|--|--|---|----------------------|---|
| AC/EC → paclitaxel e trastuzumab                       | Adriamicina <u>oppure</u> Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto) | 60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni   | 4                    |   |
|  | Epirubicina  | 90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni   |                      |   |
|  | Ciclofosfamide   | 600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni  |                      |   |
|  | Paclitaxel   | 80 mg/mq/settimana  | 12                   |   |
|  | Trastuzumab settimanale <u>oppure</u> trisettimanale (vedi sotto)                | 4 mg/kg dose di carico, 2 mg/kg/settimana   | A completare un anno | Trastuzumab avviato in concomitanza con il taxolo |
|  | Trastuzumab trisettimanale   | 8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane  | A completare 1 anno  |   |
| AC/EC → docetaxel e trastuzumab                        | Adriamicina <u>oppure</u> Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto) | 60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni   | 4                    |   |
|  | Epirubicina  | 90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni   |                      |   |
|  | Ciclofosfamide   | 600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni  |                      |   |
|  | Docetaxel  | 100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni  | 4                    |   |
|  | Trastuzumab  | 8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane  | 1 anno               | Trastuzumab avviato in concomitanza con docetaxel |
| TCH  | Docetaxel  | 75 mg/mq ev, giorno 1 - ogni 21 giorni  | 6                    |   |
|  | Carboplatino   | AUC 6, ev ogni 21 giorni  |                      |   |
|  | Trastuzumab  | 8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane  | 1 anno               | Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia    |
| T-Ciclo H  | Docetaxel  | 75 mg/mq ev ogni 21 giorni  | 4                    |   |
|  | Ciclofosfamide   | 600 mg/mq ev ogni 21 giorni   |                      |   |
|  | Trastuzumab  | 8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane  | 1 anno               | Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia    |
| Paclitaxel-Trastuzumab                                 | Paclitaxel   | 80 mg/mq/settimana ev   | 12 settimane         |   |
|  | Trastuzumab  | 4 mg/kg dose di carico, 2 mg/kg ogni settimana. Dalla 13 settimana, possibilità di passaggio a 6 mg/kg ogni 3 settimane | 1 anno               | Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia    |
| Antracicline o antracicline + taxani non sequenziali → | Dopo 4-6 di chemioterapia, iniziare  | 8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane  | 1 anno               | Trattamento avviato al termine della              |

Tabella 4. Schemi di chemioterapia in associazione a trastuzumab.

Nella malattia operabile o localmente avanzata non operabile, può essere proposta una terapia neoadiuvante composta da chemioterapia associata a trastuzumab (Figura 3)<sup>3</sup>.

In particolare, nei tumori operabili HER2-positivi (stadio II-III A), si è visto un significativo aumento della risposta patologica completa (pCR) aggiungendo l'agente anti-HER2. Nelle pazienti HER2-positivo localmente avanzate o con neoplasie infiammatorie, lo studio randomizzato NOAH ha dimostrato come l'aggiunta del trastuzumab nei regimi neoadiuvanti dia notevoli vantaggi, sia sulla risposta patologica completa che sulla sopravvivenza libera da eventi a 5 anni.

Ultimamente si sta considerando l'impiego di nuovi farmaci, tra cui il pertuzumab o alcuni inibitori tirosino-chinasici, come il lapatinib e il tucatinib. Recenti studi propongono la strategia del cosiddetto "doppio blocco" con due agenti anti-HER2 associati contemporaneamente alla chemioterapia nei regimi neoadiuvanti. In particolare, il pertuzumab ha portato importanti vantaggi come secondo agente anti-HER2 abbinato al trastuzumab durante chemioterapia, pertanto è stato autorizzato da EMA nei casi di tumore localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva.

Il tucatinib è approvato da EMA in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno due precedenti regimi di trattamento con agenti anti-HER2; quindi, è disponibile in Italia nell'ambito di un programma ad uso compassionevole.

Per quanto riguarda la terapia post-chirurgica, non vi è necessità di ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se precedentemente sono stati completati 6-8 cicli e ottenuta una risposta patologica completa.

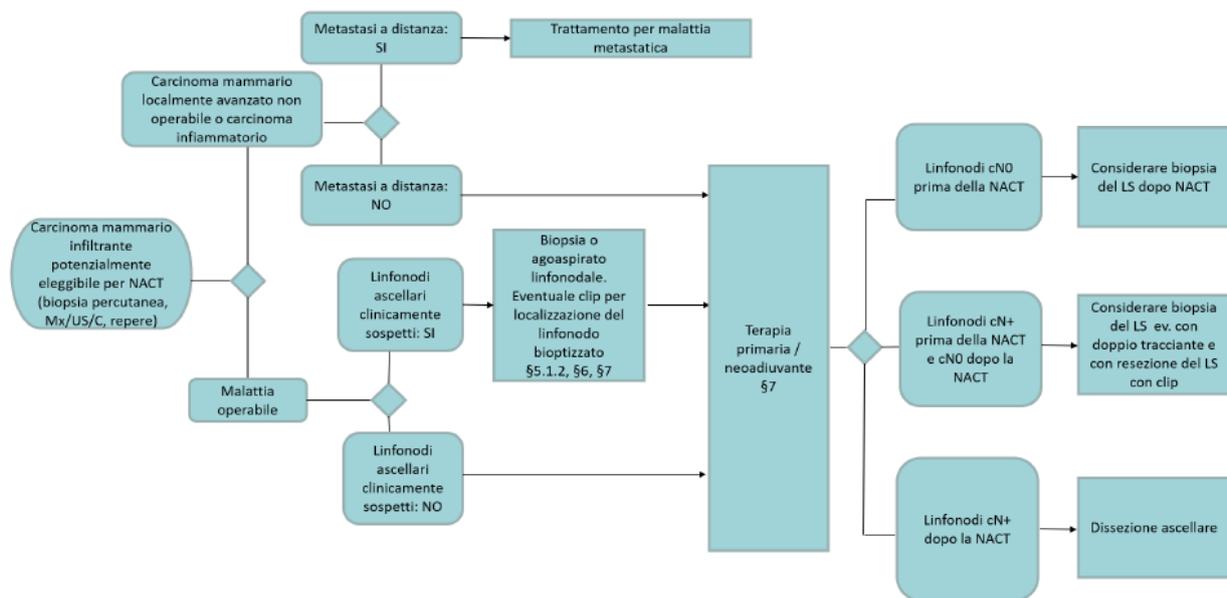


Figura 3. Carcinoma mammario infiltrante non metastatico: terapia neoadiuvante.

Quando invece si ha malattia residua dopo la terapia neoadiuvante, lo studio di fase 3 KATHERINE ha dimostrato la superiorità del trattamento adiuvante a base di trastuzumab emtansine (T-DM1) in termini di sopravvivenza libera da malattia rispetto al solo trastuzumab.

Questo studio ha inoltre evidenziato come l'esito della terapia preoperatoria abbia un ruolo decisivo nell'inquadramento prognostico della paziente: la risposta ottenuta offre al clinico l'opportunità di scegliere l'ottimale trattamento precauzionale per ciascuna paziente e assegnare dove indicato una terapia anti-HER2 potenziata. Infatti, la presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante rappresenta un riconosciuto fattore prognostico negativo.

Il T-DM1 fa parte degli ADC (antibody drug conjugates) ossia molecole costituite da anticorpi monoclonali (in questo caso il trastuzumab) associati a farmaci citotossici (qui l'entamsine), in modo tale da colpire la cellula tumorale con maggiore selettività.

Il T-DM1 in monoterapia è stato approvato dall'EMA e dall'AIFA con la seguente indicazione: trattamento adiuvante in tumori HER2-positivi in stadio iniziale con

malattia invasiva residua dopo il trattamento preoperatorio a base di taxani e agenti anti-HER2.

Inoltre, in caso di malattia residua dopo trattamento neoadiuvante, nelle pazienti ad alto rischio è possibile proporre l'arruolamento in studi clinici per terapie sperimentali.

Il trattamento della malattia metastatica (Figura 4)<sup>3</sup> si prefigge sostanzialmente l'obiettivo di prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita delle pazienti.

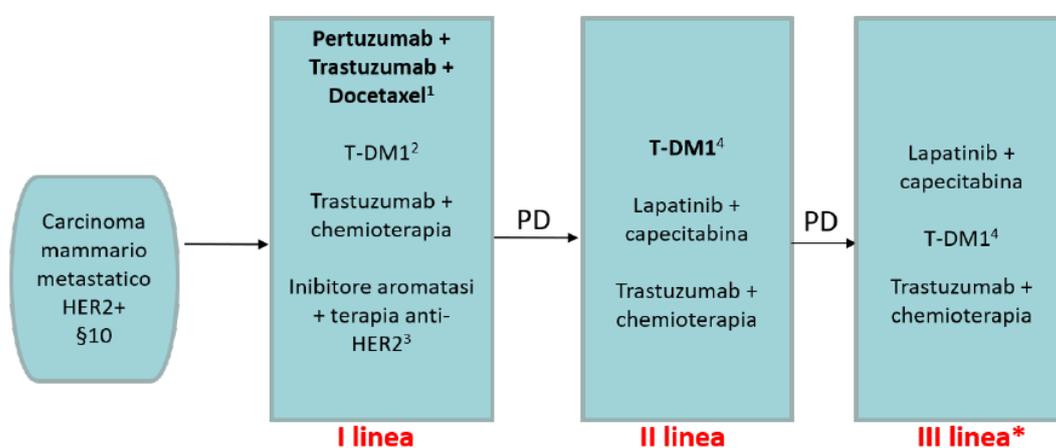


Figura 4. Carcinoma mammario metastatico HER2-positivo: terapia medica in base alle caratteristiche patologiche e cliniche.

Quando fattibile si deve sempre considerare la biopsia della lesione metastatica per accertarne la natura ed escludere che si tratti di un nuovo primitivo (specialmente se la metastasi è singola). Inoltre, è documentata la possibilità di variazione dello stato recettoriale rispetto al tumore d'origine, e quindi potrebbe esser necessario assegnare trattamenti specifici differenti. In generale, comunque, per le pazienti HER2-positivo la prima scelta è la chemioterapia abbinata a farmaci biologici anti-HER2, solitamente combinazioni che contengono il trastuzumab e pertuzumab con doppio blocco anti-HER2.

Oggi il pertuzumab è indicato e rimborsato in Italia in associazione a trastuzumab e docetaxel in pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non operabile,

metastatico o recidivato localmente, non precedentemente trattate con agenti anti-HER2 o con chemioterapia per malattia metastatica. Questo farmaco ha infatti dimostrato un significativo miglioramento dei tassi di sopravvivenza in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e di sopravvivenza globale (OS), a fronte di un modesto peggioramento nel profilo di tossicità.

Nonostante l'obiettivo primario nelle pazienti metastatiche sia il controllo della malattia, una piccola percentuale di pazienti (2-3%) ha ottenuto lunghe sopravvivenze se non addirittura la guarigione.

Nel trattamento delle metastasi, è stato anche considerato il T-DM1, che oggi è approvato in Italia per pazienti HER2-positivo metastatiche precedentemente esposte a taxano e trastuzumab, la cui malattia sia progredita durante o entro i 6 mesi dalla terapia adiuvante, o durante il trattamento della malattia metastatica o localmente avanzata inoperabile (sempre con trastuzumab).

Recenti studi hanno valutato il ruolo di nuovi farmaci, come gli inibitori tirosin-chinasici lapatinib e tucatinib, ed alcuni di essi hanno ottenuto l'approvazione dall'EMA (Tabella 5).<sup>5</sup>

| Drug              | Route    | Frequency               | Combination  | OS Benefit        |
|-------------------|----------|-------------------------|--|-------------------|
| Trastuzumab       | IV or SC | Weekly or every 3 weeks | Pertuzumab, lapatinib, tucatinib, and chemotherapy | Yes (5.2 months)  |
| Pertuzumab        | IV       | Every 3 weeks           | Trastuzumab and chemotherapy                       | Yes (15.7 months) |
| T-DM1             | IV       | Every 3 weeks           | —  | Yes (6.8 months)  |
| Tucatinib         | Oral     | Daily                   | Trastuzumab and capecitabine                       | Yes (4.5 months)  |
| DS-8201a          | IV       | Every 3 weeks           | —  | No                |
| Lapatinib         | Oral     | Daily                   | Trastuzumab  | Yes (4.5 months)  |
| Lapatinib         | Oral     | Daily                   | Capecitabine                                       | No                |
| Neratinib         | Oral     | Daily                   | Capecitabine                                       | No                |
| Margetuximab-cmkb | IV       | Every 3 weeks           | Chemotherapy                                       | No                |
| Pertuzumab        | IV       | Every 3 weeks           | Trastuzumab and endocrine therapy                  | No                |
| Lapatinib         | Oral     | Daily                   | Trastuzumab and endocrine therapy                  | No                |

*Tabella 5. Terapie anti-HER2 approvate da EMA e/o FDA nel carcinoma mammario avanzato.*

Al momento un farmaco di grande interesse è l'anticorpo immuno-coniugato Trastuzumab deruxtecan (T-DXd). Si tratta di un'immunoglobulina umanizzata anti-HER2 coniugata ad un inibitore delle topoisomerasi I, che ha inizialmente riportato risultati incoraggianti nel trial DESTINY-BREAST01.

Successivamente, lo studio di fase III DESTINY-BREAST03 ha confrontato l'efficacia del T-DXd con il T-DM1 in seconda linea, dimostrando un effettivo vantaggio nell'utilizzo del primo in termini di PFS (sopravvivenza libera da progressione) in tutti i sottogruppi analizzati, comprese le pazienti con metastasi cerebrali. Ad oggi, il trastuzumab deruxtecan è autorizzato da EMA in monoterapia per pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto due o più regimi anti-HER2 in precedenza.

## **2.4 Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario HER2-positivo**

Il carcinoma mammario HER2-positivo è associato ad un aumentato rischio di metastasi cerebrali, stimato ad un 12% a 10 anni per pazienti sottoposte a trattamento conservativo e che ricevono terapia sistemica. Fino al 50% delle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo svilupperà metastasi anche a livello cerebrale, e questa incidenza sta aumentando nel corso degli anni<sup>7</sup>, principalmente a causa dei migliori trattamenti sistemici e del prolungamento della sopravvivenza.<sup>8</sup>

Nonostante i recenti progressi nelle terapie, non ci sono soluzioni efficaci nel prevenirne l'insorgenza, né nel ridurre morbilità e mortalità ad esse legate. Le metastasi cerebrali, infatti, sono ancora associate ad una prognosi sfavorevole, con una sopravvivenza globale media (OS) non superiore a 24 mesi in pazienti HER2-positive.

Questa criticità sembra legata alle caratteristiche strutturali della barriera ematoencefalica, che a causa delle strette giunzioni cellulari limita la diffusione nel parenchima cerebrale di farmaci efficaci, specialmente quelli con grandi dimensioni molecolari, come gli anticorpi monoclonali (ad esempio trastuzumab, pertuzumab, etc.).<sup>7,9</sup>

Per questo motivo, piccole molecole anti-HER2 come gli inibitori tirosino-chinasici (TKI), sono state valutate come promettente strategia di trattamento per pazienti con

neoplasia mammaria HER2-positiva con metastasi cerebrali. I regimi basati su TKI sono stati incorporati nella gestione di queste pazienti e sono attualmente utilizzati nella pratica clinica.<sup>10,12</sup> Tuttavia, mentre i risultati dei trattamenti nelle pazienti senza metastasi cerebrali sono in gran parte determinati dalla loro azione extracranica, i risultati nelle pazienti metastatiche cerebrali sono particolarmente influenzati dall'attività del trattamento all'interno del sistema nervoso centrale.

Abbiamo diverse opzioni terapeutiche a livello sia locale che sistemico, a seconda delle caratteristiche del tumore e della paziente (Figura 5)<sup>6</sup>.

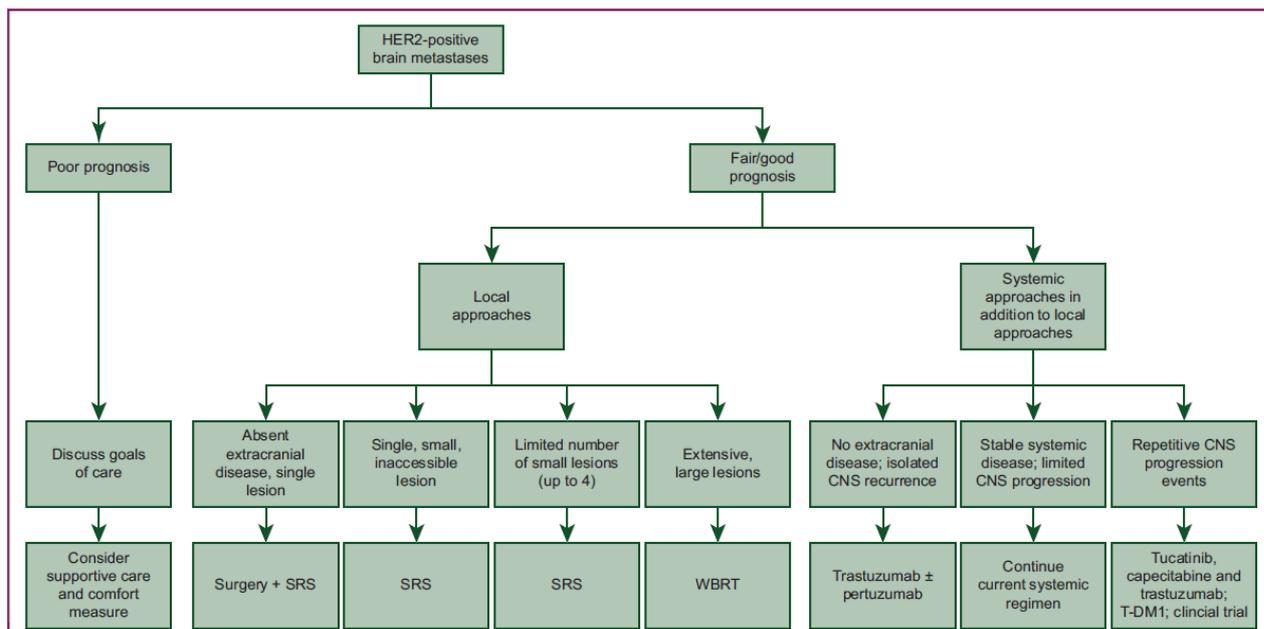
La scelta nella terapia locale è legata alle caratteristiche e all'estensione della malattia a livello cerebrale.

La chirurgia associata a una radioterapia stereotassica (SRS) rappresenta un'opzione solo per le pazienti con una malattia extracranica controllata o assente ed un'unica lesione cerebrale aggredibile chirurgicamente.

La radioterapia stereotassica da sola invece resta un'alternativa alla chirurgia per lesioni piccole o inaccessibili chirurgicamente.

Anche nelle pazienti con multiple lesioni cerebrali si preferisce sempre evitare la radioterapia panencefalica (WBRT whole brain radiation therapy), per la sua tossicità acuta e cronica, ma purtroppo per le lesioni molto estese resta l'unica opzione terapeutica.

E' stata invece dimostrata l'efficacia della SRS nelle pazienti con multiple lesioni fino ad un massimo di 4, ma sono in corso degli studi per estenderla anche ad un numero maggiore, proprio perché la sopravvivenza di queste pazienti è in aumento ed è quindi sempre più importante evitare gli effetti tossici a breve e lungo termine<sup>6</sup>.



*Figura 5. Schema di trattamento per carcinoma HER2-positivo con metastasi cerebrali*

Per quanto riguarda la terapia sistemica, è dimostrato che in alcuni casi possa migliorare l'outcome di queste pazienti se abbinata all'approccio loco-regionale. Le opzioni terapeutiche offerte sono riportate nella seguente tabella (Tabella 6)<sup>6</sup>.

| Table 1. Systemic therapy options for HER2-positive brain metastases |   |  |   |  |
|--|---|--|---|--|
| Regimen  | Reference   | Trial population   | Number of patients with CNS metastases                        | Key outcomes   |
| Lapatinib plus capecitabine (EGF105084)                              | Lin et al., <i>Clin Cancer Res.</i> 2009 <sup>9</sup>     | HER2-positive breast advanced cancer, progressive brain metastases, prior trastuzumab, and cranial radiotherapy  | 242 (lapatinib monotherapy); 50 (lapatinib plus capecitabine) | Lapatinib monotherapy: CNS ORR ( $\geq 50\%$ volumetric reduction in 6% of patients, primary endpoint)<br>$\geq 20\%$ volumetric reduction in 21% of patients<br>Lapatinib plus capecitabine: CNS ORR 20%, $\geq 20\%$ volumetric reduction in 40% of patients |
| Lapatinib plus capecitabine  | Pivot et al., <i>J Clin Oncol.</i> 2015 <sup>10</sup>     | HER2-positive metastatic breast cancer assigned to lapatinib plus capecitabine or trastuzumab-capecitabine   | NA  | Incidence of CNS metastases as first site of relapse 3% (8/251) for lapatinib + capecitabine versus 5% (12/250)  |
| Neratinib plus capecitabine (TBCRC 022)                              | Freedman et al., <i>J Clin Oncol.</i> 2019 <sup>11</sup>  | HER2-positive advanced breast cancer, measurable, progressive brain metastases (92% after receiving CNS surgery and/or radiotherapy), lapatinib-naive and lapatinib-treated cohorts  | 49 (37 lapatinib-naive, 12 lapatinib-treated)                 | CNS ORR 49% (95% CI, 32%-66%) in lapatinib-naive patients; CNS ORR 33% (95% CI, 10%-65%) in lapatinib-treated patients   |
| Neratinib plus capecitabine (NALA)                                   | Saura et al., <i>J Clin Oncol.</i> 2020 <sup>12</sup>     | Comparison of neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer with $\geq 2$ HER2-directed regimens, including those with asymptomatic or stable (treated or untreated) CNS metastases             | 101 (51 in neratinib plus capecitabine group)                 | Intervention for CNS disease, cumulative incidence 22.8% (15.5%-30.9%) versus 29.2% (22.5%-36.1%)  |
| Tucatinib plus Trastuzumab plus Capecitabine (HER2CLUMB)             | Lin et al., <i>J Clin Oncol.</i> 2020 <sup>13</sup>       | HER2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab, pertuzumab, and T-DM1, active or stable brain metastases (including untreated and previously treated)  | 291   | Median CNS-PFS 9.9 months versus 4.2 months; median OS 18.1 months versus 12.0 months; ORR-IC 47.3% versus 20.0%   |
| Pyrotinib plus capecitabine (PERMEATE)                               | Yan et al., <i>J Clin Oncol.</i> 2021 <sup>14</sup>       | HER2-positive metastatic breast cancer with brain metastases. Cohort A included patients with radiotherapy-naive BM and cohort B included radiotherapy treated BM  | 78  | CNS ORR 74.6% (95% CI 61.6%-85.0%) in cohort A and 42.1% (95% CI 20.3%-66.5%) in cohort B  |
| Trastuzumab Emtasine (KAMILLA)                                       | Montemurro et al., <i>Ann Oncol.</i> 2020 <sup>15</sup>   | HER2-positive advanced breast cancer; prior HER2-targeted therapy, and chemotherapy, progressed on or after most recent treatment or within 6 months of adjuvant therapy. Untreated, asymptomatic BM or controlled brain disease treated with radiotherapy | 398 Total with baseline BM, 126 with measurable BM            | CNS ORR 21.4% (95% CI, 14.6%-29.6%); clinical benefit rate 42.9% (95% CI, 34.1%-52.0%)   |
| High dose trastuzumab and pertuzumab (PATRICIA)                      | Lin et al., <i>J Clin Oncol.</i> 2021 <sup>16</sup>       | HER2-positive advanced breast cancer, CNS metastases, and CNS progression despite prior radiotherapy   | 39  | CNS ORR 11% (95% CI, 3%-25%); clinical benefit rate at 4 months 68%; clinical benefit rate at 6 months 51%   |
| Trastuzumab deruxtecan (DESTINY-Breast01, CNS subgroup)              | Jerusalem et al., <i>J Clin Oncol.</i> 2021 <sup>17</sup> | HER-positive unresectable or metastatic breast cancer with baseline brain metastases   | 24  | ORR 58.3%, mPFS 18.1 months, CNS response rate per investigators 50% (7 of 14 patients)  |

BM, brain metastases; CI, confidence interval; CNS, central nervous system; HER2, human epidermal growth factor 2; mPFS, median progression free survival; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; ORR-IC, intracranial objective response rate; T-DM1, ado-trastuzumab emtansine.

Tabella 6. Regimi di terapia sistemica per metastasi cerebrali in carcinoma HER2-positivo.

Nei casi in cui non si abbia un'evidenza di malattia sistemica ma una ricorrenza di malattia a livello cerebrale, si utilizza trastuzumab associato o meno al pertuzumab, nonostante la mancanza di studi su un'adeguata terapia da aggiungere all'approccio loco-regionale.

Qualora le pazienti abbiano una malattia sistemica stabile e una progressione limitata nel sistema nervoso centrale, si continua la terapia sistemica già avviata abbinata a radioterapia steteotassica per le lesioni cerebrali. Il trattamento sistemico prevede in prima battuta il T-DM1 se le pazienti non lo hanno mai ricevuto, in caso contrario si utilizza una combinazione di tucatinib, capecitabina e trastuzumab.

Altre strategie effettuabili in assenza di accesso a tucatinib sono rappresentate da lapatinib più capecitabina o neratinib più capecitabina. Per le pazienti che ancora progrediscono sotto i suddetti regimi terapeutici, si considerano altre terapie sistemiche come il trastuzumab combinato con il carboplatino o la doxorubicina liposomiale, oppure alte dosi di trastuzumab più pertuzumab.

Per le pazienti con malattia sistemica stabile ma che hanno una progressione più che minima (ad esempio multiple piccole lesioni), si cerca di ritardare il più possibile l'utilizzo di WBRT proponendo uno schema con tucatinib, capecitabina e trastuzumab; se invece le pazienti hanno già ricevuto WBRT, si opta per terapia sistemica generalmente con tucatinib.

Tuttavia, nel caso in cui la progressione della malattia a livello cerebrale sia troppo estesa, si propone la WBRT nonostante le tossicità associate.

Viste le suddette criticità e i dati di attività degli inibitori tirosino-chinasici nel trattare le pazienti HER2-positivo con metastasi cerebrali, la presente revisione sistematica e metanalisi è finalizzata a valutare globalmente i risultati clinici di pazienti con localizzazioni encefaliche trattate con regimi contenenti TKI rispetto a quelle trattate con regimi non contenenti TKI.

### **3. Metodi**

Questa revisione sistematica e metanalisi è stata condotta secondo le linee guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA).<sup>13</sup>

Il protocollo completo è stato registrato prospetticamente nel sito International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (ID: CRD42021252332).

#### **3.1. Strategia di ricerca ed estrazione dei dati**

E' stata eseguita una ricerca sistematica nella letteratura utilizzando PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 20 giugno 2021 e non sono stati applicati limiti di dati o restrizioni linguistiche per la ricerca dei database. Sono stati valutati per l'eleggibilità anche gli abstract delle conferenze dei principali incontri di oncologia (ASCO, SABCS, ESMO, e ESMO Breast) dal 2019 fino a giugno 2021. Sono stati inclusi nell'analisi anche i risultati aggiornati dell'OS dello studio PHENIX presentati nel Dicembre 2021.

La stringa di ricerca comprendeva tre domini principali collegati dai Boolean operators "AND": (1) cancro alla mammella, (2) classe di agenti (inibitori tirosino-chinasici) con nome dell'agente TKI, e (3) studio controllato randomizzato.

I termini di ricerca sono stati adattati per l'uso in ogni database bibliografico utilizzando il loro specifico vocabolario controllato, come il MeSH (Medical Subject Headings).

Due ricercatori (GNM e DMB) hanno vagliato indipendentemente i risultati per l'inclusione. In caso di disaccordo, il consenso è stato ottenuto dopo la consultazione di un terzo ricercatore (EdA).

Quando disponibili, le seguenti variabili sono state estratte per ogni studio eleggibile: primo autore, anno e rivista di pubblicazione, Paese, dimensione del campione, disegno dello studio, TKI utilizzati, trattamento associato ai TKI, trattamento utilizzato nel braccio di controllo, numero di terapie sistemiche precedenti in setting metastatico, stato della malattia del sistema nervoso centrale al momento dell'inclusione, precedenti terapie locali per il distretto cerebrale, follow-up mediano, sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS) per ogni braccio di trattamento.

### **3.2. Selezione degli studi**

Gli studi dovevano soddisfare i seguenti criteri di inclusione pre-specificati:

- studi clinici randomizzati (RCT) che includessero pazienti con metastasi cerebrali in carcinoma HER2-positivo;
- confronto tra terapie sistemiche con regimi contenenti TKI anti-HER2 e regimi non contenenti TKI;
- disponibilità di dati su PFS e OS nei sottogruppi di pazienti con e senza metastasi cerebrali.

Per l'obiettivo di questa revisione sistematica, i sottogruppi di pazienti con e senza metastasi cerebrali sono stati definiti in base alla presenza o all'assenza di coinvolgimento del sistema nervoso centrale al momento dell'arruolamento in ogni studio.

Gli studi sono stati esclusi nei casi seguenti:

- indisponibilità di risultati separati per i pazienti con e senza metastasi cerebrali;
- presenza di TKI anti-HER2 nel braccio di controllo;
- storia di metastasi cerebrali come criterio di esclusione dello studio.

Quando disponibili diverse pubblicazioni per uno stesso studio, i dati sono stati estratti da quello con il più lungo periodo di follow-up per ciascun endpoint.

### **3.3. Obiettivi**

L'obiettivo primario dello studio era confrontare l'efficacia dei regimi contenenti TKI rispetto ai regimi non contenenti TKI in pazienti HER2-positivi con metastasi cerebrali. L'obiettivo secondario è stato quello di confrontare l'efficacia dei suddetti regimi tra i sottogruppi di pazienti con e senza metastasi cerebrali al momento dell'inizio dello studio.

### **3.4. Valutazione del rischio di bias**

Il rischio di bias per ogni studio incluso è stato valutato da due ricercatori indipendenti (GNM e LD). È stato utilizzato lo strumento Cochrane Risk of Bias v.2, che comprende cinque distinti domini riguardanti il processo di randomizzazione, le deviazioni dall'intervento previsto, i dati mancanti sui risultati, la misurazione dell'outcome e la selezione dei risultati riportati.<sup>14</sup> Sulla base di queste valutazioni, ogni studio è stato classificato come avente un basso, alto o non chiaro rischio di bias.

### **3.5. Analisi statistica**

È stato utilizzato un modello a effetti casuali per calcolare la PFS e la OS globali, riportate come hazard ratio (HR) con intervalli di confidenza (CI) al 95%.

L'HR complessivo è stato considerato statisticamente significativo se l'IC del 95% non includeva 1.0, con un p-value <0,05 (two-sided).

L'indice Higgins  $I^2$  è stato calcolato per valutare l'eterogeneità tra gli studi, considerando come significativo un valore maggiore del 50%. Per valutare se le stime complessive di HR erano stabili o fortemente dipendenti da uno o pochi studi, le analisi di sensibilità sono state condotte ricalcolando interattivamente le stime degli HR dopo esclusione di ogni singolo studio.

Il test di Egger è stato applicato per valutare il verificarsi di bias di pubblicazione.

Tutte le analisi statistiche sono state condotte utilizzando lo Stata Software version 14.2 (StataCorp LP).

## 4. Risultati

Un totale di 2305 pubblicazioni sono state identificate dai database e dai lavori presentati alle conferenze utilizzando i criteri di ricerca predefiniti. Dopo la rimozione dei duplicati e il controllo del titolo e dell'abstract, cinque RCT comprendenti 2437 pazienti (490 con metastasi cerebrali e 1947 senza) sono risultati idonei all'inclusione (Figura 6).

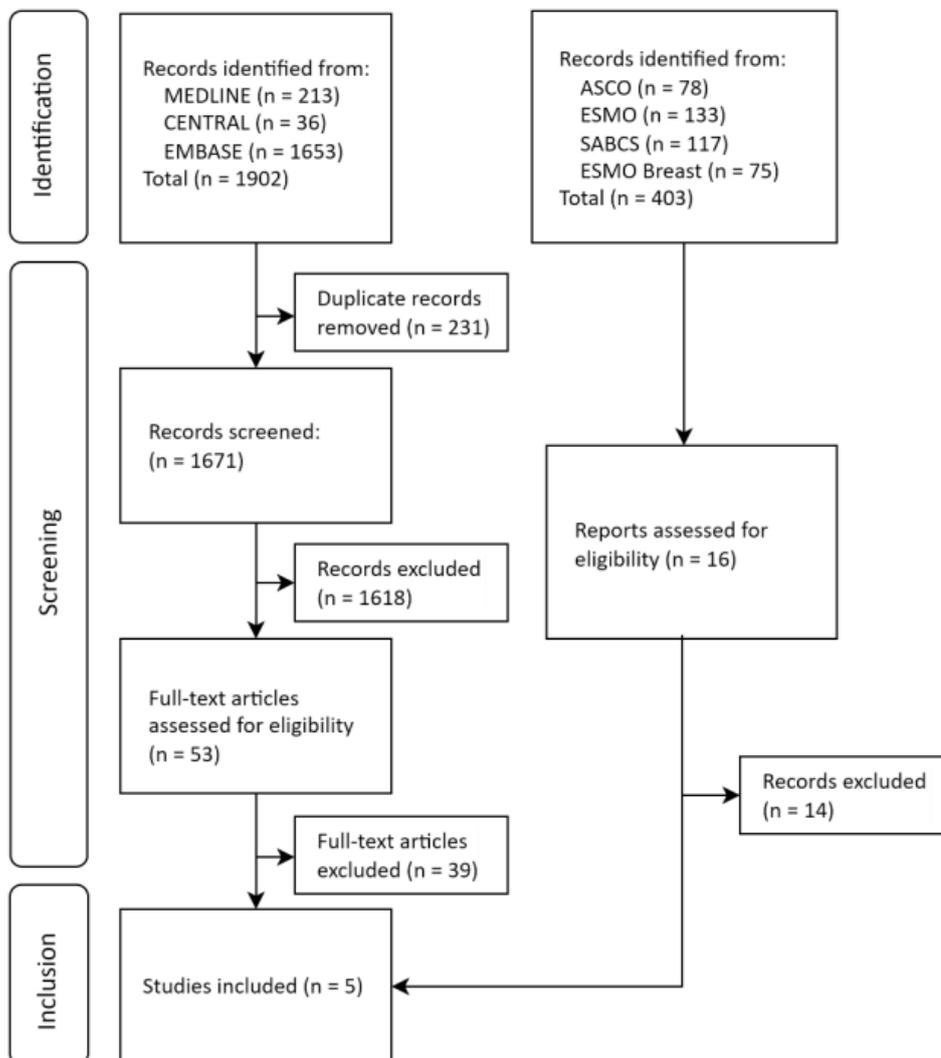


Figura 6. PRISMA: selezione degli studi.

I bracci contenenti TKI comprendevano tucatinib (HER2CLIMB<sup>11</sup>), lapatinib (EMILIA<sup>15</sup> e WJOG6110B/ELTOP<sup>16</sup>), pyrotinib (PHENIX<sup>17</sup>) o afatinib (LUX-Breast1<sup>18</sup>) in combinazione con chemioterapia citotossica con o senza trastuzumab. I bracci di controllo includevano la chemioterapia citotossica con trastuzumab o T-DM1. Nessuno studio sul neratinib ha soddisfatto i criteri di inclusione per mancanza di dati richiesti o per la presenza di TKI nel braccio di controllo.<sup>10,19,20</sup>

Tutti i trial hanno permesso l'inclusione di pazienti con metastasi cerebrali stabili e asintomatiche, mentre HER2CLIMB comprendeva anche pazienti con metastasi trattate e in progressione oppure non trattate.

Le principali caratteristiche degli studi inclusi sono riassunte nella Tabella 7.

| Study                                | EMILIA                        | LUX-Breast1                  | WJOG6110B/<br>ELTOP           | HER2CLIMB   | PHENIX                      |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---|-----------------------------|
| <b>First author<sup>a</sup></b>      | Krop I                        | Harbeck N                    | Takano T                      | Lin N<br>Curigliano G   | Jiang Z                     |
| <b>Year of publication</b>           | 2015                          | 2016                         | 2018                          | 2020 / 2021   | 2021                        |
| <b>Country / Region</b>              | World                         | World                        | Japan                         | World   | China                       |
| <b>Phase</b>                         | 3                             | 3                            | 2                             | 2   | 3                           |
| <b>No. of patients</b>               | 986                           | 508 <sup>b</sup>             | 86                            | 612   | 279                         |
| <b>With BM</b>                       | 95                            | 60                           | 13                            | 291   | 31                          |
| <b>Without BM</b>                    | 891                           | 442                          | 73                            | 321   | 248                         |
| <b>TKI regimen</b>                   | Lapatinib +<br>capecitabine   | Afatinib +<br>vinorelbine    | Lapatinib +<br>capecitabine   | Tucatinib +<br>trastuzumab +<br>capecitabine  | Pyrotinib +<br>capecitabine |
| <b>Non-TKI regimen</b>               | Trastuzumab +<br>capecitabine | Trastuzumab +<br>vinorelbine | Trastuzumab +<br>capecitabine | Placebo +<br>trastuzumab +<br>capecitabine  | Placebo +<br>capecitabine   |
| <b>Median follow-up<br/>(months)</b> | 18.6                          | 9.3                          | 44.6                          | 14  | 42.1 (for OS)<br>NA for PFS |
| <b>Prior anti-HER2<br/>therapy</b>   | 891 (100%)                    | 508 (100%)                   | 86 (100%)                     | 612 (100%)  | 279 (100%)                  |
| <b>Prior anti-HER2 TKI</b>           | -                             | -                            | -                             | 34 (5.6%)<br>- Untreated<br>- Treated and<br>stable, or<br>- Treated and<br>progressing | -                           |
| <b>CNS status at<br/>inclusion</b>   | Treated,<br>asymptomatic      | Stable,<br>asymptomatic      | Asymptomatic                  | -   | -                           |

TKI: tyrosine kinase inhibitor, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, NA: not available, BM: brain metastases, CNS: central nervous system.

a. First author of the publication from which data were extracted.

b. In LUX-Breast1, six patients were excluded from the subgroup analysis.

*Tabella 7. Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi.*

## 4.1. Sopravvivenza libera da progressione

Cinque studi che includevano 490 pazienti con metastasi cerebrali avevano dati di PFS disponibili per l'analisi dell'outcome primario. In queste pazienti è stata osservata una tendenza non statisticamente significativa della PFS a favore dei regimi contenenti TKI (HR 0.67, 95% CI 0.41-1.12,  $p = 0.13$ ) (Figura 7).

L'analisi di sensibilità (Tabella 8), escludendo ogni studio uno per uno, ha dimostrato un significativo beneficio di PFS a favore dei regimi contenenti TKI nei pazienti con metastasi cerebrali dopo l'esclusione di afatinib (Lux-Breast1), un TKI non specifico per HER2 (HR 0.56, 95% CI 0.35-0.90,  $p = 0.016$ ).

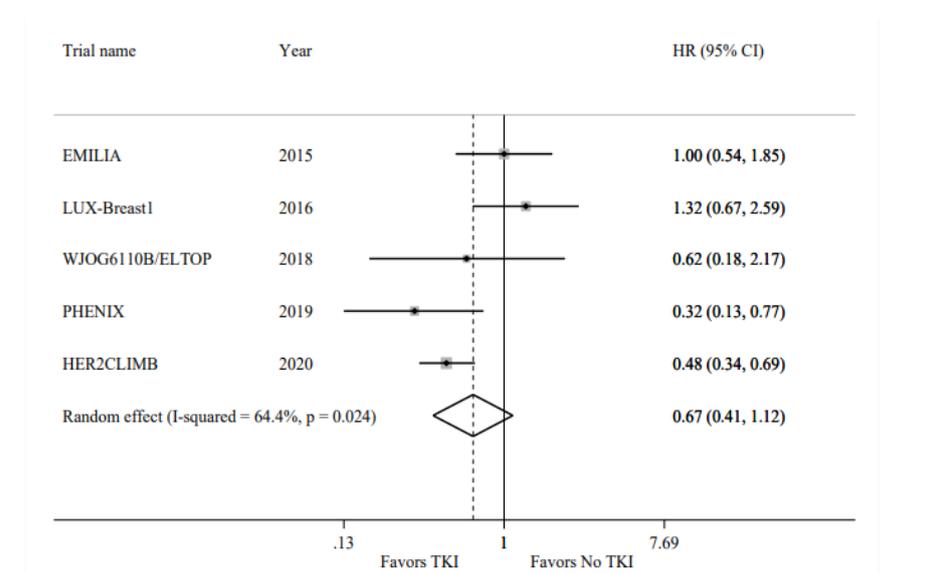


Figura 7. Forest plot della sopravvivenza libera da progressione dei pazienti con metastasi cerebrali.

| Study excluded  | Random effect |           |         | I-squared (%) | I-sq. P-value |
|-----------------|---------------|-----------|---------|---------------|---------------|
|                 | HR            | 95% CI    | P-value |               |               |
| EMILIA          | 0.60          | 0.33-1.10 | 0.097   | 64.5          | 0.037         |
| LUX-Breast1     | 0.56          | 0.35-0.90 | 0.016   | 46.9          | 0.130         |
| WJOG6110B/ELTOP | 0.68          | 0.38-1.22 | 0.196   | 73.3          | 0.010         |
| PHENIX          | 0.78          | 0.45-1.36 | 0.379   | 66.3          | 0.031         |
| HER2CLIMB       | 0.77          | 0.42-1.42 | 0.405   | 55.7          | 0.079         |

Tabella 8. Analisi di sensibilità della PFS per pazienti con metastasi cerebrali.

Quattro studi che includevano 1084 pazienti senza metastasi cerebrali hanno riportato dati sulla PFS globale. Allo stesso modo, una tendenza non statisticamente significativa a favore dei regimi contenenti TKI in PFS è stata osservata in pazienti senza metastasi cerebrali (HR 0,55, 95% CI 0,24-1,26, p = 0,16) (Figura 8).

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata in PFS all'interno del sottogruppo di pazienti senza metastasi cerebrali nell'analisi di sensibilità (Tabella 9).

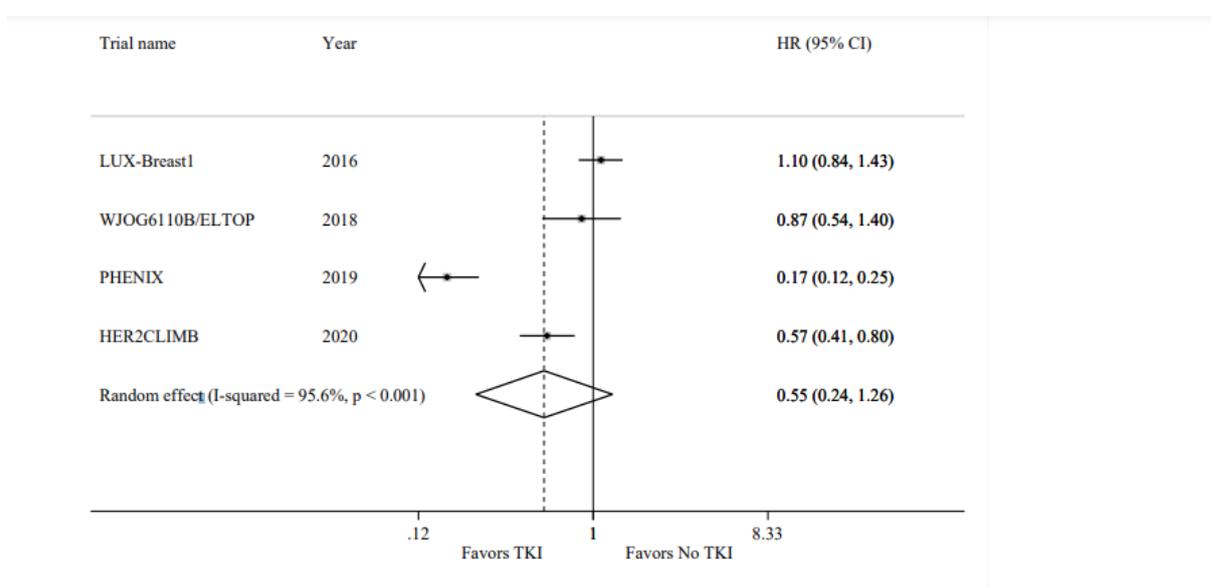


Figura 8. Forest Plot per la sopravvivenza libera da progressione per pazienti senza metastasi cerebrali.

| Study excluded  | HR   | Random effect 95% CI | P-value | I-squared (%) | I-sq. P-value |
|-----------------|------|----------------------|---------|---------------|---------------|
| LUX-Breast1     | 0.43 | 0.17-1.12            | 0.084   | 94.4          | <0.001        |
| WJOG6110B/ELTOP | 0.48 | 0.17-1.37            | 0.169   | 96.9          | <0.001        |
| PHENIX          | 0.82 | 0.53-1.26            | 0.369   | 78.0          | 0.011         |
| HER2CLIMB       | 0.55 | 0.16-1.83            | 0.327   | 97.0          | <0.001        |

Tabella 9. Analisi di sensibilità per la PFS per pazienti senza metastasi cerebrali.

Una sostanziale eterogeneità è stata rilevata nell'analisi di PFS eseguita per i pazienti con metastasi cerebrali ( $I^2 = 64,4\%$ ,  $p=0,024$ ) e senza ( $I^2 = 95,6\%$ ,  $p < 0,001$ ). Nell'analisi di sensibilità condotta nel sottogruppo di pazienti con metastasi cerebrali, l'esclusione di Lux-Breast1 ha portato a una riduzione dell'eterogeneità a valori non significativi ( $I^2 = 46,9\%$ ,  $p= 0,13$ ) (Tabella 8). Tuttavia, l'eterogeneità è rimasta elevata ( $I^2 > 50\%$ ) nell'analisi della PFS includendo le pazienti senza metastasi cerebrali, anche dopo aver escluso ogni studio uno per uno (Tabella 9).

## 4.2. Sopravvivenza globale

Quattro studi che includevano 477 pazienti con metastasi cerebrali hanno riportato l'OS e sono stati inclusi nell'analisi (Figura 9). Non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa nell'OS tra pazienti trattate con TKI e quelle trattate senza TKI (HR 1,13, 95% CI 0,54-2,37,  $p = 0,740$ ).

L'analisi di sensibilità non ha mostrato alcun impatto significativo sull'OS dopo l'esclusione di ogni studio uno per uno (Tabella 10). Tuttavia, una tendenza di beneficio nell'OS è stata osservata nei regimi contenenti TKI dopo l'esclusione dello studio EMILIA (HR 0,84, 95% CI 0,46-1,50,  $p= 0,55$ ).

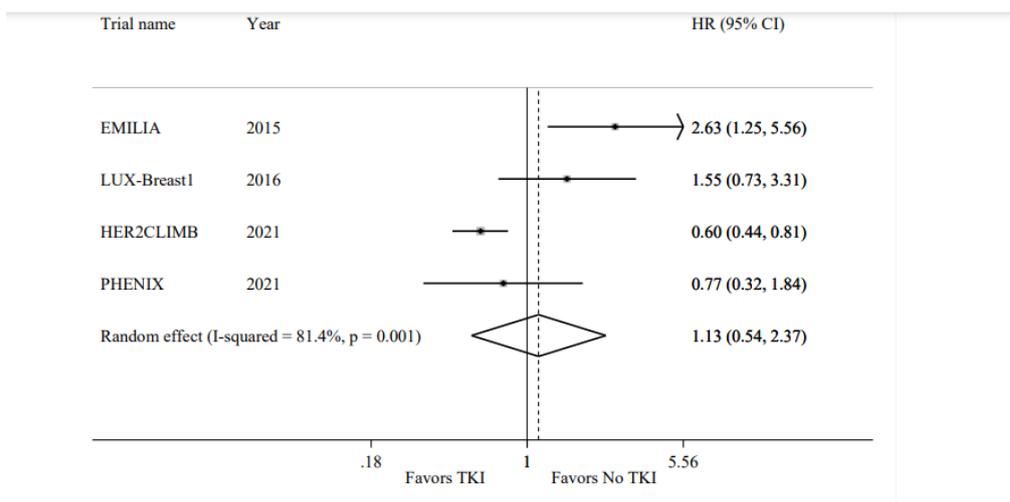


Figura 9. Forest plot della sopravvivenza globale delle pazienti con metastasi cerebrali.

| Study excluded | HR   | Random effect<br>95% CI | P-value | I-squared (%) | I-sq. P-value |
|----------------|------|-------------------------|---------|---------------|---------------|
| EMILIA         | 0.84 | 0.46-1.50               | 0.550   | 62.0          | 0.072         |
| LUX-Breast1    | 1.03 | 0.41-2.60               | 0.943   | 84.5          | 0.002         |
| HER2CLIMB      | 1.51 | 0.77-2.97               | 0.232   | 54.4          | 0.112         |
| PHENIX         | 1.29 | 0.49-3.40               | 0.612   | 87.6          | <0.001        |

Tabella 10. Analisi di sensibilità per l'OS delle pazienti con metastasi cerebrali.

I dati dell'OS erano disponibili per 1011 pazienti senza metastasi cerebrali incluse in tre RCT. Allo stesso modo, non sono state rilevate differenze significative nella OS tra i due regimi di trattamento nel sottogruppo di pazienti senza metastasi cerebrali (HR 0,96, 95% CI 0,64-1,44,  $p = 0,840$ ) (Figura 10). L'analisi di sensibilità ha dimostrato un significativo beneficio in OS a favore dei regimi contenenti TKI nelle pazienti senza metastasi cerebrali dopo l'esclusione dall'analisi dello studio contenente afatinib (LUX-Breast1) (HR 0,79, 95% CI 0,63-0,99,  $p=0,044$ ) (Tabella 11).

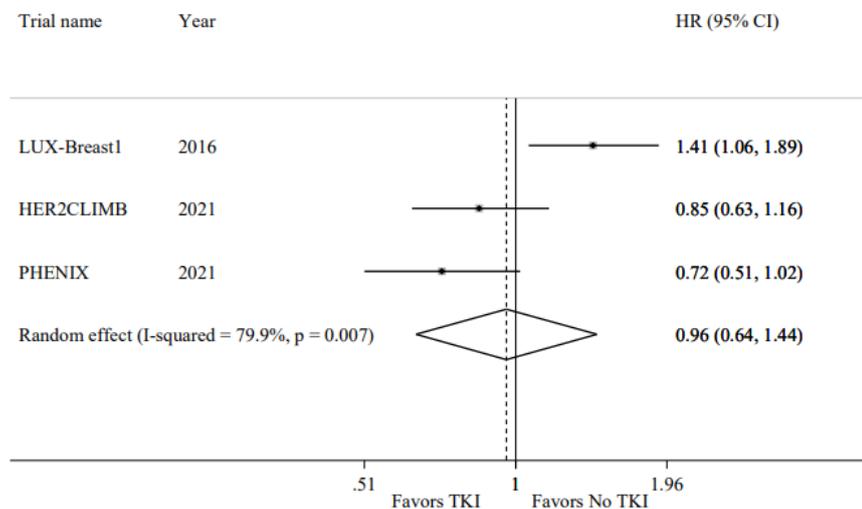


Figura 10. Forest plot per la sopravvivenza globale delle pazienti senza metastasi cerebrali.

| Study excluded | HR   | Random effect |         | I-squared (%) | I-sq. P-value |
|----------------|------|---------------|---------|---------------|---------------|
|                |      | 95% CI        | P-value |               |               |
| LUX-Breast1    | 0.79 | 0.63-0.99     | 0.044   | 0.0           | 0.481         |
| HER2CLIMB      | 1.01 | 0.52-1.96     | 0.965   | 88.3          | 0.004         |
| PHENIX         | 1.10 | 0.67-1.80     | 0.713   | 82.0          | 0.018         |

*Tabella 11. Analisi di sensibilità per l'OS delle pazienti senza metastasi cerebrali.*

Una sostanziale eterogeneità è stata osservata nell'analisi di OS che includeva pazienti con metastasi cerebrali ( $I^2 = 81,4\%$ ,  $p = 0,001$ ) e senza ( $I^2 = 79.9\%$ ,  $p = 0.007$ ).

L'eterogeneità è rimasta elevata nell'analisi dell'OS che includeva le pazienti metastatiche, anche dopo aver escluso ogni studio uno per uno (Tabella 10). Nell'analisi di sensibilità della OS con pazienti senza metastasi cerebrali, non è stata osservata eterogeneità dopo l'esclusione dello studio LUX-Breast1 ( $I^2 = 0$ ,  $p = 0,481$ ) (Tabella 11).

### **4.3. Rischio di bias e bias di pubblicazione**

Tre studi inclusi (HER2CLIMB, EMILIA e LUX-Breast1) sono stati valutati come aventi un rischio di bias (RoB) complessivo basso.

Il RoB nel dominio della randomizzazione dello studio WJOG6110B/ELTOP in open-label è stato considerato a rischio a causa della mancanza di informazioni sul processo di randomizzazione.<sup>16</sup>

Lo studio PHENIX è stato considerato avere un RoB elevato per le deviazioni dagli interventi previsti a causa dell'assenza di informazioni sull'analisi utilizzata per stimare l'effetto dell'assegnazione all'intervento.<sup>17</sup>

Un riassunto della valutazione del RoB è mostrato nella Figura 11.

| Study ID      | Randomization process | Deviations from intended interventions | Missing outcome data | Measurement of the outcome | Selection of the reported result | Overall |
|---------------|-----------------------|--|----------------------|----------------------------|----------------------------------|---------|
| 1 HER2CLIMB   | +                     | +                                      | +                    | +                          | +                                | +       |
| 2 EMILIA      | +                     | +                                      | +                    | +                          | +                                | +       |
| 3 LUX-Breast1 | +                     | +                                      | +                    | +                          | +                                | +       |
| 4 WJOG6110B   | ?                     | +                                      | +                    | +                          | +                                | !       |
| 5 PHENIX      | +                     | -                                      | +                    | +                          | +                                | -       |

Low risk  
 Some concerns  
 High risk

Figura 11. Valutazione del rischio di bias.

Nessun bias di pubblicazione statisticamente significativo è stato osservato per le analisi di PFS che includevano pazienti con e senza metastasi cerebrali (test di Egger:  $p=0,687$  e  $p = 0,160$ , rispettivamente), né per le analisi di OS (test di Egger:  $p = 0,215$  e  $p = 0,311$ , rispettivamente).

## 5. Discussione

Le terapie sistemiche sono poco efficaci per il trattamento delle metastasi cerebrali a causa della loro bassa penetrazione e limitata attività nel SNC.<sup>21,22</sup>

Nella nostra revisione sistematica e metanalisi comprendente 2437 pazienti arruolate in cinque RCT, abbiamo osservato una PFS e OS simili tra i regimi contenenti TKI anti-HER2 e quelli non contenenti TKI in pazienti con o senza metastasi cerebrali. Tuttavia, nell'analisi di sensibilità è stato osservato un beneficio statisticamente significativo nella PFS a favore dei regimi contenenti TKI in pazienti con metastasi cerebrali dopo

l'esclusione dall'analisi dello studio contenente afatinib (LUX-Breast1).<sup>18</sup> La stessa tendenza è stata osservata nelle analisi di sensibilità di PFS e OS delle pazienti senza metastasi cerebrali.

Afatinib è un TKI non HER2-specifico che non ha mostrato una chiara attività per il trattamento del carcinoma mammario.<sup>18,23</sup> Infatti, nonostante il promettente rationale secondo cui un'inibizione più ampia della famiglia ErbB potesse migliorare l'efficacia rispetto al trastuzumab da solo nelle pazienti con una precedente resistenza a tale anticorpo monoclonale, lo studio LUX-Breast1 non ha mostrato alcun beneficio di afatinib rispetto a trastuzumab più vinorelbina nelle pazienti HER2-positivo (HR 1,48, 95% CI 1,12-1,95).<sup>18,24</sup> Nonostante non sia stato approvato per il trattamento delle pazienti con carcinoma mammario metastatico, la decisione di mantenere il LUX-Breast1 nella nostra metanalisi era basata sul fatto che soddisfaceva tutti i criteri di inclusione e non aveva nessuno dei criteri di esclusione precedentemente definiti nel protocollo dello studio.

Quindi, considerando solo i TKI con comprovata attività per il trattamento del cancro alla mammella (come lapatinib, tucatinib e pyrotinib)<sup>11,12,17</sup>, i nostri dati supportano il beneficio su PFS dei TKI in pazienti con metastasi cerebrali.

Oltre ai RCT inclusi, altri studi che hanno valutato l'attività di questi agenti sul sistema nervoso centrale di ciascuno di questi agenti hanno già suggerito la loro efficacia per il trattamento delle metastasi cerebrali, ma spesso hanno fornito risultati inconcludenti e diverse entità di beneficio. Lo studio di fase 2 a singolo braccio LANDSCAPE ha valutato la combinazione di lapatinib e capecitabina in 45 pazienti con metastasi cerebrali non trattate e ha dimostrato un tasso di risposta intracranica del 65,9%.<sup>25</sup>

Un altro studio di fase 2 che studiava la terapia basata su lapatinib ha incluso 242 pazienti con progressione del sistema nervoso centrale dopo radiazioni craniche e ha osservato un tasso di risposta del 20%.<sup>26</sup>

Una revisione sistematica e analisi aggregata che ha valutato l'efficacia di lapatinib come singolo agente o in combinazione con capecitabina per il trattamento di metastasi cerebrali, ha incluso i dati di 799 pazienti arruolate in 12 studi.<sup>27</sup> In questo studio, è stato dimostrato un tasso di risposta globale sulle metastasi cerebrali del 21,4%, con una mediana complessiva di PFS e OS rispettivamente di 4,1 mesi (95% CI 3,1-6,7) e 11,2 mesi (95% CI 8,9-14,1).<sup>27</sup>

Il neratinib, un inibitore irreversibile di EGFR, HER2 e HER4<sup>28</sup> è un altro TKI che ha dimostrato un'attività sul sistema nervoso centrale in pazienti con carcinoma mammario metastatico. In uno studio di fase II che includeva 49 pazienti con metastasi cerebrali in progressione, il trattamento con neratinib più capecitabina ha portato a una risposta nel sistema nervoso centrale del 49% tra le pazienti naïve al lapatinib e del 33% tra quelle con precedente esposizione a lapatinib.<sup>29</sup> Nello studio di fase III NALA, pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo (101 pazienti con metastasi cerebrali stabili o asintomatiche), sono state assegnate in modo casuale a neratinib più capecitabina o lapatinib più capecitabina.<sup>10</sup> Le pazienti nel braccio neratinib hanno avuto un miglioramento in termini di PFS globale e intracranica, ma un'OS simile rispetto a quelle trattate con lapatinib.<sup>30</sup> Infine, oltre al loro uso come trattamento per le metastasi cerebrali già accertate, c'è un crescente interesse nell'uso di TKI come neratinib come mezzo per prevenire o ritardare l'insorgenza di metastasi cerebrali in pazienti con tumore alla mammella precoce<sup>31</sup> o già metastatico<sup>19</sup>.

Nell'analisi dell'OS delle pazienti metastatiche cerebrali, oltre alle suddette considerazioni sullo studio LUX-Breast1, anche i dati dello studio EMILIA hanno contribuito significativamente a favorire i regimi non contenenti TKI. In particolare, EMILIA è uno studio randomizzato che ha confrontato trastuzumab emtansine (T-DM1) con la combinazione di lapatinib e capecitabina in 991 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo pretrattato, che ha mostrato un significativo miglioramento di PFS e OS nelle pazienti trattate con T-DM1 (HR 0,65; 95%CI, 0,55-0,77 e HR 0,68; 95%CI, 0,55-0,85, rispettivamente).<sup>12</sup> In un'analisi esplorativa retrospettiva di 95 pazienti con metastasi cerebrali incluse in EMILIA, la terapia con T-DM1 è stata associata a una migliore OS rispetto a capecitabina più lapatinib.<sup>15</sup>

Questi risultati potrebbero essere spiegati da almeno due fattori principali. In primo luogo, i pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale avevano un numero significativamente più alto di siti extracranici di malattia metastatica rispetto alla popolazione intention-to-treat (ITT) (rispettivamente 83,1% vs. 36,7% con  $\geq 3$  siti di malattia metastatica nella popolazione CNS-positiva e ITT)<sup>15</sup>, che potrebbe aver reso i risultati delle pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale altamente dipendente dal miglior controllo sistemico della malattia fornito dal T-DM1. In secondo luogo, sebbene sia stato ipotizzato che le grandi molecole come gli anticorpi monoclonali e i coniugati anticorpo-farmaco (ADC) possano avere una penetrazione

limitata a livello cerebrale, studi più recenti sostengono il contrario.<sup>32,35</sup> È interessante notare che la presenza di lesioni cerebrali può danneggiare la barriera emato-encefalica, che viene sostituita da una barriera sangue-tumore caratterizzata da un endotelio più permeabile; ciò permette alla chemioterapia e agli agenti mirati anti-HER2 di passarvi attraverso e raggiungere le cellule tumorali.<sup>36</sup> Inoltre, l'irradiazione cerebrale può aumentare la permeabilità della barriera, come dimostrato in modelli preclinici<sup>37</sup> e clinici.<sup>38,39</sup> L'evidenza clinica supporta anche un aumento della permeabilità della barriera in presenza di metastasi cerebrali, come risulta da dati recenti che dimostrano una notevole attività di ADC nel SNC.

Nello studio DESTINY-Breast03, trastuzumab deruxtecan (T-DXd) è stato confrontato con T-DM1 in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ precedentemente trattati con trastuzumab, e si è dimostrato un aumento significativo della PFS a favore di T-DXd.<sup>40</sup> È interessante che, in linea con i risultati complessivi dello studio, T-DXd abbia anche migliorato la risposta intracranica (tasso di risposta obiettiva 63,9% vs 33,3%) e la PFS (PFS mediana di 15 vs 3 mesi, HR 0,25, 95% CI 0,13-0,45) in pazienti con metastasi cerebrali (N = 82).<sup>35</sup>

Nella nostra metanalisi, tutti gli studi inclusi hanno permesso l'arruolamento di pazienti con metastasi cerebrali stabili e asintomatiche, con l'eccezione di HER2CLIMB, che ha incluso anche pazienti con metastasi in progressione/non trattate.<sup>11</sup> Sulla base dei risultati di HER2CLIMB, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti hanno approvato tucatinib in combinazione con trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, compresi quelli con metastasi cerebrali, diventando la prima approvazione di FDA a includere specificamente pazienti con metastasi cerebrali nell'indicazione al trattamento.<sup>22,41,42</sup>

Il nostro studio ha alcuni limiti che devono essere considerati quando si interpretano i risultati. In primo luogo, questa metanalisi non considera dati individuali delle singole pazienti arruolate nei diversi RCT. In secondo luogo, a causa di indisponibilità dei dati, abbiamo valutato solo PFS e OS, e non outcome specifici per il SNC. Da notare che i risultati specifici per il sistema nervoso centrale sono raramente riportati negli studi clinici e, spesso, la loro raccolta non è specificata nei protocolli di studio; questo sottolinea la difficile sfida nel valutare la risposta specifica sul sistema nervoso centrale delle terapie sistemiche.<sup>43</sup> Sarebbe di fondamentale importanza unificare le definizioni

degli endpoint specifici per il SNC negli studi clinici, in particolare nell'era moderna delle terapie a bersaglio molecolare.<sup>43</sup>

D'altra parte, il nostro studio ha la forza di essere una grande metanalisi che include una popolazione omogenea di 2437 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo provenienti da cinque RCT che hanno considerato il tema rilevante di valutare l'efficacia dei TKI in pazienti con metastasi cerebrali, che hanno una prognosi sfavorevole e rappresentano una grande sfida dell'oncologia moderna.

I progressi terapeutici ottenuti con la gestione multidisciplinare delle pazienti con metastasi cerebrali possono aver aumentato la loro sopravvivenza abbastanza da permettere loro di sperimentare gli effetti avversi di terapie locali come la radioterapia.<sup>44</sup>

Di recente, è stato documentato un aumento di attività sul sistema nervoso centrale da parte delle terapie sistemiche<sup>11,35</sup>, che potrebbero quindi essere proposte in alternativa/aggiunta alla sola terapia locale.

Si è aperta la strada a studi su combinazioni potenzialmente più efficaci, come lo studio TOPAZ (NCT04512261) che valuta tucatinib associato a pembrolizumab e trastuzumab, e HER2CLIMB-04 (NCT04539938) che studia la combinazione di tucatinib con trastuzumab deruxtecan.

Questi e altri studi possono portare a cambiamenti nei paradigmi di trattamento ed espandere il ruolo delle terapie sistemiche nel controllo della malattia del SNC con l'obiettivo di ottenere opzioni di trattamento più efficaci e meglio tollerate per pazienti con una condizione ancora associata ad alta morbilità e mortalità.

Infine, l'attività limitata al SNC delle terapie sistemiche non è determinata solo da un'alterata distribuzione di farmaci nel SNC<sup>43</sup>, ma anche da possibili differenze nella biologia tumorale sottostante e nel microambiente tumorale.<sup>44,46</sup>

Alcuni studi prospettici (NCT04109131, NCT04030507, NCT03617341) mirano a comprendere meglio i fattori di rischio, il comportamento clinico e la biologia delle metastasi cerebrali, e forniranno elementi chiave per lo sviluppo di nuove strategie di trattamento per queste pazienti.

Le recenti linee guida ESMO per il carcinoma mammario metastatico considerano l'uso di alcune di queste molecole come terapie sistemiche in caso di metastasi cerebrali.<sup>45</sup>

## **6. Conclusioni**

Nelle pazienti con metastasi cerebrali è stata osservata una tendenza ad un miglioramento della PFS a favore di regimi contenenti TKI.

L'analisi di sensibilità che include solo gli studi che hanno valutato regimi contenenti farmaci target anti-HER2 (tucatinib, lapatinib e pyrotinib) ha dimostrato un significativo beneficio in PFS a favore dei regimi contenenti TKI nei pazienti con metastasi cerebrali, sottolineando l'attività a livello del sistema nervoso centrale che ha questa classe di farmaci.

## 7. Bibliografia

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(1):7-33. doi:10.3322/caac.21654
2. I numeri del cancro in Italia. AIOM, 2021. [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020\\_Numeri\\_Cancro-operatori\\_web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf)
3. Linee guida neoplasia della mammella AIOM, edizione aggiornata 11.11.2021 <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-della-mammella/>
4. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020 Jan;27(1):27-35. doi: 10.1097/PAP.000000000000232. PMID: 31045583.
5. Martínez-Sáez O, Prat A. Current and Future Management of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(10):594-604. doi:10.1200/OP.21.00172
6. Stavrou E, Winer EP, Lin NU. How we treat HER2-positive brain metastases. *ESMO Open*. 2021 Oct;6(5):100256. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100256. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34482180; PMCID: PMC8424223
7. Masci G, Agostinetti E, Giordano L, et al. Prognostic factors and outcome of HER2+ breast cancer with CNS metastases. *Future Oncol*. 2020;16(7):269-279. doi:10.2217/fon-2019-0602
8. Bailleux C, Eberst L, Bachelot T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *Br J Cancer*. 2021;124(1):142-155. doi:10.1038/s41416-020-01175-y
9. Conrad CA. Chemotherapy for metastatic tumors to the central nervous system. *Curr Oncol Rep*. 2001;3(6):490-494. doi:10.1007/s11912-001-0070-z

10. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With  $\geq 2$  HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3138-3149. doi:10.1200/JCO.20.00147
11. Curigliano G, Mueller V, Borges V, et al. Tucatinib vs Placebo Added to Trastuzumab and Capecitabine for Patients with Pretreated HER2+ Metastatic Breast Cancer with and without Brain Metastases (HER2CLIMB): Final Overall Survival Analysis. *Ann Oncol*. Published online December 22, 2021:S0923-7534(21)04879-1. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.005
12. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732-742. doi:10.1016/S1470-2045(17)30312-1
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
15. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and entral nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol*. 2015;26(1):113-119. doi:10.1093/annonc/mdu486
16. Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, et al. A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and

taxanes: WJOG6110B/ELTOP. *Breast.* 2018;40.  
doi:10.1016/j.breast.2018.04.010

17. Jiang Z, Yan M, Bian L. Overall survival (OS) results from the phase III PHENIX trial of HER2+ metastatic breast cancer treated with pyrotinib plus capecitabine. PD8- 05. In: ; 2021.
18. Harbeck N, Huang CS, Hurvitz S, et al. Afatinib plus vinorelbine versus trastuzumab plus vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who had progressed on one previous trastuzumab treatment (LUXBreast 1): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):357- 366. doi:10.1016/S1470-2045(15)00540-9
19. 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(12):1557-1564. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0237
20. Xu B, Yan M, Ma F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(3):351-360. doi:10.1016/S1470-2045(20)30702-6
21. Lin NU, Pegram M, Sahebjam S, et al. Pertuzumab Plus High-Dose Trastuzumab in Patients With Progressive Brain Metastases and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Primary Analysis of a Phase II Study. *JCO.* 2021;39(24):2667-2675. doi:10.1200/JCO.20.02822
22. Schlam I, Swain SM. HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):56. doi:10.1038/s41523-021- 00265-1
23. Cortés J, Dieras V, Ro J, et al. Afatinib alone or afatinib plus vinorelbine versus investigator's choice of treatment for HER2-positive breast cancer with

- progressive brain metastases after trastuzumab, lapatinib, or both (LUX-Breast 3): a randomised, open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1700-1710. doi:10.1016/S1470-2045(15)00373-3
24. Chen F, Chen N, Lv Z, Li L, Cui J. Efficacy of second-line treatments for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer after trastuzumab-based treatment: a systematic review and bayesian network analysis. *J Cancer.* 2021;12(6):1687-1697. doi:10.7150/jca.51845
25. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):64- 71. doi:10.1016/S1470-2045(12)70432-1
26. Lin NU, Diéras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(4):1452-1459. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1080
27. Petrelli F, Ghidini M, Lonati V, et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:141-148. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.024
28. Rabindran SK, Discafani CM, Rosfjord EC, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res.* 2004;64(11):3958-3965. doi:10.1158/0008-5472.CAN-03-2868
29. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, et al. TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1081-1089. doi:10.1200/JCO.18.01511

30. Hurvitz SA, Saura C, Oliveira M, et al. Efficacy of Neratinib Plus Capecitabine in the Subgroup of Patients with Central Nervous System Involvement from the NALA Trial. *Oncologist*. 2021;26(8):e1327-e1338. doi:10.1002/onco.13830
31. Chan A, Moy B, Mansi J, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(1):80-91.e7. doi:10.1016/j.clbc.2020.09.014
32. Fabi A, Alesini D, Valle E, et al. T-DM1 and brain metastases: Clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast*. 2018;41:137-143. doi:10.1016/j.breast.2018.07.004
33. Mounsey LA, Deal AM, Keith KC, et al. Changing Natural History of HER2-Positive Breast Cancer Metastatic to the Brain in the Era of New Targeted Therapies. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):29-37. doi:10.1016/j.clbc.2017.07.017
34. Montemurro F, Delalogue S, Barrios CH, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial☆. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1350-1358. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.020
35. Hurvitz S, Kim SB, Chung W. GS3-01. Trastuzumab deruxtecan vs trastuzumab emtansine in patients with HER2+ metastatic breast cancer: Results of the randomized phase 3 study DESTINY-Breast03. In: *San Antonio Breast Cancer Symposium*. ; 2021.
36. Percy DB, Ribot EJ, Chen Y, et al. In vivo characterization of changing blood-tumor barrier permeability in a mouse model of breast cancer metastasis: a complementary magnetic resonance imaging approach. *Invest Radiol*. 2011;46(11):718-725. doi:10.1097/RLI.0b013e318226c427

37. Sándor N, Walter FR, Bocsik A, et al. Low dose cranial irradiation-induced cerebrovascular damage is reversible in mice. *PLoS One*. 2014;9(11):e112397. doi:10.1371/journal.pone.0112397
38. van Vulpen M, Kal HB, Taphoorn MJB, El-Sharouni SY. Changes in blood-brain barrier permeability induced by radiotherapy: implications for timing of chemotherapy? (Review). *Oncol Rep*. 2002;9(4):683-688.
39. Teng F, Tsien CI, Lawrence TS, Cao Y. Blood-tumor barrier opening changes in brain metastases from pre to one-month post radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2017;125(1):89-93. doi:10.1016/j.radonc.2017.08.006
40. Cortes J, Kim S, Chung W. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. In: *Annals of Oncology*. Vol 32 (suppl\_5). ; 2021:S1283-S1346. doi:10.1016/annonc/annonc741
41. Shah M, Wedam S, Cheng J, et al. FDA Approval Summary: Tucatinib for the Treatment of Patients with Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1220-1226. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2701
42. EMA. Tukysa. European Medicines Agency. Published December 9, 2020. Accessed January 5, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tukysa>
43. Corbett K, Sharma A, Pond GR, et al. Central Nervous System–Specific Outcomes of Phase 3 Randomized Clinical Trials in Patients With Advanced Breast Cancer, Lung Cancer, and Melanoma. *JAMA Oncology*. 2021;7(7):1062-1064. doi:10.1001/jamaoncol.2021.1359

44. Lin NU. Better treatments needed for breast cancer brain metastases. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1583-1584. doi:10.1016/S1470-2045(15)00477-5
45. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer†. *Annals of Oncology*. 2021;0(0). doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019