

Efficacia della combinazione lapatinib-capecitabina in una paziente con carcinoma mammario HER2-positivo metastatico e con resistenza primaria a due linee di terapia con agenti anti-HER2

Claudio Vernieri, Pietro Indelicato, Giuseppe Capri

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Abstract

La sovraespressione dell'oncoproteina HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*), spesso sostenuta dall'amplificazione del corrispondente oncogene HER2, si verifica in circa il 15-20% dei carcinomi mammari ed è associata a una rapida crescita tumorale e a

un comportamento clinico aggressivo. L'introduzione di farmaci capaci di inibire l'attività biologica di HER2, come trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine (T-DM1) e lapatinib, ha drasticamente migliorato la prognosi delle pazienti affette da questo tipo di neoplasia. La combinazione dei due inibitori di HER2, trastuzumab e pertuzumab, insieme con un taxano (paclitaxel o docetaxel), è attualmente considerato il trattamento di prima scelta per pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, mentre il T-DM1 viene ritenuto il trattamento da preferire dopo il fallimento della terapia di I linea. Viene qui presentato il caso di una donna di 56 anni affetta da carcinoma mammario HER2-positivo con secondarismi ossei ed encefalici, resistente sia al doppio blocco trastuzumab-pertuzumab che a T-DM1, ma sensibile alla combinazione lapatinib-capecitabina in III linea e a vinorelbina-trastuzumab in IV linea.

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Vernieri

e-mail: Claudio.Vernieri@istitutotumori.mi.it

Accettato: 24/11/2017 - Pubblicato online: 29/12/2017

© 2017 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

Situazione clinica iniziale

Una donna di 56 anni, in menopausa fisiologica dall'età di 48 anni, ipertesa, senza altre comorbidità di rilievo, viene sottoposta, nel giugno 2012, a un esame agobiottico percutaneo mammario su un sospetto nodulo di 3 cm evidenziato all'esame mammografico contestuale alla presenza di una linfadenopatia ascellare omolaterale. L'esame istologico evidenzia la presenza di un carcinoma duttale infiltrante della mammella destra, di grado 2 (G2), positivo per recettori estrogenici (ER) nel 10-33% delle cellule, progesteronici (PgR) nello 0-1% e fortemente positivo per HER2 (punteggio +++ in immunohistochimica). In considerazione dello stadio clinico (cT2 cN1) e delle caratteristiche biologiche della neoplasia, la paziente viene sottoposta a trattamento chemioterapico preoperatorio con 3 cicli secondo schema AT (adriamicina 60 mg/m² in associazione a paclitaxel 200 mg/m²) trisettimanale, seguito da 3 cicli di CMF (ciclofosfamide 600 mg/m², metotrexato 40 mg/m², 5-fluorouracile 600 mg/m²), somministrato nei giorni 1 e 8 ogni quattro settimane in associazione con trastuzumab. Nel dicembre 2013 la paziente è sottoposta a quadrantectomia supero-esterna destra e dissezione dei linfonodi ascellari omolaterali, con evidenza all'esame istologico di residuo di carcinoma duttale invasivo di G3, ER 33-66%, PgR 0%, HER2 +++, Ki-67 30%; stadio patologico ypT1c (13 mm) ypN1a (1/3). La paziente è poi trattata con radioterapia sul tessuto mammario residuo (50 Gy + 9 Gy *boost*), e con trastuzumab, proseguito fino a completamento di un anno di trattamento. Considerati la positività tumorale per i recettori estrogenici e lo stato menopausale della paziente, viene attivata terapia endocrina adiuvante con letrozolo 2,5 mg/die per una durata di 5 anni.

Ricaduta

Nell'ottobre 2014, una scintigrafia ossea di controllo evidenzia la presenza di numerose aree di captazione patologica del tracciante osteotropo a livello del-

la teca cranica, del rachide dorso-lombare, delle sindrosi sacro-iliache, del sacro e della cresta iliaca destra. Una risonanza magnetica (RM) del rachide e del bacino, un esame radiografico della teca cranica e del torace e, infine, una tomografia computerizzata (TC) total body con e senza mezzo di contrasto confermano la progressione ossea della malattia.

Approccio terapeutico alla malattia avanzata

Linee precedenti, evoluzione della malattia e progressione

Viene avviato il trattamento radioterapico palliativo a livello delle vertebre D10-D12 e L3-L4, seguito dal trattamento bio-chemioterapico di I linea con docetaxel 75 mg/m², trastuzumab 8 mg/kg e pertuzumab 840 mg. Alla prima rivalutazione si evidenzia progressione ossea di malattia (incremento delle lesioni in D3 e L4; comparsa di nuove lesioni femorali bilaterali). La paziente inizia pertanto una terapia sistemica di II linea con T-DM1 3,6 mg/kg, con progressione cerebrale di malattia dopo 5 cicli di trattamento. In particolare, la TC total body di rivalutazione mostra una nuova lesione focale encefalica a livello dei nuclei della base di destra di circa 9 mm di diametro e la presenza di plurime lesioni cerebellari bilaterali, con un diametro massimo di 1 cm. Tali reperti sono confermati da una RM encefalica effettuata nel luglio 2015 (**Figura 1A**). La paziente viene pertanto sottoposta a trattamento radioterapico panencefalico palliativo, al dosaggio complessivo di 20 Gy suddivisi in 5 sedute.

Trattamento di III linea

Al termine della radioterapia, è avviato trattamento bio-chemioterapico di III linea con lapatinib 1250 mg/die associato a capecitabina 2000 mg/m² per 14 giorni consecutivi di cicli trisettimanali. Il trattamento con lapatinib risulta ben tollerato e ottiene una risposta radiologica a livello delle metastasi encefaliche (**Figura 1B**) e di quelle ossee lombari e pelviche (**Figura 2**).

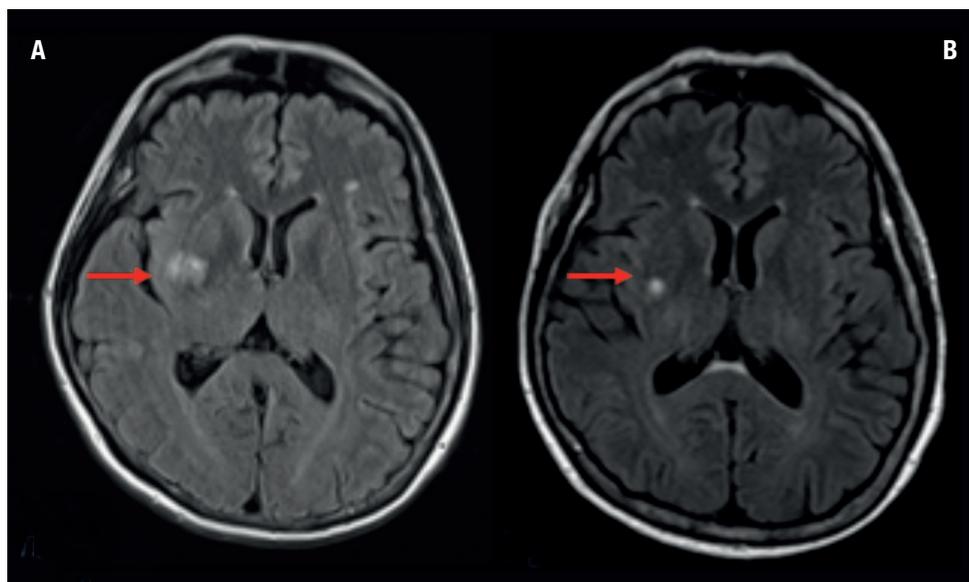


Figura 1. Risonanza magnetica (RM) dell'encefalo (A) precedente e (B) in corso di trattamento con lapatinib-capecitabina. Riduzione dimensionale della lesione a livello dei nuclei della base di destra da 8 mm (A) a 6,4 mm (B) e dell'edema perilesionale associato. Le frecce rosse indicano i secondari smi cerebrali.

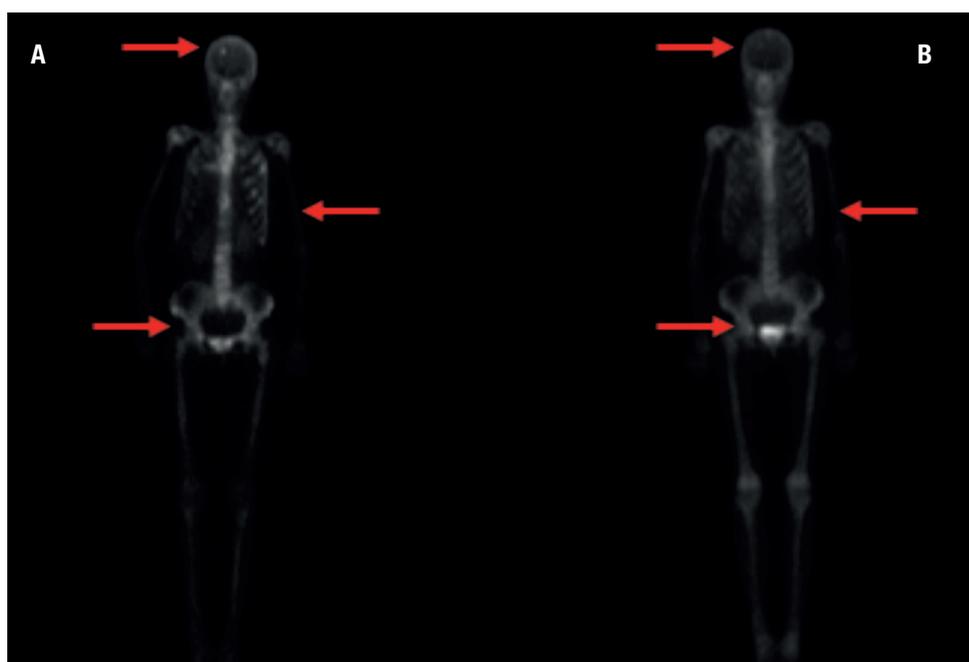


Figura 2. Scintigrafia ossea (A) precedente e (B) in corso di trattamento con lapatinib-capecitabina. Patologica captazione del tracciante osteotropo in corrispondenza della teca cranica, dell'emitorace anteriore destro, del rachide dorso-lombare, di entrambe le sincondrosi sacro-iliache, del sacro e della cresta iliaca destra. Le frecce rosse evidenziano alcune delle aree ipercaptanti. Nell'immagine (B) si apprezza una marcata riduzione del numero e della captazione del radiotracciante da parte delle aree di patologica captazione, in particolare a livello della teca cranica, delle coste e del bacino.

La risposta cerebrale è confermata da una RM encefalica effettuata dopo 9 cicli di trattamento. Purtroppo, dopo 14 cicli di trattamento con lapatinib e capecitabina, la RM encefalica eseguita nel luglio 2016 evidenzia un incremento dimensionale delle lesioni cerebellari e dei gangli della base.

Trattamento di IV linea

Si inizia pertanto un trattamento bio-chimioterapico di IV linea con vinorelbina 60 mg/m² 1,8 q21 in associazione con trastuzumab; la paziente effettua 11 cicli di questo trattamento, ottenendo un iniziale controllo della malattia seguito da un'ulteriore pro-

gressione delle lesioni encefaliche. A seguito del deterioramento delle condizioni cliniche generali, la paziente è candidata a terapia di supporto al domicilio nel luglio 2017.

Considerazioni cliniche

L'overespressione/amplificazione di HER2 si riscontra in circa il 15-20% dei tumori mammari metastatici, ed è associata a un decorso clinico particolarmente aggressivo [1]. Malgrado l'introduzione di diversi trattamenti diretti contro HER2 abbia notevolmente migliorato la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo, la maggior parte delle donne con malattia metastatica sviluppa resistenza a tali trattamenti e muore per progressione della neoplasia [2-4].

Il caso clinico presentato evidenzia come anche tumori mammari avanzati HER2-positivi, primariamente resistenti al doppio blocco trastuzumab-pertuzumab e al T-DM1, possono mostrare una notevole sensibilità al trattamento a base di lapatinib-capecitabina. Questi risultati possono essere in parte spiegati dal differente bersaglio molecolare dei farmaci utilizzati per inibire l'attività di HER2. Infatti, mentre gli anticorpi monoclonali trastuzumab e pertuzumab e T-DM1 (farmaco ingegnerizzato trastuzumab-emtansine) legano la porzione extracellulare della proteina HER2 in diversi siti di legame, lapatinib viene internalizzato nella cellula e si intercala nel sito di legame per l'ATP di HER2. Lapatinib è in grado di legarsi anche alla tasca dell'ATP di HER1, inibendo anche l'attività catalitica degli eterodimeri HER1-HER2. Come conseguenza, gli anticorpi monoclonali potrebbero essere più efficaci in tumori che esprimono alti livelli della proteina HER2 com-

pleta (cioè dotata di tutti i domini funzionanti) sulla membrana cellulare, mentre lapatinib è in grado di inibire anche le forme tronche di HER2, come la p95-HER2, in cui la porzione catalitica intracellulare del frammento media i segnali di proliferazione della proteina HER2.

Studi condotti *in vitro* su linee cellulari di carcinoma mammario HER2-positivo mostrano che il trattamento con trastuzumab causa degradazione del recettore di HER2, mentre lapatinib è in grado di promuovere l'espressione [5,6]. Pertanto, tumori con ridotti livelli di espressione di HER2, oppure con elevati livelli dell'isoforma tronca p95, potrebbero risultare poco sensibili alla terapia con trastuzumab o T-DM1, ma mantenere una notevole sensibilità a lapatinib.

Il caso clinico descritto è resistente durante la I e la II linea a base di trastuzumab e T-DM1, ma mostra una buona risposta alla terapia di IV linea con trastuzumab e vinorelbina, dopo il trattamento con lapatinib. Una possibile spiegazione di questa risposta in IV linea potrebbe essere dovuta al diverso tipo di chemioterapico utilizzato (vinorelbina invece del taxano). Spiegazione alternativa potrebbe essere invece la capacità di lapatinib di aumentare l'espressione di HER2 nelle cellule tumorali, ri-sensibilizzandole a trastuzumab.

In sintesi, il caso descritto costituisce quello di una paziente con un tumore mammario HER2-positivo primariamente resistente sia al doppio blocco trastuzumab-pertuzumab che a T-DM1, ma sensibile alla combinazione lapatinib-capecitabina in III linea e a vinorelbina-trastuzumab in IV linea. Ulteriori studi clinici sono necessari per valutare la possibilità di sfruttare a fini terapeutici la modulazione di HER2 tramite specifici trattamenti e di identificare una razionale strategia di inibizione di HER2 sulla base dei livelli di oncoproteina espressi dal tumore.

Disclosure

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie a un grant non condizionante di Istituto Gentili.

I dott. C. Vernieri, P. Indelicato e G. Capri dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010;28:92-8.
2. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533-43.
3. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783-91.
4. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:461-71.
5. Scaltriti M, Verma C, Guzman M, et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. *Oncogene* 2009;28:803-14.
6. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:628-38.