

Lunga risposta al trattamento di II linea con lapatinib in paziente con secondarismi encefalici da carcinoma mammario HER2-positivo

Tiziana Prochilo

Istituto Fondazione Poliambulanza, Brescia

Abstract

L'identificazione del recettore per il fattore di crescita epiteliale (HER2) e l'introduzione nella pratica clinica di diversi farmaci contro questo target hanno nettamente modificato la prognosi delle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, portando la sopravvivenza mediana, una volta di poco superiore ai 12 mesi, anche oltre i 5 anni. In questo contesto si riporta il caso clinico di una giovane donna, affetta da recidiva cerebrale di carcinoma mammario HER2-positivo, trattata con approccio multimodale, chirurgico, radioterapico e sistemico con lapatinib + capecitabina,

che ha ottenuto con questo trattamento il controllo della malattia per 29 mesi.

Situazione clinica iniziale

Riportiamo il caso di una donna di 39 anni, con storia familiare negativa per patologie neoplastiche, in ottime condizioni generali, performance status secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) 0 e anamnesi patologica remota negativa per patologie di rilievo. Nel maggio 2011, subito dopo una gravidanza a termine, la paziente nota un aumento volumetrico della mammella destra. Eseguendo quindi un'ecografia mammaria con riscontro di neoformazione di 8 × 6 cm della mammella destra e di almeno due linfonodi sospetti in regione ascellare omolaterale, seguita dalla core biopsy della lesione mammaria. L'esame istologico riporta: "carcinoma duttale infiltrante non altrimenti specificato (NAS), grado (G3), recettori estrogenici (ER) 22%, recettori progestinici (PgR) 0%, Ki-67 24%, HER2-neu +++". La paziente effettua una tomografia computerizzata (TC) di encefalo-torace-addome completo con mez-

Indirizzo per la corrispondenza:

Tiziana Prochilo

e-mail: tiziana.prochilo@poliambulanza.it

Accettato: 6/12/2017 - 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/

zo di contrasto (mdc) di stadiazione che non evidenzia nessun'altra sede di malattia. Da aprile 2011 a novembre 2011 si sottopone a chemioterapia con finalità neoadiuvante secondo lo schema FEC (5-fluorouracile 500 mg/m² + epirubicina 100 mg/m² + ciclofosfamide 500 mg/m², ogni 21 giorni) per 4 cicli, seguito da taxotere (75 mg/m²) + carboplatino (AUC 5) + trastuzumab (8 mg/kg dose iniziale di carico e successivamente 6 mg/kg) ogni 21 giorni, per 4 cicli. A dicembre 2011 si interviene con una mastectomia radicale destra. L'esame istologico riporta: "residuo di duplice lesione del diametro massimo di 2,5 cm, prevalentemente *in situ*, G3, ER 70%, PgR 10%, HER2-neu +++, 1 linfonodo ascellare metastatico su 16 asportati". Nel post-intervento la paziente prosegue trastuzumab trisettimanale (complessivamente per un anno, fino ad agosto 2012) e, da gennaio 2012, inizia l'ormonoterapia con tamoxifene 20 mg/die + un analogo dell'LHRH (leuprorelina 3,75, 1 fl. in ogni 28 giorni). Da metà febbraio a metà marzo 2012 effettua una radioterapia complementare sulla parete toracica destra e sulle stazioni linfonodali sovraclavari omolaterali (dose totale erogata 50 Gy).

Ricaduta

Nel gennaio 2013, a seguito di tremori persistenti agli arti inferiori e cefalea diffusa ingravescente, la paziente esegue una TC dell'encefalo con mdc e successiva risonanza magnetica (RM) encefalica che documentano la presenza di una lesione secondaria frontale destra di diametro 6,5 × 3 cm circa, profonda, di tipo cistico, circondata da un sottile cerchio di *enhancement*, e di una seconda lesione parieto-occipitale destra di diametro 1,5 × 1 cm, disomogenea e necrotico-cistica.

Approccio terapeutico alla malattia metastatica

Linee precedenti

Nel febbraio 2013 la paziente effettua una ri-stadiazione di malattia con TC di torace-addome-pelvi con

mdc che non mostra altre sedi di malattia. Viene sottoposta a giugno 2013 a exeresi della lesione frontale destra; all'esame istologico: "metastasi cerebrale compatibile con primitività mammaria". Da maggio 2013 a giugno 2013 esegue trattamento radiante panencefalico (dose totale 40 Gy).

In considerazione della buona risposta al trattamento neo-adiuvante con trastuzumab, nel giugno 2013, la paziente inizia un trattamento sistemico con trastuzumab trisettimanale + paclitaxel 80 mg/m² settimanale per 12 settimane, seguito da mantenimento con trastuzumab trisettimanale + letrozolo 2,5 mg/die (proseguendo l'analogo dell'LHRH).

A una RM encefalica di controllo, nel settembre 2013, si evidenzia la netta riduzione del secondarismo parieto-occipitale destro (diametro di circa 0,8 cm) e minuta area di *enhancement* a livello del profilo infero-mediale del letto chirurgico, non attribuibile con certezza a residuo/recidiva di malattia.

Evoluzione della malattia e progressione

A gennaio 2014, la paziente esegue una tomografia a emissione di positroni (PET)/TC di ri-stadiazione che risulta negativa per ipercaptazioni patologiche, ma la RM encefalica a febbraio riscontra una recidiva peri-cicatrice con almeno due nodulazioni in parasagittale destra e una in sede posteriore alla cavità chirurgica, mentre la lesione parieto-occipitale destra non è più evidenziabile.

A marzo 2014 la paziente esegue radiochirurgia su tre formazioni nodulari in prossimità della cavità chirurgica (dose totale 20 Gy in unica frazione) mentre prosegue la terapia sistemica con trastuzumab e letrozolo. Al controllo con RM encefalo di maggio viene evidenziata una pressoché totale risposta delle lesioni al trattamento radiochirurgico.

Nel settembre 2014, una nuova RM encefalica mostra due aree di *enhancement* patologico lungo il bordo del cratere chirurgico, in sede fronto-mesiale destro: la prima situata lungo il margine mesiale in sede subfalciata-parafalciata, la seconda lungo il margine inferiore ed estesa al tetto del corno frontale del ventricolo (**Figura 1**).

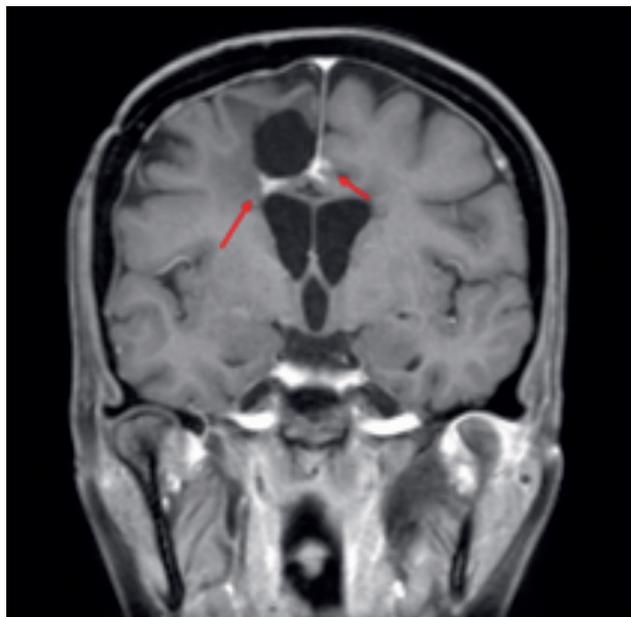


Figura 1. Risonanza magnetica (RM) encefalica eseguita nel settembre 2014: progressione di malattia lungo il bordo del cratere chirurgico.

Trattamento di II linea

Nel settembre 2014 la paziente giunge alla nostra attenzione per consulto e presa in carico. Si presenta in mediocri condizioni generali con ECOG PS 2, lamenta persistenza di cefalea tensiva e sindrome vertiginosa da alcuni mesi, che le impediscono il normale svolgimento delle attività quotidiane. Viene effettuato un *restaging* di malattia con PET/TC torace-addome completo che non mostra altre sedi di ipercaptazione patologica.

A ottobre 2014 presso il nostro centro, previo controllo con ecocardiogramma che mostra una frazione di eiezione (FE) del 64%, inizia un trattamento con lapatinib (1250 mg/die continuativamente) + capecitabina (1000 mg/m² 2 volte/die, per 14 giorni, ogni 21 giorni). Il trattamento è ben tollerato e la paziente riporta un miglioramento del PS da 2 a 1, con la possibilità di riprendere quasi del tutto le sue normali attività quotidiane di mamma. La RM encefalo di controllo, dopo 3 mesi di trattamento, mostra la netta riduzione dei noduli di *enhancement* distribuiti lungo il corno frontale destro (**Figura 2**).

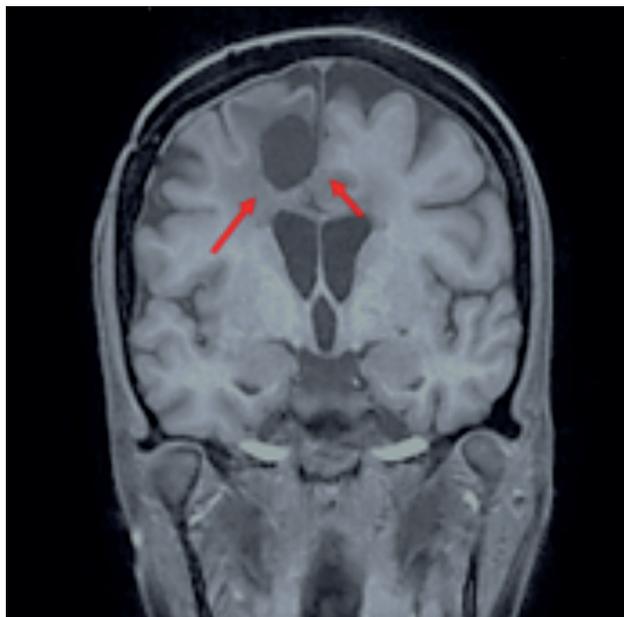


Figura 2. Risonanza magnetica (RM) dopo 3 mesi di trattamento con lapatinib + capecitabina: le aree di *enhancement* attribuibili a recidiva non sono più visibili.

La paziente prosegue pertanto il trattamento, riportando come effetti avversi esclusivamente una sindrome mano-piede di grado 1, che non necessita di aggiustamenti posologici. Alle rivalutazioni di malattia con RM encefalica e TC di torace-addome-pelvi con mdc, effettuate ogni 3 mesi, la malattia cerebrale si dimostra stabile e non si evidenzia progressione extra-cerebrale di malattia. L'ecocardiogramma periodico mostra una FE sempre nella norma.

Nel marzo 2017, dopo 29 mesi di trattamento, per comparsa di disestesie all'emivolto sinistro, turbe dell'equilibrio, tosse persistente da circa un mese e dispnea per sforzi moderati, la paziente effettua, a distanza di circa tre mesi dal precedente *restaging*, una RM encefalica e TC di torace-addome-pelvi con mdc, che documentano la progressione della malattia a livello cerebrale con incremento volumetrico delle lesioni localizzate nella porzione laterale del corno frontale destro e comparsa di multipli secondarismi sub-centimetrici polmonari con quadro di linfangite carcinomatosa nei lobi superiore e inferiore di destra. In aprile la paziente viene quindi sot-

toposta a un nuovo trattamento radiochirurgico con cyber knife sulle lesioni frontali destre (dose totale 21 Gy, in 3 frazioni).

Si propone poi un trattamento sistemico di III linea con T-DM1 che, date le condizioni generali in deterioramento e le difficoltà logistiche nella gestione familiare sempre lamentate dalla paziente, viene intrapreso e proseguito presso una sede più vicina al suo domicilio.

Considerazioni cliniche

Sebbene il carcinoma mammario metastatico rimanga una malattia incurabile, la migliore caratterizzazione dei suoi diversi sottotipi, l'identificazione dello *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) e della sua iperespressione in alcuni tipi di tumore mammario (che mostrano maggiore aggressività e resistenza ai comuni trattamenti antitumorali) sono state la chiave di volta per lo sviluppo di trattamenti mirati nei confronti di questo bersaglio [1,2]. HER2 è iperespresso in circa il 20-25% dei tumori mammari metastatici e l'ingresso nella pratica clinica di terapie mirate ha nettamente modificato la prognosi in questo sottotipo di tumore, la cui sopravvivenza mediana, in precedenza non di molto superiore a 12 mesi, attualmente può superare anche i 5 anni [3]. La comparsa di secondarismi encefalici è più frequente tra le donne affette da tumore mammario HER2-positivo o triplo negativo [4] e questo evento, storicamente, era indice di prognosi infausta a breve termine. Recentemente tuttavia, nelle pazienti HER2-positive con buon PS, grazie alle multiple strategie terapeutiche disponibili, anche in presenza di metastasi encefaliche, è stata riportata una sopravvivenza mediana di circa 2 anni [5].

Il caso presentato è quello di una donna di 39 anni, a cui viene diagnosticato un carcinoma mammario destro, HER2-positivo, localmente avanzato, a pochi mesi dall'espletamento di una gravidanza a termine. La recidiva di malattia avviene a livello encefalico a circa 5 mesi dalla fine del trattamento adiuvante con trastuzumab; viene pertanto deciso di trattare la ma-

lattia encefalica sintomatica con approccio integrato chirurgico e radioterapico e, in era pre-pertuzumab, data l'assenza di recidiva in sedi extra-craniche, nonostante il breve intervallo libero da malattia, di riprendere trattamento sistemico con trastuzumab in aggiunta a paclitaxel. Al momento della progressione della malattia cerebrale, dopo 8 mesi dal primo trattamento loco-regionale, viene riproposto il trattamento loco-regionale con radiochirurgia e non modificata la terapia sistemica, persistendo il controllo extra-cranico di malattia.

Quando la paziente giunge alla nostra attenzione, appare in mediocri condizioni generali, la sintomatologia neurologica è diventata più impegnativa, tanto da non consentirle di svolgere le normali attività quotidiane di donna lavoratrice e mamma. La decisione di modificare la terapia sistemica è dettata dalla progressione a breve termine delle lesioni già radiotrattate e quindi dalla necessità di controllare una malattia francamente sintomatica. Alla luce dei confortanti dati di letteratura sull'efficacia di lapatinib nel controllo della malattia cerebrale [6,7], si decide di introdurre trattamento sistemico di II linea con lapatinib e capecitabina.

Nella scelta terapeutica abbiamo inoltre tenuto conto del desiderio della paziente di rimanere in ospedale per il minor tempo possibile, dovendosi dedicare alla cura della sua bambina ancora piccola. Il trattamento, ottimamente tollerato, ha indotto un miglioramento delle condizioni della paziente, tanto da consentirle una discreta ripresa della propria autonomia. Il controllo di malattia, peraltro, non si è ottenuto solo a livello cerebrale ma anche a livello extra-cerebrale per un lungo periodo di tempo, circa 29 mesi. La possibilità, inoltre, di assumere la terapia a domicilio, ha soddisfatto il desiderio della paziente di ridurre il più possibile le attese e le permanenze in ospedale, che avrebbero complicato il suo ménage familiare. Pertanto in questa paziente, oltre a raggiungere gli obiettivi principali del trattamento quali il prolungamento della sopravvivenza e il ritardo della progressione, si sono conseguiti anche obiettivi non meno importanti come il controllo dei sintomi e il mantenimento di una buona qualità di vita.

Disclosure

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

La dott.ssa T. Prochilo dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-82.
2. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244(4905):707-12.
3. Mustacchi G, Biganzoli L, Pronzato P, et al. HER2-positive metastatic breast cancer: a changing scenario. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95(1):78-87.
4. Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5278-86.
5. Koo T, Kim IA. Brain metastasis in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: from biology to treatment. *Radiat Oncol J* 2016;34(1):1-9.
6. Metro G, Foglietta J, Russillo M, et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol* 2011;22(3):625-30.
7. Kaplan MA, Isikdogan A, Koca D, et al. Clinical outcomes in patients who received lapatinib plus capecitabine combination therapy for HER2-positive breast cancer with brain metastasis and a comparison of survival with those who received trastuzumab-based therapy: a study by the Anatolian Society of Medical Oncology. *Breast Cancer* 2014;21(6):677-83.