

# Lunga sopravvivenza in paziente con carcinoma mammario oligometastatico all'encefalo, trattata con lapatinib

Elena Orlandi, Luigi Cavanna

U.O. Oncologia, Dipartimento di Onco-ematologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza

## Abstract

Paziente con diagnosi di carcinoma mammario operata nel 2011, ricaduta come oligometastatica dopo 2 anni (due lesioni cerebrali). La paziente è stata sottoposta prima a radioterapia gamma-knife e successivamente a trattamento di I linea con lapatinib in associazione a capecitabina. La buona risposta al trattamento ha consentito alla paziente di essere successivamente operata di metastasectomia sia in sede frontale sinistra che in sede talamica destra.

## Situazione clinica iniziale

La paziente è una donna di 34 anni con anamnesi patologica negativa ad eccezione dell'asportazione di due

cisti ovariche nel 2006 e anamnesi oncologica familiare negativa. È in ottime condizioni cliniche, performance status secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) 0. Durante i cicli di stimolazione ormonale per fecondazione assistita presso un Istituto privato, nel marzo 2011 la paziente si autoriscontra un piccolo nodulo mammario destro, il cui progressivo aumento dimensionale induce la paziente a eseguire una mammografia nell'ottobre 2011. L'agoaspirato conferma il reperto di malignità e la paziente viene pertanto sottoposta a quadrantectomia supero-interna destra con diagnosi istologica di carcinoma duttale infiltrante di 1,8 cm pT1c N0, grado (G) 3, recettori ormonali estrogenici (ER) e progesteronici (PgR) negativi, Ki-67 35%, c-ErbB2 ++++. Sottoposta a radioterapia e trattamento adiuvante nell'ambito dello studio clinico SHORThER, è trattata con epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 600 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni per 4 cicli e successivamente con docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni per ulteriori 4 cicli, seguiti da trastuzumab 6 mg/kg ogni 21 giorni (18 somministrazioni totali, di cui l'ultima a maggio 2013).

## Ricaduta

In seguito alla comparsa di cefalea intermittente e nausea con vomito ingravescente, nel maggio 2013

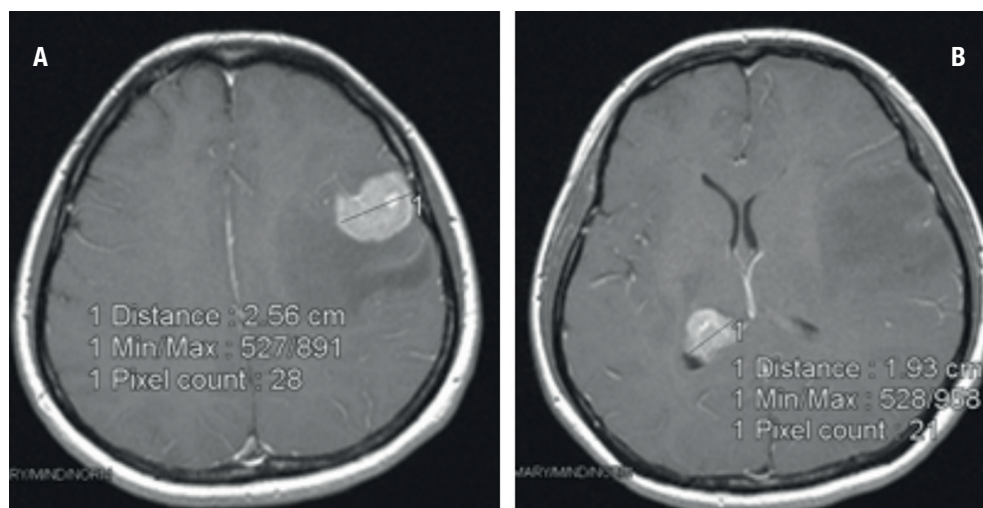
### Indirizzo per la corrispondenza:

Elena Orlandi  
e-mail: e.orlandi@ausl.pc.it

Accettato: 28/11/2017 - 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/](http://www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/)

**Figura 1.** Risonanza magnetica (RM) encefalica eseguita a maggio 2013, con evidenza di duplice lesione solida, disomogenea, di significato secondario, rispettivamente **(A)** in sede frontale sinistra (2,5 cm) e **(B)** in sede talamica destra (2 cm).



la paziente esegue una tomografia computerizzata (TC) dell'encefalo in regime di ricovero per approfondimento, che evidenzia due lesioni cerebrali con edema perilesionale, in sede frontale sinistra e talamica destra; questi secondarismi vengono poi confermati da una risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto (mdc) (**Figura 1**).

### Approccio terapeutico alla malattia metastatica

La TC di torace-addome con mdc a completamento diagnostico escludeva ulteriori lesioni a distanza. La paziente è sottoposta in prima battuta a un trattamento radiochirurgico stereotassico gamma-knife e, a seguire, un trattamento di I linea metastatica con lapatinib 1250 mg/die più capecitabina al dosaggio di 2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno.

Alla RM di controllo di luglio si evidenzia una marcata riduzione delle lesioni cerebrali; tali lesioni si mantengono stabili fino ad agosto 2014, quando all'incremento della lesione frontale di sinistra si associa uno shift delle strutture mediane. La paziente presenta due episodi di crisi comiziali per cui inizia una terapia antiepilettica e un trattamento antiedemigeno con remissione. Rivalutata dai colleghi della neurochirurgia, previa esclusione di lesioni a distan-

za, si procede ad asportazione della lesione frontale sinistra (settembre 2014). A dicembre 2014 viene effettuata l'asportazione della lesione talamica destra. Entrambe le lesioni risultano positive per localizzazioni di carcinoma mammario, negative ai recettori estrogenici, c-ErbB2 +++.

### Considerazioni cliniche

L'incidenza di secondarismi encefalici nelle pazienti con tumore mammario metastatico varia dal 10% al 16% [1]. Un'analisi retrospettiva su un campione di 9524 donne, arruolate in 10 studi di terapia adiuvante nell'*International Breast Cancer Study Group*, identifica l'espressione di HER2 come un chiaro fattore di rischio per lo sviluppo di recidive encefaliche [2].

A fronte dei più ingombranti anticorpi monoclonali, si ipotizza una maggiore penetrazione della barriera emato-encefalica (BEE) da parte della piccola molecola lapatinib. Inoltre, poiché lapatinib è un substrato della glicoproteina-P (Pgp) e della *breast cancer resistance protein* (BCRP), le dosi terapeutiche del farmaco potrebbero bloccare le Pgp/BCRP aumentando quindi l'accesso del farmaco al tessuto encefalico attraverso la BEE [3]. Questo dato è confermato dall'evidenza alla tomografia a emissione di positroni (PET) di un aumentato *uptake* di lapatinib radio-

marcato con carbonio-11 nelle metastasi encefaliche rispetto ai pazienti liberi da malattia [4]. Uno studio di fase 2 che valutava un trattamento con lapatinib in monoterapia in 241 donne HER2-positivo con metastasi encefaliche, pretrattate con trastuzumab, ha evidenziato una riduzione volumetrica delle lesioni encefaliche  $\geq 50\%$  in 19 pazienti (7%), mentre una riduzione  $\geq 20\%$  è riportata nel 19% della popolazione. La sopravvivenza mediana libera da progressione encefalica (PFS) era di 15,1 settimane (IC95% 12,4-15,7 settimane). Le pazienti che svilupparono progressione di malattia (anche extra-encefalica) erano eleggibili a ricevere lapatinib in combinazione con capecitabina in un'estensione dello studio. I risultati definitivi sono riportati per 50 pazienti valutabili, con una riduzione volumetrica  $\geq 50\%$  della malattia encefalica osservata nel 20% delle pazienti e una riduzione  $\geq 20\%$  nel 40% della popolazione, con una mediana di PFS di 3,65 mesi (IC95% 2,43-4,37) [5].

## Disclosure

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

I dott. E. Orlandi e L. Cavanna dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

## Bibliografia

1. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608-17.
2. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006;17:935-44.
3. Polli JW, Humphreys JE, Harmon KA, et al. The role of efflux and uptake transporters in [N-{3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-6-[5-([2-(methylsulfonyl)ethyl)amino]methyl)-2-furyl]-

Questi dati sono confermati da un altro studio di fase 2, in cui su 45 pazienti non trattate precedentemente per secondarismi encefalici, 29 ottenevano una risposta obiettiva di malattia (tutte risposte parziali) sull'encefalo (65,9%, IC95% 50,1-79,5). In letteratura vari studi sottolineano un'azione dell'associazione lapatinib-capecitabina con una percentuale di risposta parziale o stabilità di malattia che arriva fino al 68,4%, a fronte di una bassa tossicità e di un'alta maneggevolezza dei farmaci. Gli effetti avversi più comuni riportati sono *hand-foot syndrome*, diarrea, nausea/emesi, mucosite e rash cutaneo [6,7].

Lapatinib è pertanto un farmaco da tenere in prima considerazione nell'ambito della neoplasia mammaria con metastasi encefaliche, come dimostra anche il caso di questa giovane donna incorsa rapidamente in una ricaduta di malattia, a localizzazione esclusivamente encefalica, al termine del trattamento adiuvante con trastuzumab.

4-quinazolinamine (GW572016, lapatinib) disposition and drug interactions. *Drug Metab Dispos* 2008;36:695-701.

4. Azeem S, Graham ES, Laura MK, et al. Lapatinib access into normal brain and brain metastases in patients with Her-2 overexpressing breast cancer. *EJNMMI Res* 2015 Apr 30;5:30.
5. Lin NU, Dieras 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;15:1452-9.
6. 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);21:677.
7. Shawky H1, Tawfik H. All-oral combination of lapatinib and capecitabine in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer—a phase II study. *J Egypt Natl Canc Inst* 2014;26:1871-94.