

Efficacia duratura e ottima tollerabilità di lapatinib associato a capecitabina metronomica in due pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo

Armando Orlandi, Elena Iattoni, Carmela Di Dio, Maria Alessandra Calegari

U.O.C. Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma

Abstract

L'utilizzo di lapatinib in combinazione con capecitabina è associato in alcune pazienti a tossicità gastrointestinale e cutanea, che ne compromette la regolare assunzione limitando l'utilizzo di un'efficace schedula terapeutica nel carcinoma metastatico della mammella HER2-positivo, refrattario al trattamento con trastuzumab. I due casi clinici presentati mostrano il buon profilo di tossicità e l'efficacia della combinazione lapatinib (1250 mg/die) + capecitabina metronomica (500 mg 3 volte/die).

Indirizzo per la corrispondenza:

Armando Orlandi

e-mail: armando.orlandi@policlinicogemelli.it

Accettato: 29/11/2017 - 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/

CASO CLINICO 1

Situazione clinica iniziale e terapia adiuvante

Nel 2003 la paziente è sottoposta a mastectomia radicale sinistra con linfadenectomia ascellare omolaterale per un carcinoma duttale invasivo del quadrante superiore esterno della mammella sinistra [pT3N2 6/14, G3, recettori estrogenici (ER) e progestinici (PgR)-positivo, HER2-positivo]. All'intervento era seguito un trattamento adiuvante con la schedula FEC (fluorouracile, epirubicina e ciclofosfamide), una terapia ormonale con tamoxifene e analogo LH-RH per 5 anni e un trattamento radiante sulla parete toracica e regione clavicolare sinistra.

Ricaduta

La paziente sta bene fino al mese di agosto 2015 quando, per la comparsa di dispnea ingravescente

secondaria a un importante versamento pleurico sinistro, è ricoverata presso il reparto di Pneumologia del Policlinico Gemelli dove è sottoposta a toroscopia con biopsie pleuriche e pleurodesi chimica. L'esame istologico delle biopsie dimostra la presenza di metastasi di carcinoma mammario (ER 90%, PgR 30%, Ki-67 40%, HER2 +++). Indirizzata per la prima volta alla nostra attenzione, la tomografia computerizzata (TC) cranio-torace-addome con mezzo di contrasto e la scintigrafia ossea non mostrano ulteriori localizzazioni della malattia.

Approccio terapeutico alla malattia avanzata

Linee precedenti

Si decide di iniziare una terapia sistemica comprendente docetaxel (75 mg/m² ogni 21 giorni) + pertuzumab (840/420 mg/m² ogni 21 giorni) + trastuzumab (8/6 mg/kg ogni 21 giorni). Si completano 8 cicli, seguiti da ulteriori 12 somministrazioni con

pertuzumab e trastuzumab, ottenendo una risposta parziale della malattia.

Evoluzione della malattia e progressione

La TC di rivalutazione nell'agosto 2016 evidenzia tuttavia una progressione della malattia con la comparsa di una metastasi cerebrale parietale destra (diametro massimo 1,2 cm), di multiple metastasi ossee vertebrali non sintomatiche e linfonodali mediastiniche. Il mese successivo la paziente è trattata con radioterapia stereotassica sulla lesione cerebrale (2550 cGy) e inizia un trattamento con trastuzumab emtansine (T-DM1). Gli esami di rivalutazione del gennaio 2017 rilevano una progressione pleurica, linfonodale e ossea della malattia con risposta parziale a livello cerebrale (**Figura 1**).

Trattamento di III linea

In considerazione della progressione, alla fine di gennaio si inizia una terapia di III linea con lapatinib (1250 mg/die continuativamente) + capecitabina (2000 mg/m², giorni 1-14 ogni 21 giorni) associata ad

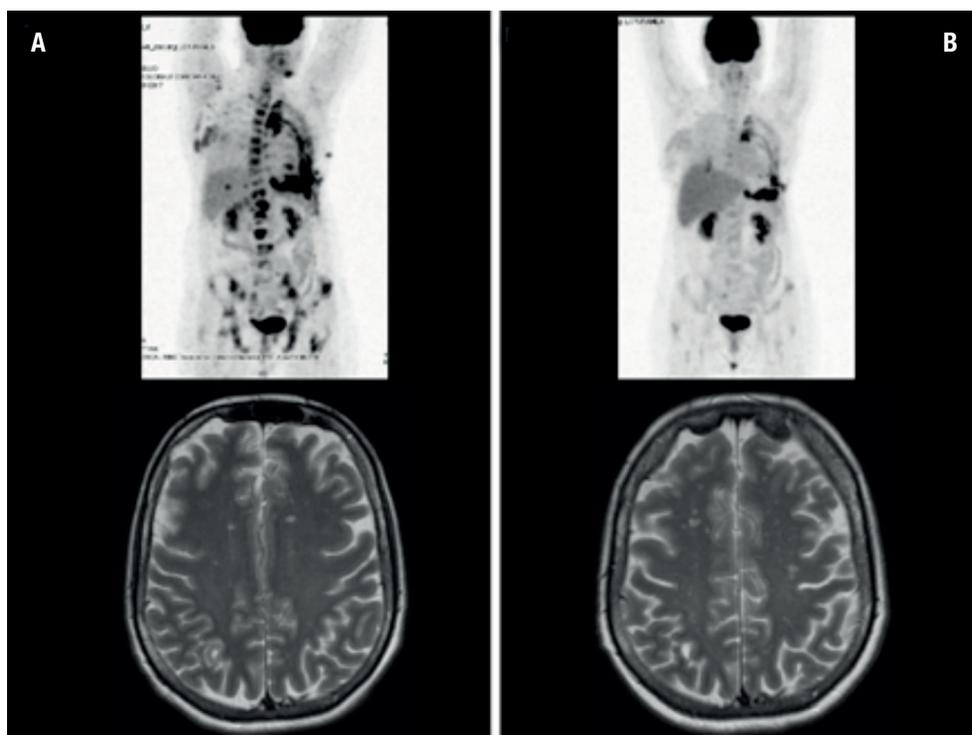


Figura 1. Tomografia a emissione di positroni (PET) e risonanza magnetica (RM) del cranio (**A**) prima dell'inizio del trattamento con lapatinib + capecitabina (gennaio 2017) e (**B**) alla rivalutazione (novembre 2017).

acido zoledronico (4 mg ogni 28 giorni). Il primo ciclo di terapia con lapatinib + capecitabina è complicato da diarrea e nausea di grado (G)3 e sindrome mano-piede G2, che richiede la sospensione dei farmaci in dodicesima giornata e una terapia reidratante e di supporto endovenoso. Alla luce di tale tossicità, si decide di ripristinare il trattamento modificando la schedula terapeutica con lapatinib 1000 mg/die e capecitabina con schedula metronomica (500 mg 3 volte/die). Queste modifiche di dosaggio consentono alla paziente di proseguire il trattamento senza effetti avversi significativi (>G2) e gli esami strumentali di rivalutazione dei mesi successivi evidenziano una risposta pressoché completa a livello cerebrale, osseo, pleurico e linfonodale (**Figura 1**).

La paziente prosegue la terapia da circa 10 mesi in buone condizioni generali.

CASO CLINICO 2

Situazione clinica iniziale e terapia adiuvante

Il caso riportato riguarda una paziente che nel mese di ottobre 2008 è sottoposta a quadrantectomia superiore esterna della mammella sinistra con linfoadenectomia ascellare omolaterale per un carcinoma duttale infiltrante (pT1cN1 1/18, G2, ER 0%, PgR 0%, Ki-67 40%, HER2 +++). Successivamente la paziente è sottoposta a terapia adiuvante sequenziale con la combinazione adriamicina + ciclofosfamide (4 cicli ogni 21 giorni) seguita da docetaxel (4 cicli ogni 21 giorni) + trastuzumab (18 cicli ogni 21 giorni) e radioterapia sulla mammella residua.

Ricaduta

La paziente sta bene fino a marzo 2013 quando la TC cranio-torace-addome con mezzo di contrasto evidenzia multiple metastasi epatiche, linfonodali (a li-

vello sovraclaveare, ascellare sinistro e mediastinico) e ossee a carico di multipli metameri vertebrali.

Approccio terapeutico alla malattia avanzata

Linee precedenti

Da marzo 2013 a febbraio 2014 la paziente è sottoposta a trattamento con paclitaxel + trastuzumab ottenendo una risposta parziale della malattia, e successivamente, fino a luglio 2015, alla terapia con il solo trastuzumab.

Evoluzione della malattia e progressione

La TC eseguita nell'agosto 2015 mostra una progressione della malattia a livello epatico, linfonodale sottoclaveare, addominale e la comparsa di una metastasi cerebellare. A settembre si effettua una radioterapia stereotassica sulla lesione cerebellare e si inizia la terapia con T-DM1, di cui sono effettuate 19 somministrazioni fino a novembre 2016 ottenendo una risposta parziale della malattia. La TC di controllo documenta tuttavia un incremento dimensionale dei linfonodi sottoclaveari (diametro massimo 2 cm) e addominali (diametro massimo 2,4 cm) con stabilità delle lesioni epatiche, ossee e cerebellare.

Trattamento di III linea

In considerazione di ciò, nel dicembre 2016 la paziente inizia una terapia con lapatinib (1250 mg/die, continuamente) + capecitabina (2000 mg/m², giorni 1-14 ogni 21 giorni). Il primo ciclo di terapia è complicato da diarrea G3, che richiede la sospensione dei farmaci in tredicesima giornata per sette giorni. Previa risoluzione della tossicità gastrointestinale, si ripristina il trattamento con riduzione della posologia di capecitabina al 75% della dose (1500 mg/m², giorni 1-14 ogni 21 giorni). Nonostante la riduzione del dosaggio la paziente presenta nuovamente diarrea G3. Si decide quindi di modificare ulteriormente la schedula mantenendo la dose di lapatinib a 1250 mg/die e introducendo capecitabina con schedula metronomica (500 mg 3 volte/die). Con questa posologia la paziente non accusa più ef-

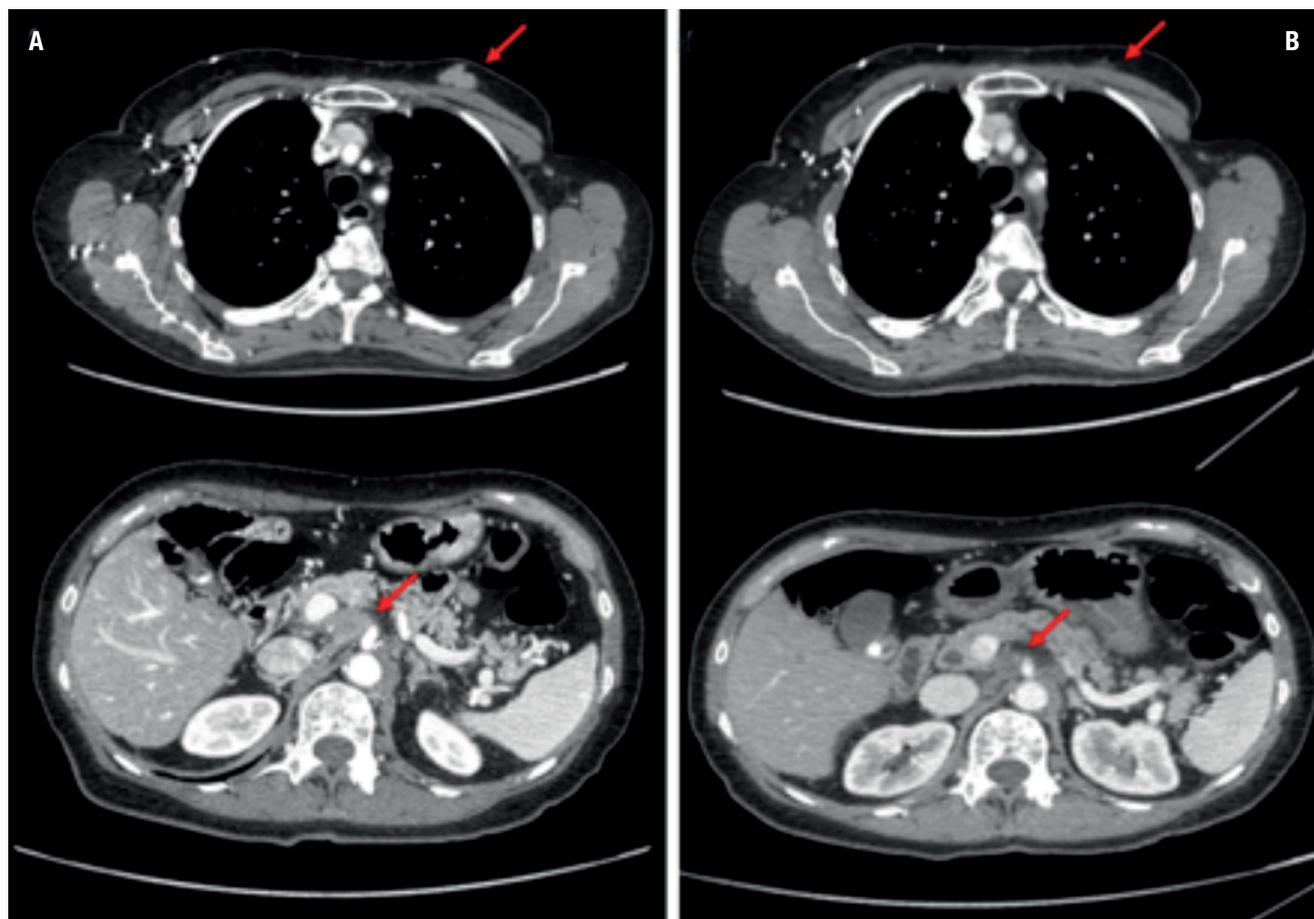


Figura 2. Tomografia computerizzata (TC) di torace e addome con mezzo di contrasto (A) prima dell'inizio del trattamento con lapatinib + capecitabina (dicembre 2016) e (B) alla rivalutazione (ottobre 2017).

fetti avversi significativi (>G2) e gli esami radiologici di rivalutazione, eseguiti nell'aprile 2017, evidenziano una risposta parziale della malattia a livello dei linfonodi sottoclaveari e addominali, con stazionarietà della malattia a livello cerebellare, epatico e osseo. La TC del mese di ottobre 2017 conferma la risposta parziale ottenuta (Figura 2). La paziente è ancora in trattamento da circa 11 mesi senza limitazioni significative della qualità di vita.

Considerazioni cliniche

L'associazione di lapatinib e capecitabina si è dimostrata efficace dopo il fallimento di un trattamento con

trastuzumab in pazienti con carcinoma della mammella metastatico HER2-positivo [1,2]. Le principali tossicità riportate nello studio registrativo sono la diarrea, che si verifica in più della metà delle pazienti e la sindrome palmo-plantare, con una frequenza decisamente inferiore [1]. Entrambe queste tossicità possono compromettere l'assunzione regolare di questa combinazione; in particolare è stato evidenziato come la diarrea sia l'effetto avverso che può limitare la durata ottimale del trattamento, ridurne la compliance e influire negativamente sulla qualità di vita delle pazienti [3,4].

Nei due casi clinici qui riportati si evidenzia come una modifica della schedula di combinazione, utilizzando capecitabina metronomica, abbia portato a una diminuzione della tossicità (gastrointestinale

e cutanea), permettendo alle pazienti di assumere regolarmente il trattamento. Inoltre è da sottolineare l'efficacia terapeutica mostrata da questa schedula (con dosi ridotte del 75%), con risposte parziali e un controllo prolungato della malattia ottenuto in entrambi i casi in III linea di trattamento. Questo dato è

in linea con altre evidenze che hanno mostrato come la schedula metronomica di capecitabina, oltre ad assicurare un profilo di tossicità più maneggevole, sia associata anche a una maggiore efficacia [5]. Al fine di verificare tali considerazioni, questa schedula meriterebbe di essere valutata in studi prospettici.

Disclosure

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

I dott. A. Orlandi, E. Iattoni, C. Di Dio e M.A. Calegari dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.
2. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15(9):924-34.
3. Crown JP, Burris HA 3rd, Boyle F, et al. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(2):317-25.
4. Capri G, Chang J, Chen SC, et al. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(3):474-80.
5. Montagna E, Canello G, Torrisi R, et al. Lapatinib and metronomic capecitabine combination in an HER2-positive inflammatory breast cancer patient: a case report. *Ann Oncol* 2010;21(3):667-8.