

Sopravvivenza a lungo termine in paziente trattata con lapatinib e capecitabina

Carlo Mulas

Oncologia Medica, Ospedale Oncologico "A. Businco", Cagliari

Abstract

Si riporta il caso di donna affetta da carcinoma della mammella metastatico, in trattamento con lapatinib e capecitabina, che presenta una lunga sopravvivenza libera da progressione.

La malattia si caratterizza per l'estrema aggressività con la comparsa di recidiva dopo appena un anno dalla fine del trattamento adiuvante standard: la progressione infatti avviene in maniera improvvisa e diffusa dopo circa 13 mesi dal termine della terapia di I linea con pertuzumab, trastuzumab e docetaxel, con interessamento di diversi organi splancnici e dell'encefalo.

La II linea di trattamento consiste nella combinazione di lapatinib + capecitabina iniziati dopo terapia radiante encefalica e si contraddistingue per l'estrema tollerabilità e per la risposta viscerale che perdura a tutt'oggi dopo 14 mesi di trattamento.

Situazione clinica iniziale e terapia adiuvante

La paziente è una donna di 60 anni in ottime condizioni generali. L'anamnesi riporta due gravidanze a termine, menopausa chirurgica all'età di 50 anni in seguito a isteroannessiectomia per fibromatosi uterina. La zia materna è deceduta per carcinoma mammario metastatico.

Il tumore viene diagnosticato durante un controllo mammografico routinario nel mese di gennaio 2013 seguito da biopsia positiva per carcinoma mammario. Dopo accertamenti radiologici che escludono presenza di metastasi a distanza, la paziente si sottopone a mastectomia radicale sinistra e linfadenectomia ascellare omolaterale. L'esame istologico definitivo depone per un carcinoma duttale infiltrante e *in situ*, di grado 3, pT1c (19 mm), 17/28 linfonodi positivi (N3), recettori estrogenici (ER) e progesteronici (PgR) negativi, Ki-67 60%, Herceptest: +++.

La terapia adiuvante inizia nel mese di febbraio 2013. Il protocollo chemioterapico comprende epirubicina 90 mg/m² e ciclofosfamide 600 mg/m² per 4 cicli ogni 21 giorni [1], seguiti da paclitaxel 80 mg/m² e trastuzumab 2 mg/kg (dopo dose di carico) per 12 cicli settimanali [2], al termine dei quali viene intrapresa una terapia trisettimanale con trastuzumab 6 mg/kg fino a un anno complessivo di terapia che si conclude a maggio 2014. Da settembre a ottobre 2013 la paziente viene sottoposta a radioterapia

Indirizzo per la corrispondenza:

Carlo Mulas

e-mail: mulasca@gmail.com

Accettato: 30/10/2017 - 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/

complementare sulla parete toracica e sulla fossa sovraclaveare sinistra (50 + 50 Gy).

Ricaduta

Nel mese di luglio 2015, durante la periodica visita di controllo vengono evidenziate alcune nodularità sulla cicatrice chirurgica della pregressa mastectomia. L'esame istologico di una di queste lesioni depone per "ricidiva cutanea di carcinoma", ER e PgR negativi, Herceptest: +++, Ki-67 60%. La tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (PET-F18FDG) e la tomografia computerizzata (TC) total body documentano la ripresa di malattia a livello cutaneo diffusamente sulla parete toracica, in sede ascellare destra ed epatica (3 lesioni di 2.2, 1.6, 1.3 cm rispettivamente). I marcatori tumorali risultano alterati [CA15.3 102,8 U/ml; antigene carcino-embrionario (CEA) 25,8 ng/ml].

Approccio terapeutico alla malattia avanzata

Linee precedenti

Ad agosto 2015 la paziente inizia un trattamento di I linea con docetaxel 75 mg/m² più pertuzumab (840 → 420 mg) + trastuzumab (8 mg → 6 mg/kg) somministrati con frequenza trisettimanale [3]. Durante il trattamento si verificano tossicità gastroenterica di grado (G) 2, ematologica di G3 e alopecia completa. Dopo 6 cicli, gli esami di rivalutazione documentano una sostanziale stabilizzazione della malattia con un lieve ridimensionamento delle lesioni epatiche (da 2.2, 1.6, 1.3 cm a 2.0, 1.4, 1.0 cm, rispettivamente), attenuazione della captazione PET alla parete toracica e in sede ascellare, riduzione dei valori dei marcatori tumorali. Considerando la risposta e il profilo di tollerabilità, si prosegue il trattamento con pertuzumab e trastuzumab sospendendo docetaxel.

Evoluzione della malattia e progressione

La progressione di malattia si verifica nel mese di agosto 2016 quando la paziente si reca al Pronto Soc-

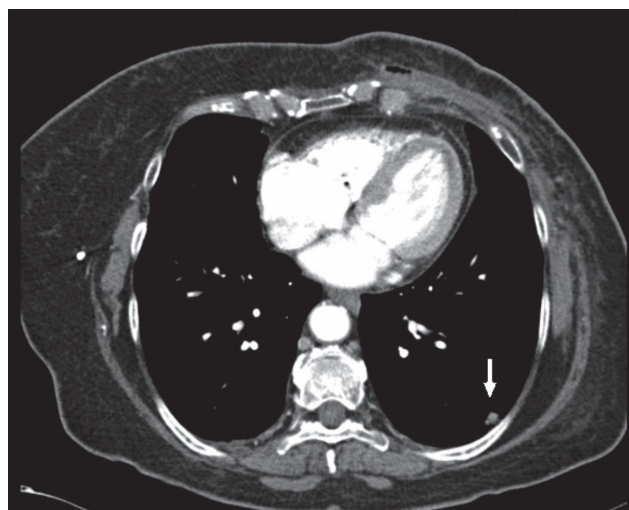


Figura 1. Tomografia computerizzata (TC) polmonare all'inizio della terapia di II linea.

corso per vertigini e cefalea intensa. La TC mostra la presenza di una lesione di 1 cm in sede cerebellare, priva di edema peri-lesionale, e di una seconda lesione puntiforme in sede frontale. Vengono anticipati gli esami di rivalutazione che documentano il peggioramento delle note lesioni epatiche e la comparsa di nuove lesioni a livello polmonare (**Figura 1**). I marcatori tumorali sono aumentati: CA15.3 152 U/ml; CEA 55 ng/ml).

Trattamento di II linea

La paziente sospende il trattamento in corso (pertuzumab + trastuzumab) ed effettua 10 sedute di radioterapia sull'encefalo per un totale di 20 Gy. Nel mese di settembre 2016 inizia una II linea di terapia con lapatinib al dosaggio di 1250 mg/die + capecitabina al dosaggio di 2000 mg/m²/die, suddivisa in due dosi somministrate a distanza di 12 ore, nei giorni 1-14 di un ciclo di 21 giorni [4]. La prima rivalutazione di malattia, dopo 3 mesi, documenta una risposta parziale a livello epatico (da 2.0, 1.4, 1.0 cm a 1.0, 0.5, 0.5 cm, rispettivamente) e polmonare e una risposta completa a livello encefalico. La risposta viene ulteriormente consolidata nelle successive rivalutazioni e mantenuta nel tempo (**Figura 2**). Il trattamento è ben tollerato con la comparsa di eritrodissesia

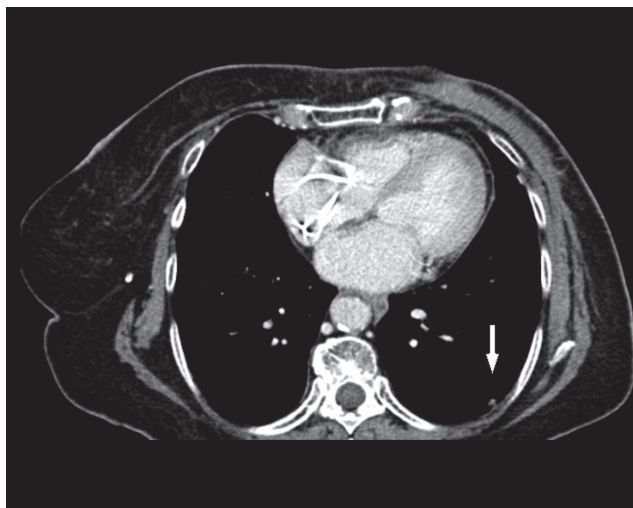


Figura 2. Tomografia computerizzata (TC) polmonare dopo la terapia di II linea.

G1/2, che tuttavia non comporta la sospensione del trattamento. Allo stato attuale la paziente è in buone condizioni generali, prosegue il trattamento sempre ben tollerato e mantiene la risposta completa encefalica e parziale a livello viscerale.

Considerazioni cliniche

Il trattamento con lapatinib, inibitore della tirosina-chinasi intracellulare di entrambi i recettori EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2), e capecitabina in II linea rappresenta una terapia standard in pazienti che sovra-esprimono HER2 (ErbB2) definiti da IHC3+ o IHC2+ con amplificazione genica o dalla sola amplificazione genica, dopo una precedente terapia con trastuzumab. Questa indicazione deriva da uno studio in cui le pazienti in progressione dopo trastuzumab erano randomizzate al trattamento con la combinazione lapatinib + capecitabina oppure con la sola capecitabina. Lo studio dimostrava un in-

cremento significativo del tempo alla progressione (TTP) ottenuto con la combinazione e solo un trend positivo in termini di sopravvivenza globale (OS), a causa dell'interruzione prematura dell'arruolamento e del successivo *crossover* [4,5].

Nel caso clinico presentato la paziente è affetta da un carcinoma mammario particolarmente aggressivo, che recidiva precocemente dopo solo 13 mesi dal termine della chemioterapia adiuvante. La terapia di I linea effettuata rappresenta lo standard attuale di trattamento in I linea metastatica [3] e porta a una stabilizzazione di malattia che dura circa 12 mesi.

La successiva ricaduta di malattia appare come particolarmente grave per il peggioramento delle lesioni metastatiche esistenti, ma soprattutto per la comparsa di nuove lesioni a livello encefalico e polmonare. Dopo il trattamento radiante sull'encefalo, sulla base dei dati in letteratura [4,5] si decide di iniziare un trattamento di II linea con lapatinib + capecitabina. Già alla prima rivalutazione si documenta un'importante risposta sia a livello encefalico (risposta completa) che a livello viscerale (risposta parziale). Considerando questi incoraggianti risultati e la quasi totale assenza di effetti collaterali, la paziente prosegue il trattamento effettuando i controlli TC ogni 3-4 mesi, che confermano la risposta di malattia. Anche i marcatori tumorali mostrano un *trend* in decrescita con il ritorno a valori normali nel giro di circa 9 mesi. Al momento della stesura di questo articolo la paziente è ancora in trattamento e in risposta dopo 13 mesi. La terapia è stata ben tollerata e l'unica tossicità degna di nota è stata l'eritrodisestesia palmo-plantare di grado 1/2, che peraltro non ha comportato l'interruzione della terapia.

Questo caso clinico conferma i dati presenti in letteratura che indicano che l'associazione lapatinib + capecitabina, somministrata in II linea, è un trattamento ben tollerato ed efficace in termini di risposte obiettive e prolungamento della sopravvivenza.

Disclosure

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

Il dott. C. Mulas dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *JCO* 2001;19:3103-10.
2. Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
3. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
4. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
5. 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;15:924-34.