

Lunga sopravvivenza di una paziente con carcinoma mammario HER2-positivo, in trattamento con lapatinib

Anna Gambaro

U.O. Oncologia, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Abstract

Si riporta il caso di una paziente affetta da carcinoma metastatico della mammella HER2-positivo, con recidiva di malattia a livello cerebrale e cerebellare, la quale ottiene un buon controllo mediante l'associazione capecitabina e lapatinib con cui è in trattamento da più di tre anni.

Situazione clinica iniziale e terapia neo-adiuvante

Nel settembre 2010 giunge alla nostra attenzione una signora di 65 anni che presenta un nodulo mammario destro di natura da determinare. La pa-

ziente riferisce in anamnesi safenectomia sinistra nel 1981, intervento chirurgico all'alluce destro nel luglio 2010, protesi parziale del ginocchio destro, ernia iatale.

L'agoaspirato del nodulo mammario e del linfonodo sovraclaveare destro, eseguito alla fine di ottobre 2010, rivela la presenza di cellule neoplastiche di carcinoma mammario, positivo ai recettori per gli estrogeni (ER) 90% e ai recettore progesteronici (PgR) 10%; HER2-positivo e FISH positiva.

All'esame obiettivo della prima visita oncologica si riscontrano adenopatie dure di circa 3 cm, in regione sovraclaveare destra.

A novembre la paziente è sottoposta a stadiazione con tomografia computerizzata (TC) di torace-addome che riscontra metastasi multiple polmonari bilaterali, lesione della mammella destra, multiple adenopatie ascellari a destra.

La scintigrafia ossea, eseguita nello stesso mese, è negativa, anche se mostra irregolarità di captazione puntiforme a livello della faccia posteriore del gran trocantere destro meritevole di controllo radiologico mirato: la radiografia del femore destro e bacino risulta oncologicamente negativa, ma sono elevati i valori del marker CA125 (128 U/ml).

Si propone pertanto una chemioterapia secondo lo

Indirizzo per la corrispondenza:

Anna Gambaro

e-mail: anna.gambaro@asst-fbf-sacco.it

Accettato: 14/12/2017 - 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/

schema FEC 100 (fluorouracile, epirubicina e ciclofosfamide) × 4 cicli, seguita da taxano + trastuzumab e, successivamente, l'ormonoterapia con inibitore dell'aromatasi.

A metà novembre inizia la chemioterapia FEC 100, che viene discretamente tollerata fino al 2° ciclo, con mucosite di grado (G)1 e neutropenia trattata con filgrastim.

Nel gennaio 2011, dopo il 3° ciclo di chemioterapia, la paziente è ricoverata presso la divisione di Malattie Infettive II per neutropenia febbrile; presenta iperpiressia (temperatura ascellare = 39 °C) con brividi, tosse secca e dispnea progressiva (nonostante la terapia antibiotica con levofloxacina e l'assenza di focolai flogistici all'Rx torace).

Gli esami ematochimici durante il ricovero evidenziano valori di proteina G reattiva (PCR) elevati (136 mg/L).

L'esame radiologico del torace non rivela addensamenti flogistici; persistono le lesioni secondarie, e si evidenziano congestione vascolare e ingrandimento del ventricolo sinistro già noto e stabile rispetto ai confronti precedenti.

Il referto del controllo radiologico successivo riferisce massiva compromissione della diafania parenchimale per comparsa di conclamata condizione di sovraccarico del piccolo circolo con imbibizione interstizio-alveolare diffusa bilateralmente.

Le TC di encefalo e addome completo con mezzo di contrasto del febbraio 2011 sono oncologicamente negative, mentre a livello del torace si evidenzia una minore espansione in ambiti respiratori, e comparsa di fatti sub-atelectasici in sede declive e di estesi territori bilaterali di iperdensità polmonare "a vetro smerigliato", compatibile con imbibizione alveolare su base congestizia *versus* infiammatoria alveo-litica *versus* post-chemioterapica con scarsa riconoscibilità delle lesioni nodulari sostitutive disseminate, precedentemente descritte.

Si riporta anche una riduzione dell'adenopatia nella loggia di Barety.

L'ecocardiogramma e colordoppler mostrano una frazione di eiezione > 60%. Si imposta pertanto ossigenoterapia con occhialini, terapia antibiotica ad

ampio spettro, di supporto con fattori di crescita e diuretica che ottiene un miglioramento degli indici di flogosi e della sintomatologia respiratoria.

A metà febbraio si posiziona un *port a cath* per irreperibilità venosa e si richiede inoltre la rivalutazione chirurgica ai fini di un eventuale intervento sul tumore mammario primitivo dopo trattamento neo-adjuvante con FEC per 4 cicli.

La paziente esegue mammografia ed ecografia mammaria, che evidenziavano una netta regressione della formazione nodulare localizzata al quadrante supero-esterno di destra (diametro 18 × 9 mm *vs* 25 × 16 mm) senza più apprezzabili adenopatie. Gli esami ematochimici mostrano una buona crasi ematica, CA125 di 38 U/ml e CA15.3 pari a 92 U/ml.

La comparsa alla digito-pressione di algie a livello dell'emicostato destro dorsalmente inducono a eseguire un Rx che risulta però negativo.

Nella seconda metà di marzo 2011 la paziente subisce una quadrantectomia destra con svuotamento del cavo ascellare omolaterale (ypT1c, N2, PgR 30%, ER 100%, HER2 3+, Ki-67 10%). Nell'aprile 2011 inizia una chemioterapia con docetaxel + trastuzumab ogni 21 giorni.

Dopo 2 cicli, accompagnati da un'importante reazione allergica post-docetaxel, si decide di modificare la terapia secondo lo schema vinorelbina + trastuzumab giorni 1, 8-21.

Dopo 6 cicli di vinorelbina + trastuzumab da luglio 2011 prosegue con trastuzumab e anastrozolo.

La TC total body eseguita a dicembre 2012 è negativa per ripresa di malattia. A marzo 2013, dopo il 30° ciclo di trastuzumab e anastrozolo e il referto negativo di TC/PET, si sospende trastuzumab e si prosegue con il solo anastrozolo.

Ricaduta

La paziente è asintomatica fino al 2014, quando esegue una risonanza magnetica (RM) encefalica che evidenzia la ripresa della malattia a livello cerebrale e cerebellare (**Figura 1**).

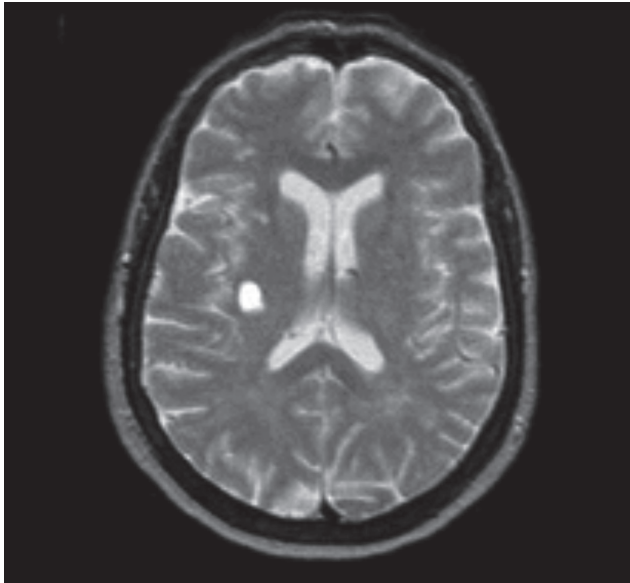


Figura 1. Risonanza magnetica (RM) cerebrale (aprile 2014).

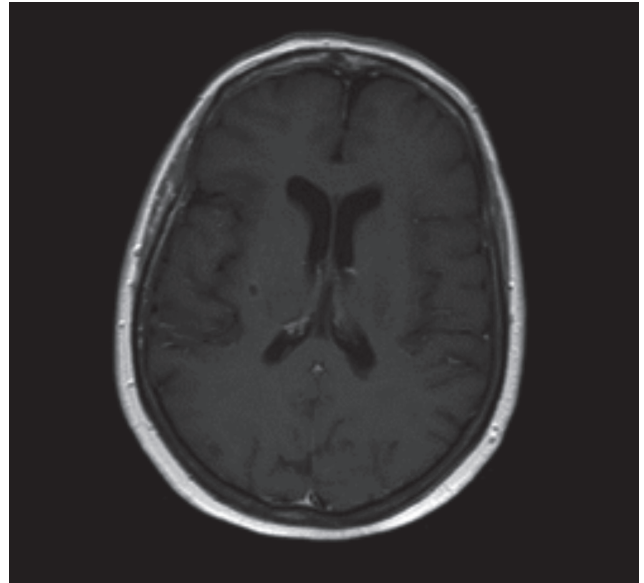


Figura 2. Risonanza magnetica (RM) cerebrale (ottobre 2014).

Approccio terapeutico alla malattia avanzata

Si propone quindi radiochirurgia con gamma knife, eseguita nel maggio 2014. Nello stesso mese inizia il trattamento con capecitabina 500 mg, 2 volte/die per 14 giorni, seguito da 1 settimana di pausa e lapatinib 1250 mg in continuum.

Nell'ottobre 2014 la rivalutazione della malattia mediante TC torace e addome è negativa. La RM cerebrale mostra una risposta parziale di malattia con la riduzione della lesione nel nucleo capsulare destro, una risposta parziale a livello cerebellare destro e stabilità di malattia in sede parietale destra (**Figura 2**).

Nel dicembre 2015 la RM dell'encefalo rivela la progressione volumetrica della lesione capsulare destra edemigena, mentre la TC di torace-addome di rivalutazione è ancora negativa. Si propone quindi una nuova radiochirurgia con gamma knife, effettuata nel maggio 2016. La rivalutazione della malattia encefalica mediante RM nell'agosto 2016 mostra una lieve progressione di malattia (**Figura 3**), mentre permane negativa la TC di torace-addome. Si decide pertanto di proseguire lapatinib 1250 mg/die e capecitabina 500 mg/die in continuo.

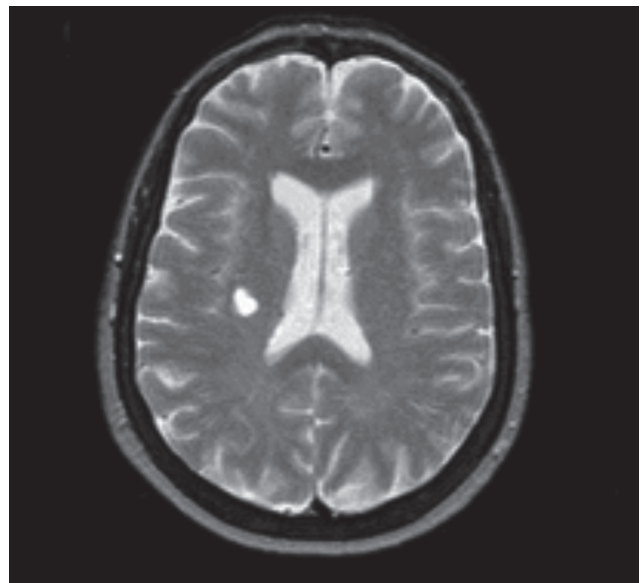


Figura 3. Risonanza magnetica (RM) cerebrale (agosto 2016).

La TC di torace-addome eseguita nel giugno 2017 indica la presenza di adenopatie reattive a livello del collo e asimmetria della tiroide, mentre la RM encefalica con mezzo di contrasto evidenzia una risposta parziale di malattia (**Figura 4**). La paziente esegue un'ecografia tiroidea che rileva un nodulo a sinistra;

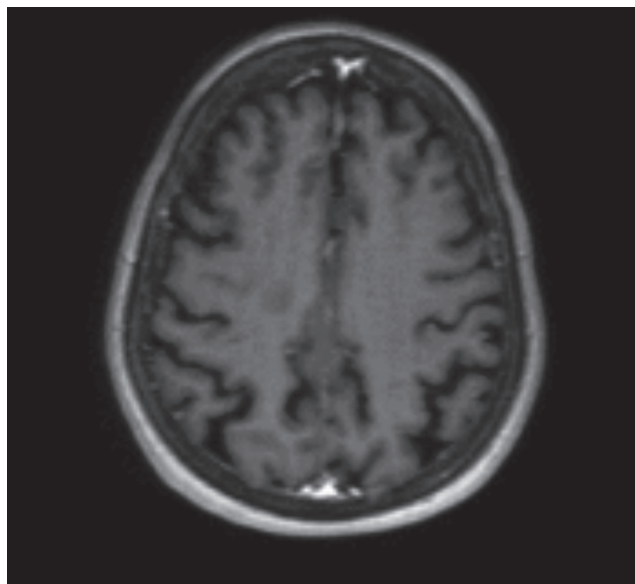


Figura 4. Risonanza magnetica (RM) cerebrale (giugno 2017).

Disclosure

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

La dott.ssa A. Gambaro dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-48.
2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shark S, et al. Use of chemotherapy

l'agobiopsia del nodulo nell'agosto 2017 depone per nodulo iperplastico (TIR 2); i valori di TSH sono pressoché normali 4,4 mU/L (valore normale < 4,2 mU/L).

La paziente prosegue attualmente la terapia con lapatinib e capecitabina senza accusare importanti tossicità ed effettuando controlli mediante RM dell'encefalo ogni 4 mesi e TC total body ogni 6 mesi.

Considerazioni cliniche

L'approccio terapeutico di questa paziente ha seguito le indicazioni per la malattia metastatica HER2-positiva emerse in questi ultimi anni [1-5] ottenendo un buon controllo con l'associazione capecitabina + lapatinib.

plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.

3. Sabnis G, Schavowitz A, Goloubeva O, et al. Trastuzumab reverses Letrozole resistance and amplifies the sensitivity of breast cancer cell to estrogen. *Cancer Res* 2009;69:1416-28.
4. 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: update efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533-43.
5. 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.