

Paziente con carcinoma mammario oligometastatico HER2-positivo, lungosopravvivenza in trattamento con lapatinib/capecitabina dopo resezione e termoablazione polmonare

Gennaro Gadaleta-Caldarola

U.O.C. Oncologia, P.O. "Mons. R. Dimiccoli" Barletta (BT), ASL BT

Abstract

In una paziente HER2-positiva in post-menopausa, con metastasi polmonare e linfonodali mediastiniche, il trattamento di mantenimento con lapatinib + capecitabina, dopo resezione e successiva termoablazione polmonare, ha consentito una lunga sopravvivenza con una buona qualità di vita grazie a una modulazione del dosaggio in funzione della tossicità. A oggi la paziente è ancora libera da malattia dopo circa tre anni di trattamento con questa combinazione farmacologica.

Indirizzo per la corrispondenza:

Gennaro Gadaleta-Caldarola
e-mail: gergad@libero.it

Accettato: 23/11/2017 - 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/

Situazione clinica iniziale

Alla diagnosi, la paziente ha 52 anni; l'anamnesi riporta ipertensione arteriosa, tre gravidanze di cui due a termine e nessuna familiarità per neoplasia. Nel 2010, in seguito alla diagnosi di carcinoma mammario sinistro, viene sottoposta a quadrantectomia sinistra. L'esame istologico rileva carcinoma duttale infiltrante, grado (G) 3, pT1c,N0, recettore per gli estrogeni (ER) 0%, recettori progesteronici (PgR) 0%, Ki-67 35%, HER2 score 1+, FISH non amplificata. Essendo negative le indagini strumentali di stadiazione, la paziente esegue chemioterapia adiuvante secondo il protocollo epirubicina e ciclofosfamide per 4 cicli seguita da radioterapia sulla mammella residua.

Ricaduta

Il follow-up è negativo fino a gennaio 2012, quando una tomografia computerizzata (TC) evidenzia

un nodulo polmonare di 12 mm con lieve contrast enhancement a livello del lobo inferiore sinistro e la tomografia a emissione di positroni (PET) una moderata ipercaptazione (SUV max 3,59) in corrispondenza della lesione polmonare del lobo inferiore sinistro compatibile con lesione ripetitiva.

Approccio terapeutico alla malattia metastatica

Linee precedenti

Nel febbraio 2012, ai fini di una caratterizzazione biologica della malattia ma anche di un trattamento mirato e considerata la presenza di un'unica localizzazione secondaria, la paziente viene sottoposta a *wedge resection* dello stesso lobo per toracotomia postero-laterale *muscle sparing*. L'esame istologico riporta metastasi polmonare di carcinoma G3, ad architettura solida e adenomorfa con fenomeni di necrosi nel contesto, compatibile con l'origine mammaria della neoplasia: ER 0%, PgR 0%, HER2 score 2+, FISH amplificata.

Dopo l'intervento, essendo negative le indagini di stadiazione, inizia un trattamento con docetaxel + trastuzumab di cui esegue 4 cicli seguiti da ulteriori 14 cicli di trastuzumab.

Evoluzione e progressione della malattia

Nel novembre 2013 la TC documenta una progressione polmonare e linfonodale mediastinica per cui la paziente inizia il trattamento con vinorelbina 30 mg/m² giorni 1,8 + trastuzumab 8 mg/kg dose di carico, quindi 6 mg/m² giorno 1 ogni 21 giorni, sospeso dopo 3 cicli per neurotossicità G3 e prosecuzione del solo trastuzumab. Nel maggio 2014, viene sottoposta a termoablazione del nodulo nel lobo polmonare sinistro. Nel luglio 2014 una TC evidenzia linfonodi aumentati di volume (> 1 cm) in corrispondenza della finestra aorto-polmonare, della loggia di Baretty e dell'ilo di sinistra (**Figura 1**), confermati a una PET dall'ipercaptazione a livello della finestra aorto-polmonare (SUV max 4,7) e da minore gradiente di captazione (SUV max 3,3) a livello delle altre sedi (**Figura 2 A, C, E**).



Figura 1. Linfadenomegalie mediastiniche alla TC di luglio 2014.

Terapia di III linea

Sulla base della progressione linfonodale mediastinica e delle evidenze disponibili al momento, nel mese di luglio 2014 inizia un trattamento con lapatinib 1250 mg/die senza interruzioni + capecitabina 1000 mg/m² × 2/die per 14 giorni seguiti da 7 giorni di riposo ogni 21 giorni.

Una TC eseguita a febbraio 2015 evidenzia una remissione parziale a livello linfonodale mediastinico (**Figura 3**) per cui la paziente prosegue il trattamento con la combinazione lapatinib/capecitabina. Nel mese di luglio dello stesso anno la paziente presenta eritrodissiestesia palmo-plantare G3 per cui, dopo un periodo di sospensione, il dosaggio di capecitabina viene ridotto al 75%. Dopo circa due mesi la stessa tossicità si ripresenta di grado inferiore (G2) per cui si decide di sospendere temporaneamente lapatinib, che dopo circa tre settimane viene ripreso a 1000 mg/die. La paziente prosegue il trattamento con le riduzioni di dosaggio riportate. Le valutazioni periodiche della funzionalità cardiaca non mostrano riduzione della frazione d'eiezione.

Nel febbraio 2016 una PET evidenzia una remissione completa (**Figura 2 B, D, F**) e la paziente continua a mantenere una buona qualità di vita con *performan-*

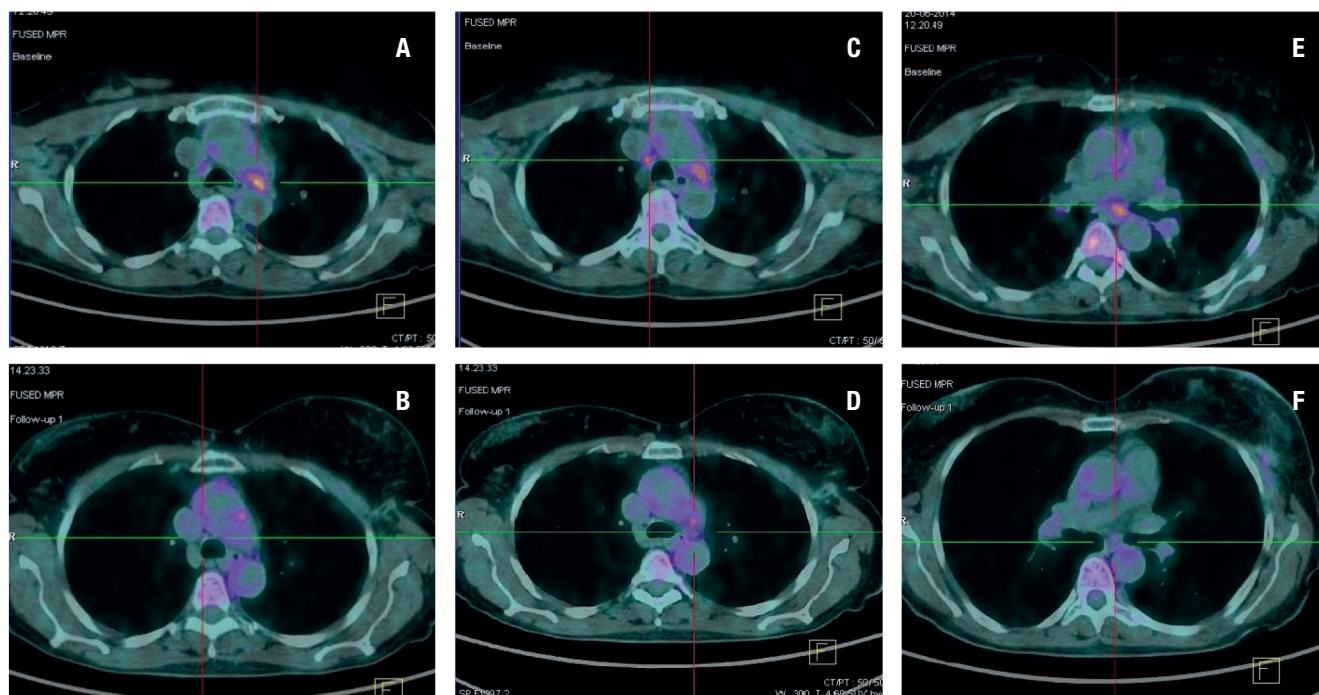


Figura 2. Presenza di linfadenomegalie mediastiniche (A, C, E) alla PET di luglio 2014, prima dell'inizio del trattamento con lapatinib + capecitabina, e assenza delle linfadenomegalie mediastiniche (B, D, F) alla PET di febbraio 2016.

ce status (PS) = 0, secondo il *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). La PET ripetuta a febbraio 2017 e la TC eseguita a settembre 2017 confermano

la remissione completa della malattia dopo oltre tre anni di terapia con lapatinib.

Considerazioni cliniche

Nell'esperienza clinica riportata, la paziente risulta ancora libera da malattia dopo oltre tre anni di trattamento con l'associazione lapatinib/capecitabina. Questo risultato supera il *time to progression* (TTP) di 8,4 mesi indicato nello studio registrativo [1,2]. La tossicità riportata dopo il primo anno di trattamento è stata gestita riducendo il dosaggio di capecitabina al 75% e di lapatinib all'80% [3,4], che ha consentito la prosecuzione del trattamento per oltre due anni con una buona qualità di vita. Il trattamento, inoltre, ha permesso alla paziente di curarsi quasi completamente a domicilio con accessi ospedalieri limitati ai controlli ambulatoriali.

La trasformazione della malattia HER2-negativa (2010: tumore primitivo) in malattia HER2-positiva (2012:

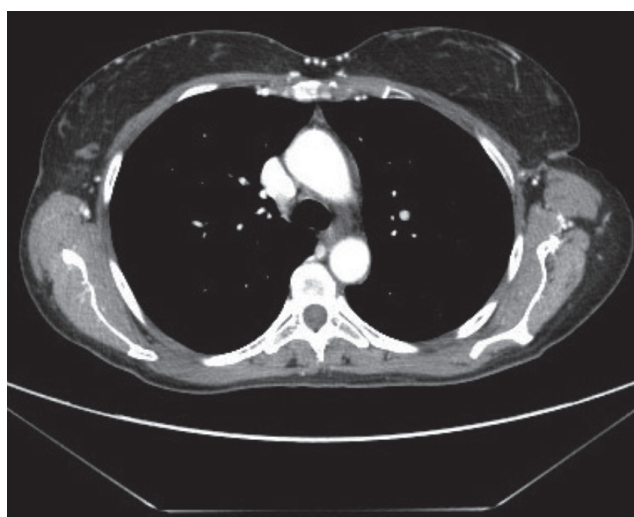


Figura 3. Remissione parziale delle linfadenomegalie mediastiniche alla TC di febbraio 2015.

metastasi polmonare) potrebbe essere l'espressione di un'eterogeneità tumorale temporale (modifica delle caratteristiche biologiche nel tempo) oppure spaziale (caratteristiche biologiche diverse tra tumore primitivo e metastasi). La presenza di HER2 ha consentito la buona risposta al trattamento con lapatinib. L'integrazione dell'associazione lapatinib/capecitabina, con i trattamenti loco-regionali a livello pol-

monare (che possono essere utilizzati nella malattia oligometastatica) [5-7] ha avuto sicuramente un ruolo in questo lungo TTP, anche se va sottolineato come la malattia linfonodale mediastinica sia stata controllata solo mediante terapia medica. I risultati non risentono neanche del doppio blocco anti-HER2 in I linea, data l'assenza di pertuzumab nella strategia terapeutica.

Disclosure

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

Il dott. G. Gadaleta-Caldarola dichiara 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;355:2733-43.
2. 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: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533-43.
3. Tyverb®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/.../anx_135381_it.pdf
4. Xeloda®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR.../WC500058151.pdf
5. Linee Guida AIOM 2017. Neoplasie della mammella. Disponibile sul sito: www.aiom.it
6. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017;28:16-33.
7. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Nat Cancer Inst* 2010;102:456-63.