

Risposta alla combinazione lapatinib-capecitabina in giovane paziente con recidiva di carcinoma della mammella HER2-positivo refrattario a due linee di terapia con anti-HER2

Clementina Savastano, Fortuna Lombardi

UOD DH Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

Abstract

Il carcinoma mammario HER2-positivo è una forma tumorale aggressiva che colpisce circa una donna su cinque tra quelle con neoplasia della mammella. Studi clinici hanno dimostrato che i tumori HER2-positivi presentano caratteristiche differenti dagli altri tumori mammari: una progressione più rapida della malattia, un'età di insorgenza più precoce (sono colpite in larga misura anche le donne in età fertile tra i 30 e i 45 anni), una diversa risposta ai trattamenti che-

mioterapici e, in generale, una prognosi sfavorevole. I carcinomi mammari con iperespressione della proteina HER2 possono beneficiare di trattamenti bersaglio di ultima generazione (anticorpi monoclonali e inibitori della tirosin-chinasi anti-HER2). Non tutti i tumori HER2-positivi tuttavia rispondono alle terapie, e una parte dei responder possono in seguito divenire resistenti.

Riportiamo il caso di una giovane donna con carcinoma mammario HER2-positivo che ha presentato resistenza alle prime due linee di trattamento con farmaci anti-HER2 (trastuzumab-pertuzumab e TDM1) e una sensibilità alla combinazione lapatinib-capecitabina in III linea.

Situazione clinica iniziale e terapia adiuvante

Una giovane donna di 28 anni, nel maggio 2014, viene sottoposta a quadrantectomia supero-esterna

Indirizzo per la corrispondenza:

Clementina Savastano
e-mail: savastano.clementina@tiscali.it

Accettato: 30/06/18 - Pubblicato online: 12/10/18

© 2018 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/

destra e dissezione dei linfonodi ascellari omolaterali, con evidenza all'esame istologico di carcinoma duttale invasivo pT2 N1a (2/23), G3, ER 0%, PgR 0%, HER2 +++, Ki67 55%.

In considerazione dello stadio clinico, delle caratteristiche biologiche della neoplasia e della stadiazione, la paziente a giugno 2014 è sottoposta a trattamento chemioterapico adiuvante con epirubicina/ciclofosfamide per 4 cicli, seguito da taxolo per 12 settimane e trastuzumab trisettimanale fino a dicembre 2015. Al termine della chemioterapia riceve un trattamento radioterapico complementare sulla mammella residua.

Al termine della terapia adiuvante la paziente è avviata al follow-up clinico e strumentale.

Ricaduta

Nel giugno 2016, la paziente lamenta tosse stizzosa e pertanto esegue una tomografia computerizzata (TC) toracica che rileva la presenza in entrambi i polmoni di numerose immagini nodulari non superiori a 1 cm di diametro, sospette per secondarismi (**Figura 1**). La tomografia a emissioni di positroni (PET) documenta un'ipercaptazione del radiocomposto a livello delle lesioni evidenziate alla TC.

Approccio terapeutico alla malattia metastatica

In considerazione dei promettenti risultati degli studi clinici [1], si decide di avviare il trattamento chemioterapico di I linea con docetaxel 75 mg/m², trastuzumab 8 mg/kg e pertuzumab 840 mg. Dopo 3 cicli, la prima rivalutazione evidenzia progressione di malattia con incremento dimensionale delle lesioni polmonari e peggioramento della sintomatologia.

La paziente inizia pertanto una terapia di II linea con trastuzumab emtansine (TDM1) 3,6 mg/kg [2,3]. Dopo il 3° ciclo presenta episodi di cefalea, e a una nuova TC di rivalutazione si riscontra progressione di malattia a livello cerebrale. La risonanza magnetica (RM) cerebrale conferma la presenza di lesione in sede parietale destra con discreto edema perilesionale (**Figura 2**) per cui si decide di sottoporre la paziente a trattamento stereotassico della lesione encefalica (21 Gy in unica frazione).

Trattamento di III linea

Al termine della radioterapia encefalica, a dicembre 2016 si avvia un trattamento di III linea con lapatinib 1250 mg/die associato a capecitabina 2000 mg/m²

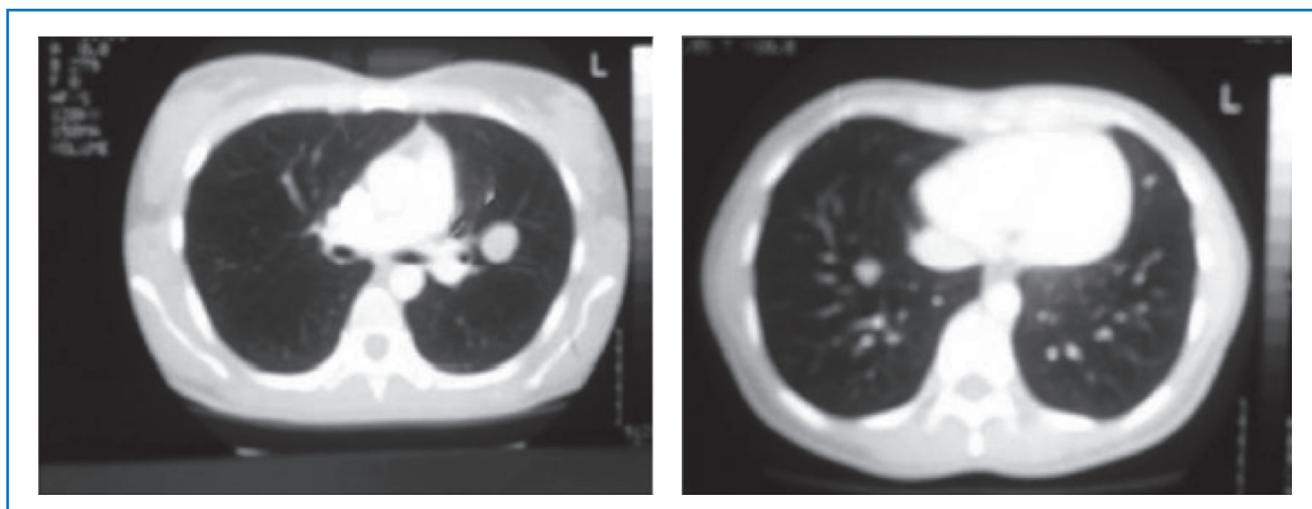


Figura 1. La tomografia computerizzata (TC) toracica, effettuata nel giugno 2016, evidenzia la presenza in entrambi i polmoni di numerose immagini nodulari non superiori a 1 cm di diametro, sospette per secondarismi.

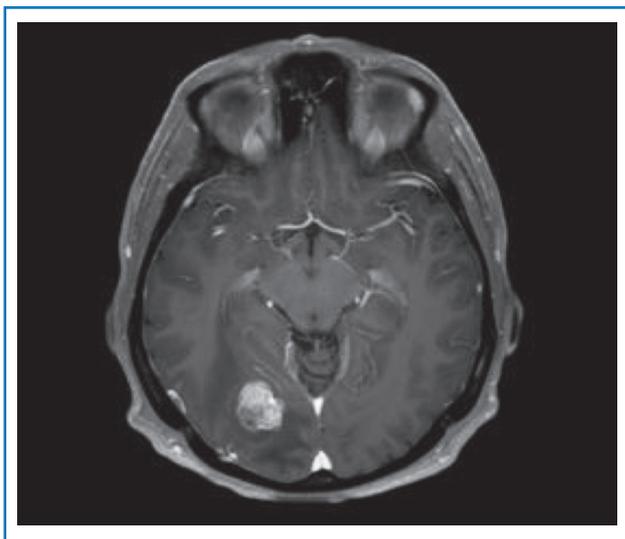


Figura 2. La risonanza magnetica (RM) conferma la progressione di malattia a livello cerebrale, evidenziando una lesione in sede parietale destra con discreto edema perilesionale.

per 14 giorni consecutivi [4]. Al termine del 2° ciclo, la paziente mostra un miglioramento della sintomatologia respiratoria, in particolare una riduzione della tosse, e nessun effetto collaterale. A tre mesi dall'inizio della terapia con lapatinib-capecitabina una rivalutazione radiologica mostra stazionarietà di malattia. A sei mesi dall'inizio della terapia si evidenzia una risposta parziale a livello polmonare e nessuna nuova lesione cerebrale. Dopo altri 3 cicli di terapia, la RM cerebrale conferma l'assenza di lesioni cerebrali e un'ulteriore riduzione delle lesioni polmonari, pertanto, in considerazione della concomitante comparsa di *hand-foot syndrome* che risulta invalidante per la giovane paziente con compromissione della qualità di vita, si decide di sospendere la somministrazione di capecitabina e di continuare il trattamento con lapatinib.

Attualmente la paziente è in trattamento da 16 mesi con lapatinib e l'ultima rivalutazione radiologica evidenzia la riduzione numerica e dimensionale delle formazioni nodulari polmonari (la maggiore localizzata nel segmento anteriore del lobo polmonare superiore di sinistra) [Figura 3]. Non vi è inoltre alcuna ripresa di malattia a livello cerebrale e la paziente è asintomatica, con un valore di Performance status

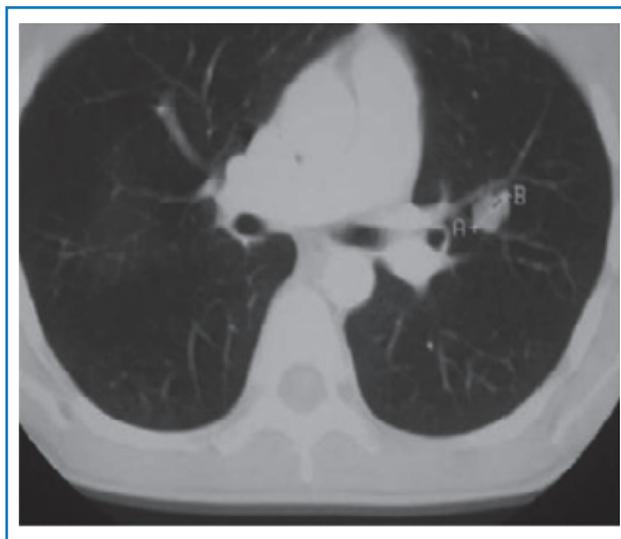


Figura 3. La tomografia computerizzata (TC) effettuata nell'aprile 2018 evidenzia la riduzione numerica e dimensionale delle formazioni nodulari polmonari.

ECOG pari a 0, che le ha permesso di concludere gli studi e di iniziare l'attività professionale.

Considerazioni cliniche

Una certa percentuale di tumori al seno, stimata tra il 20 e il 30%, presenta una sovraespressione della proteina ErbB2 o un'amplificazione del gene ErbB2 (HER2). Rispetto ad altre neoplasie a carico della mammella, questa forma risulta essere più aggressiva, con un'elevata probabilità di metastasi e di recidiva, maggiore resistenza alle terapie ormonali e prognosi di sopravvivenza più sfavorevole [5]. In passato questi tumori rappresentavano una delle forme più aggressive di malattia. Oggi, grazie alla presenza di farmaci che interferiscono specificamente bloccando il recettore HER2 (farmaci anti-HER2) e sono utilizzati sia nelle forme iniziali non metastatiche sia nelle forme metastatiche, è cambiato radicalmente il decorso clinico. Nelle forme metastatiche, questi farmaci anti-HER2, associati alla chemioterapia o all'ormonoterapia (nei casi in cui siano espressi i recettori ormonali), hanno determinato un miglioramento della sopravvivenza. Tuttavia non tutte le pazienti rispon-

dono a questi trattamenti e, comunque, è possibile lo sviluppo di resistenza, come dimostra anche questo caso clinico. La paziente, infatti, non trae beneficio dalle prime due linee terapeutiche, mentre presenta una buona e duratura risposta al trattamento con lapatinib.

In questo caso clinico è plausibile che lo sviluppo di resistenza sia stato indotto dalle prime due linee di terapia, tra cui il trattamento prolungato con doppio blocco da anticorpi. Infatti, gli anticorpi monoclonali trastuzumab e pertuzumab e l'anticorpo coniugato TDM1 legano tutti la porzione extracellulare della proteina HER2, anche se in diversi siti di legame nel caso di pertuzumab. Ciò può aver provocato la mancanza di recettori HER2 sulla superficie delle cellule tumorali a seguito dell'internalizzazione anticorpo-mediata con conseguente endocitosi oppure a

causa di un aumentato *shedding* proteolitico del dominio extracellulare, che si traduce nella formazione della forma troncata e attiva p95HER2 [6].

Lapatinib invece, inibisce la trasduzione del segnale all'interno delle cellule neoplastiche, non solo di HER2 ma anche di EGFR, il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGF), bloccando quindi più a valle tutta questa serie di reazioni biochimiche fondamentali nel processo di crescita cellulare [5].

La sensibilità al trattamento con lapatinib potrebbe quindi essere spiegata dal differente meccanismo d'azione rispetto agli altri farmaci utilizzati per inibire l'attività di HER2, oltre che dalla sua attività diretta anche contro EGFR. Lapatinib ha infatti consentito di superare la resistenza della neoplasia e di continuare la terapia permettendo una buona qualità di vita alla paziente.

Disclosure

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

Le dott.sse C. Savastano e F. Lombardi dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:461-71.
2. Sanna G, Petralia G, Cossu Rocca M, et al. Long survival in a

patient with brain metastases from breast cancer. *Clin Med Oncol.* 2008;2:103-8.

3. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:1783-91.
4. Cameron D. Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive advanced breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007;5:456-8.
5. Scaltriti M, Verma C, Guzman M, et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. *Oncogene.* 2009;28:803-14.
6. Arribas J, Baselga J, Pedersen K, Parra-Palau JL. p95HER2 and breast cancer. *Cancer Res.* 2011 Mar 1;71(5):1515-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3795. Epub 2011 Feb 22.