

# Controllo sistemico e risposta encefalica con lapatinib più capecitabina in II linea di terapia nel carcinoma mammario HER2-positivo, metastatico

Raffaele Ardito, Fiorella Restaino Marino

IRCCS CROB, Rionero in Vulture (Potenza)

## Abstract

Nelle pazienti affette da carcinoma mammario, la sovraespressione dell'oncoproteina HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) è una delle caratteristiche biologiche di malattia che determinano la scelta del trattamento sistemico appropriato. Si riporta il caso clinico di una donna di 41 anni, con ripresa di carcinoma mammario HER2-positivo a livello cerebrale e polmonare. La paziente era stata sottoposta a trattamento di I linea con approccio multimodale comprendente pertuzumab, trastuzumab e docetaxel e trattamento radiante panencefa-

lico con buona risposta e sopravvivenza libera da progressione di circa 16 mesi. Successivamente, in seguito a nuova progressione encefalica di malattia, la paziente è stata trattata in II linea con la combinazione lapatinib + capecitabina che ha indotto un'ulteriore risposta encefalica e un controllo di malattia per altri 20 mesi.

## Situazione clinica iniziale e terapia adiuvante

il caso riguarda di una donna di 41 anni con anamnesi familiare negativa per neoplasia mammaria e anamnesi patologica remota di ipotiroidismo iatrogeno in trattamento con levotiroxina sodica.

Nel dicembre 2011 la paziente, in seguito al riscontro di una tumefazione nella mammella destra, si sottopone a ecografia mammaria e mammografia che rilevano un'eteroplasia all'incrocio dei quadranti esterni di circa 3 × 2 cm e un linfonodo in regione ascellare omolaterale di forma tondeggiante, a ecostruttura ipoecogena e privo di ilo, di circa 1,8 cm di diametro.

### Indirizzo per la corrispondenza:

Raffaele Ardito

e-mail: raffaeleardito@hotmail.com

Accettato: 15/05/2018 – Pubblicato online: 13/09/2018

© 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/](http://www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/)

Si esegue pertanto una biopsia con ago tranciante della lesione mammaria (tru-cut), il cui esame istologico evidenzia un “carcinoma duttale infiltrante NAS (non altrimenti specificato) G3 con recettori estrogenici (ER) e progestinici (PgR) negativi, indice di proliferazione Ki67 35% e HER2 3+”. Gli esami di stadiazione radiologica del torace, l’ecografia epatica e la scintigrafia ossea total body non rivelano localizzazioni metastatiche di malattia.

La paziente si sottopone nel gennaio 2012 a quadrantectomia destra e dissezione ascellare omolaterale. L’esame istologico conferma il “carcinoma duttale infiltrante G3 di 3,2 cm di diametro, ER e PgR negativi, Ki67 38% e HER2 3+, 1 linfonodo metastatico sui 22 repertati: pT2 N1a M0 – stadio IIB”. In considerazione dello stadio patologico e delle caratteristiche biologiche di malattia è avviata al trattamento antitumorale adiuvante comprendente 4 cicli secondo lo schema EC (epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> + ciclofosfamide 600 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni) seguiti da 4 cicli di paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> giorni 1, 8, 15 ogni 28) associati a trastuzumab settimanale (4 mg/kg come dose iniziale di carico e successivamente 2 mg/kg) e trastuzumab trisettimanale (6 mg/kg) a completamento di un anno di trattamento (13 somministrazioni terminate nel mese di giugno 2013). Da ottobre a novembre 2012 la paziente esegue radioterapia complementare sulla mammella residua (dose totale erogata 50 Gy + 10 Gy *boost*).

## Ricaduta

La paziente non riferisce disturbi di rilievo fino a novembre 2014, quando, per la comparsa di cefalea ingravescente associata a vertigini, anticipa la visita di follow-up oncologico precedentemente programmata. A seguito della visita si richiede una tomografia computerizzata (TC) total body con mezzo di contrasto (mdc) che rileva plurime formazioni micronodulari polmonari bilaterali e numerose lesioni ripetitive intra-assiali sovratentoriali (la maggiore di 10 × 7 × 12 mm in regione parietale sottocorticale sinistra) e sotto-

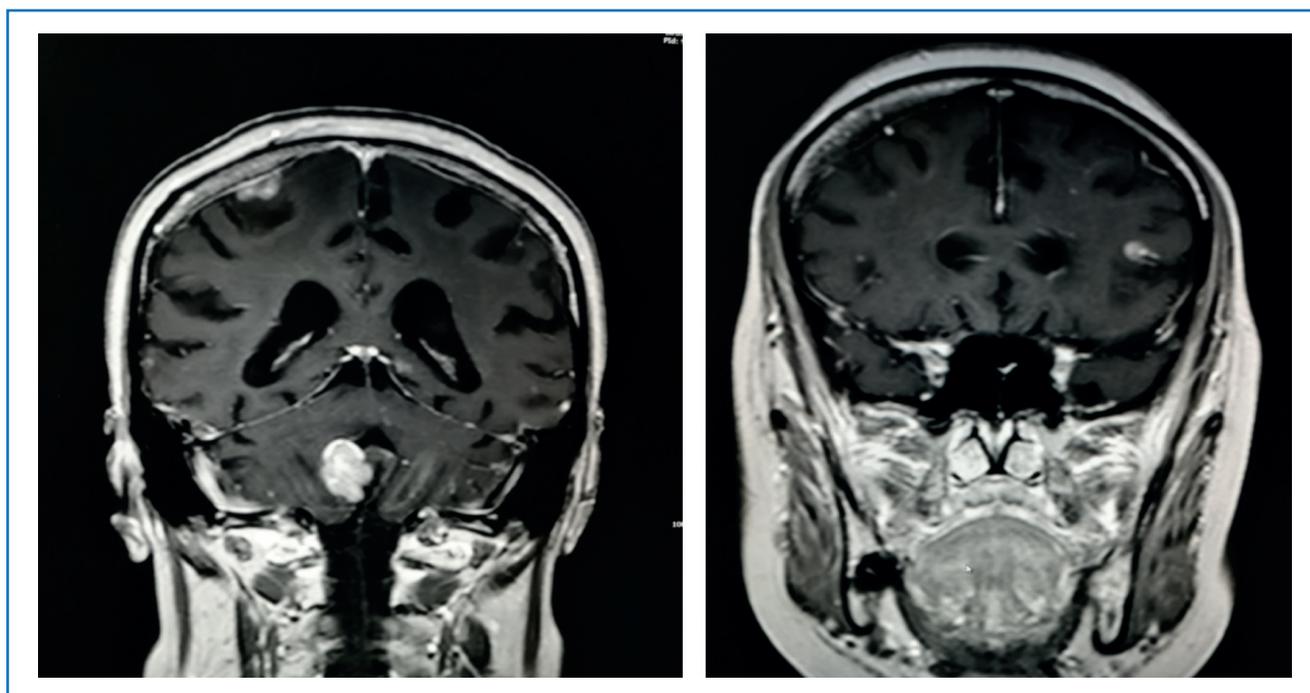
tentoriali, assenti al precedente esame omologo del novembre 2013. La risonanza magnetica (RM) dell’encefalo e tronco encefalico con mdc conferma le lesioni evidenziando anche un discreto edema perilesionale in corrispondenza delle più grandi. La scintigrafia ossea non mostra localizzazioni metastatiche a livello scheletrico. I marcatori tumorali CEA e Ca15.3 sono nella norma.

## Approccio terapeutico alla malattia metastatica

Nel dicembre 2014, al fine di stabilizzare le lesioni metastatiche encefaliche, si decide di iniziare un trattamento radiante sull’encefalo in toto (dose totale erogata 20 Gy in 5 frazioni), seguito da terapia sistemica con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni), pertuzumab (840 mg alla 1<sup>a</sup> somministrazione e poi 420 mg nelle successive somministrazioni ogni 21 giorni) e trastuzumab (8 mg/kg come dose di carico seguita da 6 mg/kg ogni 21 giorni). Si completano 6 cicli a cui seguono 16 cicli di mantenimento con pertuzumab e trastuzumab, l’ultimo somministrato nel mese di aprile 2016. Il trattamento è ben tollerato, fatta eccezione per episodi di diarrea di grado (G)1 che si verificano con docetaxel. La TC total body di marzo 2015 in corso di trattamento mostra una stabilità di malattia a livello polmonare, mentre la RM encefalo con mdc evidenzia la “riduzione dimensionale di tutte le numerose lesioni ripetitive encefaliche associata a riduzione della quota edemigena perilesionale”. I successivi esami strumentali, a cadenza quadrimestrale, indicano stabilità di malattia. Ad aprile 2016, il controllo con RM dell’encefalo con mdc riscontra “aumento numerico e dimensionale delle numerose lesioni ripetitive intra-assiali sovratentoriali, di dimensioni variabili da alcuni millimetri fino a un massimo di 13 × 11 mm in sede occipitale superiore sinistra, e sottotentoriali, quella target in sede paravermiana destra di 24 × 19 mm con significativo edema perilesionale. Stabile la diffusa alterazione del segnale della sostanza bianca peri-ventricolare sovratentoriale bilaterale e delle strutture tronco-en-

cefaliche e cerebellari da riferire a fenomeni gliotico-distrofici post-attinici” (**Figura 1**). La TC total body con mdc evidenzia progressione di malattia con aumento dimensionale delle numerose lesioni polmonari (la maggiore di 1,6 cm a livello del lobo medio) e la comparsa di linfadenopatie mediastiniche di 2 cm al massimo. La paziente si presenta in mediocri condizioni generali con un performance status (ECOG) pari a 2 e riferisce reiterati episodi di cefalea, disturbi dell’attenzione, astenia di grado elevato, dispnea per sforzi di lieve entità e ricomparsa della sintomatologia vertiginosa che le impedisce lo svolgimento

autonomo delle comuni attività quotidiane. Dopo un consulto con i colleghi radioterapisti, che escludono un trattamento radiante stereotassico per il numero elevato di lesioni encefaliche, nel maggio 2016 si decide per un trattamento di II linea con l’associazione lapatinib (1250 mg/die) + capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> 2 volte/die, per 14 giorni ogni 21). Il trattamento appare discretamente tollerato, eccetto per la comparsa di diarrea persistente durante il primo ciclo risoltasi con la riduzione di capecitabina a 825 mg/m<sup>2</sup> 2 volte/die, per 14 giorni ogni 21. Dopo il secondo ciclo di trattamento la paziente riporta un netto miglioramen-

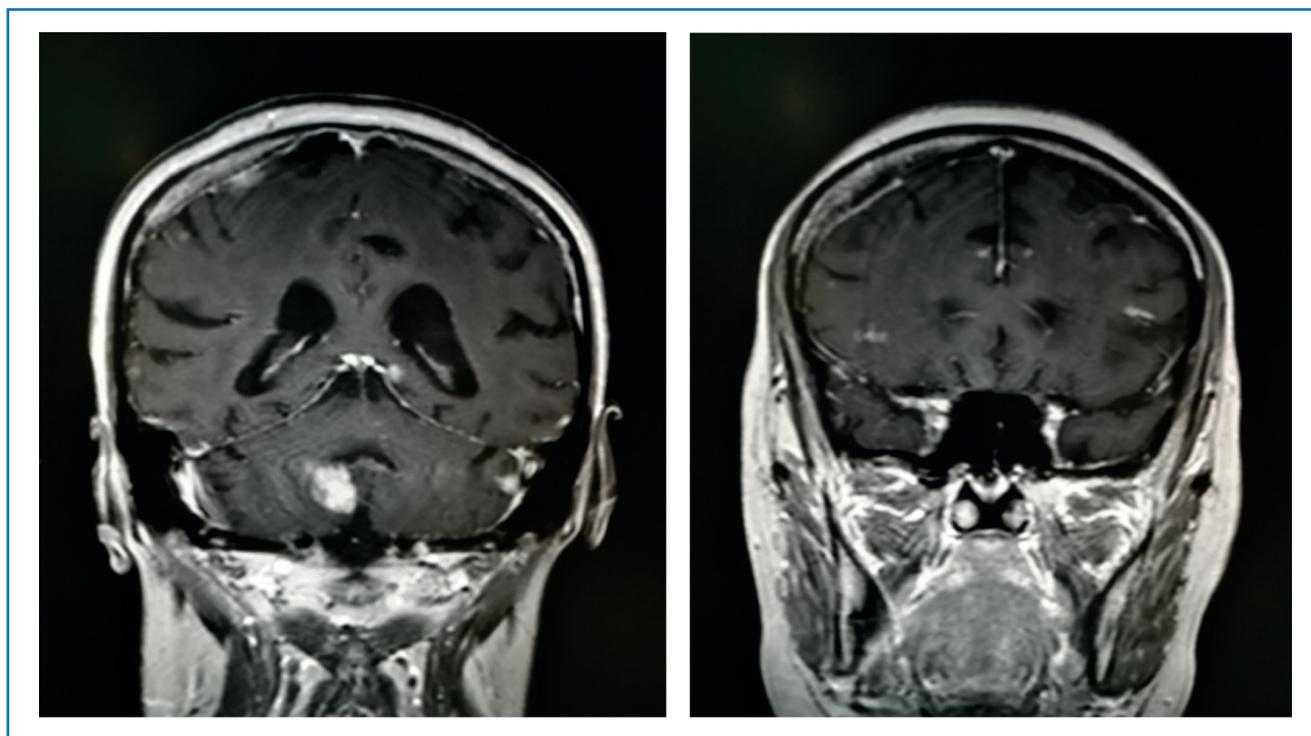


**Figura 1.** Risonanza magnetica (RM) dell’encefalo prima del trattamento con lapatinib + capecitabina iniziato a maggio 2016.

to delle condizioni generali con riduzione degli episodi di cefalea e della dispnea da sforzo.

Alla rivalutazione della malattia ai primi di agosto 2016, la RM encefalo mostra una “significativa riduzione dimensionale di quasi tutte le numerose lesioni ripetitive sovratentoriali (la lesione *target* in sede occipitale superiore sinistra presenta dimensioni massime di 8 × 7 mm *versus* le precedenti 13 × 11 mm) e sottotentoriali (dove la lesione *target* in sede paravermiana destra misura 19 × 15 mm

*versus* i precedenti 24 × 19 mm). Ridotta, inoltre, la quota edemigena perilesionale” (**Figura 2**). Si sottolinea che la risposta di malattia a livello encefalico si è verificata durante trattamento con l’associazione lapatinib + capecitabina in assenza di ulteriore trattamento radioterapico encefalico, che era stato eseguito nel dicembre 2014. La TC total body del mese di settembre 2016 mostra una risposta parziale a livello dei linfonodi mediastinici e una stabilità delle lesioni polmonari. Le successive rivalutazioni



**Figura 2.** Risonanza magnetica (RM) dell'encefalo dopo il trattamento con lapatinib + capecitabina (agosto 2016).

di malattia effettuate mediante TC a cadenza quadrimestrale evidenziano una sostanziale stabilità di malattia.

La paziente prosegue pertanto il trattamento con lapatinib + capecitabina fino a gennaio 2018, quando una TC total body di controllo mostra progressione epatica e pertanto si propone un trattamento di III linea con trastuzumab emtansine tuttora in corso.

### Considerazioni cliniche

Obiettivo principale del trattamento del carcinoma mammario metastatico è quello di prolungare la sopravvivenza globale mantenendo una buona qualità di vita e migliorando l'eventuale sintomatologia presente. La scelta del trattamento nella comune pratica clinica viene effettuata tenendo conto delle caratteristiche cliniche di malattia come l'estensione della malattia, la sede di malattia (viscerale o non viscerale), l'eventuale compromissione funzionale di uno o

più visceri, i precedenti trattamenti neo e/o adiuvante oppure per malattia metastatica, l'intervallo libero da malattia, il performance status, le comorbilità, le preferenze e le aspettative della paziente. Per la selezione dell'opzione terapeutica ottimale, accanto alle caratteristiche cliniche di malattia sono fondamentali le sue caratteristiche biologiche e in particolare lo stato ER e PgR, la positività a HER2 e l'attività proliferativa espressa dall'indice Ki67 o MIB-1.

Nel 93% dei tumori della mammella la malattia si presenta in fase metastatica dopo una storia di progressiva neoplasia mammaria operata ed eventualmente trattata in modalità neoadiuvante e/o adiuvante. Nel restante 7% dei casi la malattia si presenta metastatica all'esordio. La sovraespressione della proteina HER2 si riscontra in circa il 20-30% dei carcinomi mammari ed è associata a una storia naturale di malattia caratterizzata da crescita tumorale rapida e comportamento clinico aggressivo [1]. L'overespressione di HER2 è una delle caratteristiche biologiche di malattia che determina la scelta del trattamento sistemico appropriato [2]. L'utilizzo

di trattamenti anti-HER2 [3] con farmaci come pertuzumab, trastuzumab e trastuzumab-emtansine, insieme agli inibitori tirosin-chinasici di EGFR e HER2 come lapatinib, ha sicuramente modificato la storia naturale della neoplasia al punto da allungare la sopravvivenza globale a oltre 5 anni dall'esordio metastatico [4]. La comparsa di metastasi cerebrali è sicuramente un indice prognostico sfavorevole e si riscontra più frequentemente nelle pazienti affette da carcinoma mammario HER2-positivo. L'incidenza delle metastasi cerebrali nelle pazienti con carcinoma mammario è in aumento, sia per il miglioramento delle tecnologie radiologiche che portano a una loro individuazione precoce, sia per le nuove terapie che inducono un incremento della sopravvivenza globale e di conseguenza una maggiore probabilità che si sviluppino metastasi cerebrali, non controllabili dalle comuni terapie sistemiche [5].

La combinazione lapatinib + capecitabina è indicata nelle pazienti già trattate con antracicline e taxani e in progressione dopo un trattamento contenente trastuzumab per malattia metastatica [6]. Ci sono parecchie evidenze scientifiche che hanno dimostrato la capacità di lapatinib di attraversare la barriera emato-encefalica ottenendo una risposta e/o un controllo di malattia a livello encefalico [7].

## Conclusioni

Il caso qui presentato tratta di una donna di 41 anni, operata per un carcinoma mammario localmen-

te avanzato, HER2-positivo. Dopo poco meno di 18 mesi dal termine del trattamento adiuvante con trastuzumab, si riscontrano metastasi cerebrali e polmonari che vengono trattate con radioterapia panencefalica e trattamento sistemico (pertuzumab, trastuzumab e docetaxel) ottenendo una buona risposta a livello cerebrale e il controllo della malattia a livello polmonare.

Al momento della progressione polmonare e cerebrale dopo circa 16 mesi dal trattamento radiante encefalico, viene proposto alla paziente un trattamento di II linea con l'associazione lapatinib + capecitabina, in considerazione dei dati di letteratura sull'efficacia di lapatinib nelle metastasi cerebrali. L'associazione di lapatinib + capecitabina induce una nuova risposta a livello cerebrale e un controllo di malattia polmonare per circa 21 mesi. Il trattamento è stato discretamente tollerato e ha portato a un netto miglioramento delle condizioni generali con risoluzione degli episodi di cefalea e della dispnea da sforzo per un considerevole periodo di tempo.

In conclusione possiamo affermare che la combinazione di lapatinib + capecitabina, utilizzata nella paziente in II linea di trattamento, ha indotto una risposta della malattia cerebrale e un controllo di quella extra-cranica per un periodo di circa 21 mesi, condizionando sicuramente la sopravvivenza globale della paziente e nello stesso tempo migliorando in maniera considerevole la sua qualità di vita. L'efficacia dell'associazione lapatinib + capecitabina è pertanto confermata da questa esperienza di pratica clinica.

### Disclosure

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

I dott. R. Ardito e F. Restaino Marino dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato

### Bibliografia

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177-82.
2. Nixon NA, Hannouf MB, Verma S. A review of the value of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-targeted therapies in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018;89:72-81.
3. Parakh S, Gan HK, Parslow AC et al. Evolution of anti-HER2 therapies for cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:1-21.
4. Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:724-34.
5. Rostami R, Mittal S, Rostami P et al. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Neurooncol*. 2016;127:407-14.
6. 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.
7. Saleem A, Searle GE, Kenny LM et al. Lapatinib access into normal brain and brain metastases in patients with HER-2 overexpressing breast cancer. *EJNMMI Res*. 2015;5:30.