

Efficacia in II linea del trattamento con capecitabina e lapatinib nella neoplasia mammaria HER2-positiva, con metastasi encefaliche, dopo I linea con doppio blocco anti-HER2

Tea Zeppola

Oncologia Medica Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Abstract

Lapatinib è una piccola molecola che inibisce in maniera reversibile l'attività tirosin-chinasica dell'EGFR e dell'HER2. È indicato nel trattamento del carcinoma mammario che sovraesprime l'HER2 (ErB2), in associazione con capecitabina, in pazienti con malattia avanzata o metastatica in progressione dopo un trattamento con antracicline, taxani e trastuzumab. Si riporta il caso di una paziente di 53 anni

con malattia epatica e locale alla diagnosi, trattata in I linea con trastuzumab, pertuzumab e docetaxel. Dopo 9 mesi di controllo della malattia, si è evidenziata progressione encefalica che viene radiotrattata e si è effettuata una terapia di mantenimento con trastuzumab e pertuzumab. Alla ripresa encefalica di malattia, la paziente inizia una terapia con lapatinib e capecitabina ottenendo una stabilità di malattia in tutte le sedi: locale, epatica e cerebrale, con un ottimo profilo di tollerabilità.

Indirizzo per la corrispondenza:

Tea Zeppola

e-mail: t.zeppola@unicampus.it

Accettato: 31/01/2018 - Pubblicato online: 27/06/2018

© 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/

Situazione clinica iniziale e terapia adiuvante

Riportiamo il caso clinico di una paziente, caucasica, di 53 anni, alla quale, in corso di screening mammografico regionale eseguito a febbraio 2015, si riscontrano formazioni nodulari soprattutto a destra, ispessimento cutaneo e presenza di linfonodi in sede ascellare.

La paziente esegue un'ecografia mammaria destra con reperto di: "nodulo a margini irregolari e sfumati di 21 mm al quadrante infero-interno a destra; a livello del quadrante infero-esterno a destra altro nodulo di 15 mm, con ispessimento del tessuto cutaneo, linfoadenopatie di 27 mm nel cavo ascellare destro".

In data 6 marzo 2015 effettua *tru-cut* in mammella destra, il cui esame istologico evidenziava "in più frustoli è presente carcinoma infiltrante compatibile con istotipo lobulare di tipo pleomorfo grado (G) 2, con focali aspetti sospetti per angio-invasione. Recettori ormonali: negativi recettori estrogenici (ER) 0%; negativi recettori progestinici (PgR) 0%; Ki67 35%, amplificazione di HER2 significativa".

La tomografia assiale computerizzata (TAC) total body con mezzo di contrasto (mdc) del 21 marzo 2015 conferma la presenza della neoplasia mammaria a destra, verosimilmente multifocale, ed evidenziato secondarismi epatici; pertanto ad aprile 2015 si inizia una chemioterapia sistemica di I linea con docetaxel, trastuzumab, pertuzumab (studio CLEOPATRA) [1].

Ricaduta

A ottobre 2015, la rivalutazione dopo 9 cicli del suddetto trattamento mostra una sospetta progressione di malattia a livello encefalico. Si richiede pertanto una risonanza magnetica (RM) dell'encefalo di approfondimento e contestualmente si prosegue la terapia con trastuzumab e pertuzumab di mantenimento. La RM encefalo di novembre 2015 conferma le localizzazioni secondarie cerebrali e la paziente è inviata al trattamento radioterapico encefalico (wb, *whole brain*) con tecnica *hippocampal sparing*, effettuato dal 18 dicembre 2015 al 4 gennaio 2016, mentre prosegue con la terapia medica di mantenimento.

La TAC total body con mdc eseguita a marzo 2017 mostra stabilità delle lesioni epatiche, ma comparsa di una lesione cerebellare sinistra confermata dalla RM cerebrale; essendo la paziente paucisintomatica, i colleghi radioterapisti ritengono indicato un nuovo trattamento stereotassico. A giugno 2017 la TAC total body con mdc mostra stabilità dei reperti epatici ed encefali-

lici, ma la RM encefalica dello stesso mese rileva una progressione di malattia a livello leptomeningeo in sede cerebellare sinistra. Inviata a *videat* specialistico si decide, in considerazione dei precedenti trattamenti radioterapici, delle dosi raggiunte e del sospetto di infiltrazione leptomeningeo, che non vi è indicazione al trattamento radiante.

Approccio terapeutico alla malattia metastatica

Alla luce della progressione prevalentemente encefalica di malattia e della lunga risposta al trattamento, in data 15 giugno 2017 si avvia una nuova linea terapeutica con capecitabina e lapatinib.

A ottobre 2017 la TAC total body con mdc mostrava stabilità dei reperti epatici ed encefalici. La RM encefalica indicava una parziale risposta al trattamento delle lesioni encefaliche e cerebellari (**Figura 1**).

In considerazione del quadro radiologico e del beneficio clinico, la paziente prosegue il trattamento con capecitabina e lapatinib che è tuttora in corso.

Considerazioni cliniche

Negli ultimi anni, la sopravvivenza nelle pazienti con metastasi cerebrali è discretamente migliorata grazie all'introduzione di nuove terapie, come pertuzumab, trastuzumab emtansine (T-DM1) e lapatinib. L'approccio terapeutico multidisciplinare con terapie locali (radioterapia o chirurgia) e chemioterapia sistemica più terapie anti-HER2 ha esteso la sopravvivenza da pochi mesi a 16-20 mesi [2-5].

La combinazione lapatinib e capecitabina è una terapia mirata ottimale in casi di metastasi cerebrali per la penetrazione di entrambi i farmaci attraverso la barriera emato-encefalica e la conseguente captazione e ingresso nelle cellule tumorali. Inoltre, è noto che lapatinib è un inibitore della tirosin-chinasi intracellulare di entrambi i recettori EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2). Trastuzumab e pertuzumab agiscono invece sulla porzione extracellulare dei recettori HER2. Il pri-

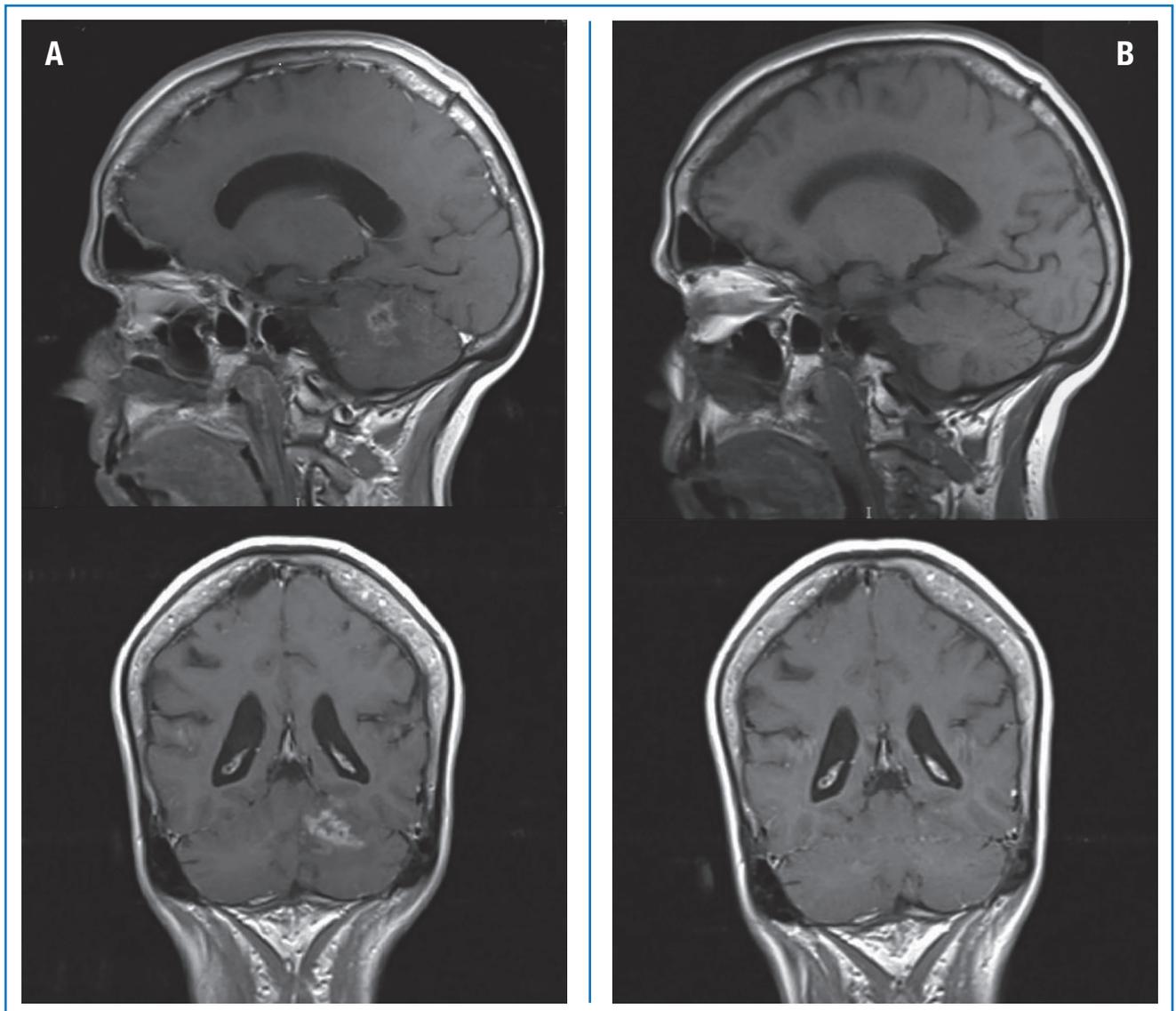


Figura 1. RM dell'encefalo (A) prima dell'inizio del trattamento con lapatinib + capecitabina (giugno 2017) e (B) in corso di trattamento (ottobre 2017).

mo si lega alla porzione extracellulare del recettore HER2 determinando la sua internalizzazione e degradazione, il secondo, legandosi a un epitopo differente rispetto a quello riconosciuto da trastuzumab, ne inibisce la dimerizzazione [6].

Considerati i loro diversi meccanismi d'azione, è ragionevole valutare la possibilità, in pazienti selezionate (es. lunga risposta al trattamento con doppio blocco, presenza di metastasi encefaliche, buona *compliance*), di utilizzare una molecola co-

me lapatinib [7]. Essa infatti da una parte, legandosi alla porzione interna del recettore HER2, potrebbe superare il meccanismo di resistenza al trattamento di I linea bypassando la porzione extracellulare del recettore, e dall'altra, proprio per il basso peso molecolare e grazie all'associazione con capecitabina, attraversa la barriera emato-encefalica più agevolmente [8].

Il caso clinico specifico evidenzia come il percorso terapeutico nel trattamento di II linea dopo il dop-

pio blocco anti-HER2 non sia così ovvio. Spesso la scelta terapeutica standard non corrisponde alla scelta migliore per il paziente. Sebbene i dati scientifici ci indichino che la scelta migliore per la II linea di trattamento sia il T-DM1 [9,10], si dovrebbe giudicare tale opzione caso per caso, tenendo sempre a mente che le attuali indicazioni terapeutiche derivano da studi generati in un contesto nel quale la I linea di

trattamento non corrisponde a quella che ad oggi è lo standard terapeutico. In considerazione della nuova I linea standard di trattamento per il carcinoma mammario HER2-positivo a base di un doppio blocco anti-HER2 più docetaxel, sono necessari e auspicabili nuovi studi clinici per valutare la scelta ottimale in II linea nella paziente con lunga risposta alla I linea con doppio blocco HER2 e metastasi encefaliche.

Disclosures

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

La dott.ssa T. Zeppola dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Swain SM, Kim SB, Cortes 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. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003;29(6):533-40.
3. Bravo Marques JM. Treatment of brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. *Adv Ther* 2009;26 Suppl 1:S18-26.
4. Yin W, Jiang Y, Shen Z et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011;6(6):e21030.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy

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

6. Baselga J, Cortes J, Kim SB et al.; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
7. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2999-3005.
8. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.
9. Welslau M, Diéras V, Sohn JH et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014;120:642-51.
10. Kim SB, Wildiers H, Krop IE et al. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in TH3RESA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs. treatment of physician's choice in previously treated HER2-positive advanced breast cancer. *Int J Cancer* 2016;139:2336-42.