

Carcinoma mammario HER2-positivo con metastasi cerebrali, lungorispondente alla terapia con lapatinib

Chiara Saggia

*Struttura Complessa a Direzione Universitaria di Oncologia, Azienda Ospedaliero Universitaria
"Maggiore della Carità", Novara*

Abstract

Si riporta il caso di una paziente di 45 anni a cui, dopo quattro anni dalla diagnosi di carcinoma duttale infiltrante, vengono diagnosticati secondarismi linfonodali, epatici, polmonari e ossei da carcinoma mammario HER2-positivo. Mentre l'associazione docetaxel + trastuzumab porta a una risposta parziale in tutte le sedi, il trattamento di mantenimento con trastuzumab viene sospeso per progressione cerebrale plurima. Dopo intervento neurochirurgico e radioterapia panencefalica, la paziente inizia una terapia a base di lapatinib con risposta parziale in tutte le sedi di malattia e minima progressione cerebrale. La particolarità di questo caso clinico è la lunga sopravviven-

za di una paziente in ottime condizioni cliniche e con una qualità di vita più che buona, pur in presenza di malattia cerebrale diffusa HER2-positiva. La paziente, grazie ai trattamenti integrati e alla *target therapy* con lapatinib, raggiunge un intervallo libero da progressione di 3 anni, nonostante la precoce progressione cerebrale in corso di trastuzumab e una sopravvivenza di 6 anni dalla diagnosi di metastasi cerebrali. Questi dati corroborano lapatinib come scelta terapeutica attiva, efficace e ben tollerata anche a lungo termine nelle pazienti progredite precocemente in corso di terapia con trastuzumab, pur in presenza di metastasi cerebrali.

Situazione clinica iniziale e terapia adiuvante

Nel giugno 2008, una paziente di 35 anni è sottoposta a mastectomia *skin sparing* destra con ricostruzione protesica e biopsia del linfonodo sentinella. La diagnosi istologica depone per carcinoma duttale infiltrante di 4 mm, G2, con associata malattia di Paget del capezzolo, pT1a pN0(sn), recettori estrogenici (ER) e progestinici (PgR) negativi, Ki67 27%, HER2 3+. In accordo con le

Indirizzo per la corrispondenza:

Chiara Saggia
e-mail: c.saggia@inwind.it

Accettato: 28/03/2018 - 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/

principali linee guida nazionali e internazionali la paziente è candidata a esclusivo follow-up [1,2].

Approccio terapeutico alla malattia metastatica

A giugno 2012 la paziente recidiva con metastasi linfonodali, epatiche, polmonari e ossee. La biopsia linfonodale risulta coerente con cellule metastatiche da carcinoma mammario ER e PgR negativi, Ki67 50%, HER2 3+. Da giugno 2012 a novembre 2012 esegue 8 cicli di chemioterapia di I linea con docetaxel 100 mg/mq + trastuzumab 8 mg/kg seguito da 6 mg/kg g1q21 con risposta parziale di malattia in tutte le sedi. Viene inoltre associato un trattamento con acido zoledronico 4 mg g1q28. Prosegue trastuzumab di mantenimento fino a maggio 2013, quando dopo 11 mesi dall'inizio della terapia con trastuzumab, si riscontra una progressione cerebrale sintomatica di malattia. La risonanza magnetica (RM) conferma la presenza di plurime lesioni cerebrali, la maggiore (37 mm) in sede cerebellare destra, cistica e settata, con edema perilesionale (**Figura 1**), che necessita di intervento neurochirurgico di asportazione. L'esame istologico documenta metastasi da carcinoma mammario ER e PgR negativa, HER2 3+, Ki67 60%. La paziente viene trattata con radioterapia panencefalica (30 Gy) e a giugno 2013

inizia una terapia di II linea con lapatinib 1250 mg/die continuativo + capecitabina 2500 mg/die g1-14q21 [3]. La paziente completa 18 cicli di trattamento e la RM e tomografia assiale computerizzata (TAC) di ristadiazione evidenziano la risposta parziale delle lesioni cerebrali, la risposta completa delle metastasi linfonodali polmonari ed epatiche e la stabilizzazione della carcinosi scheletrica. A luglio 2014 la paziente, che è in ottime condizioni generali, senza tossicità cardiaca (frazione di eiezione stabile ad ogni controllo ecocardiografico trimestrale), sospende la chemioterapia con capecitabina per tossicità cutanea con eritrodisestesia palmo-plantare G3 e accessi periungueali recidivanti nonostante le progressive riduzioni di dose, e prosegue lapatinib in monoterapia 1250 mg/die. Tale trattamento viene mantenuto per un totale di 3 anni, senza rilevanti tossicità ematologiche, gastroenteriche, cutanee e cardiache. Durante questo periodo la paziente non presenta deficit neurologici né deterioramento della qualità della vita e mantiene, in presenza della sola *target therapy* con lapatinib, risposta completa viscerale e stabilità di malattia a livello osseo (per cui prosegue acido zoledronico a cadenza trimestrale) e cerebrale fino a marzo 2016 (**Figura 2**), quando si verifica una minima progressione cerebrale controllata con due sedute di radioterapia stereotassica, cerebellare destra (24 Gy) e occipitale sinistra (20 Gy).

A giugno 2016 per progressione polmonare e cerebrale

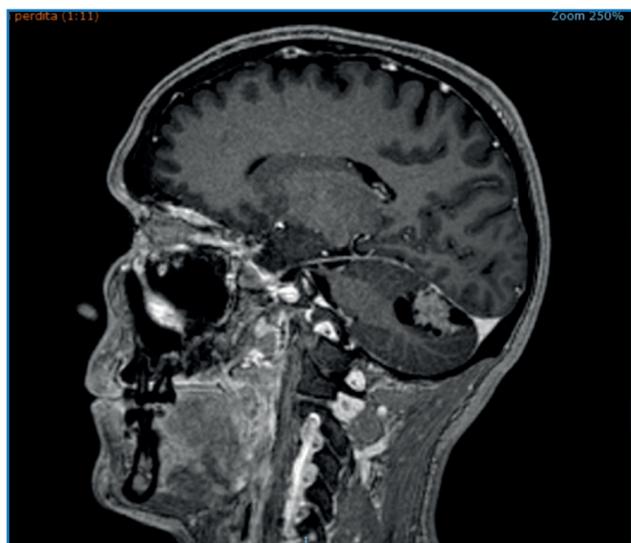


Figura 1. RM cerebrale del maggio 2013.



Figura 2. RM cerebrale del marzo 2016.

non suscettibile di ulteriori trattamenti loco-regionali, la paziente avvia una chemioterapia di III linea con trastuzumab emtansine (T-DM1). A febbraio 2018 la paziente è in ottime condizioni cliniche, asintomatica dal punto di vista neurologico, e prosegue la terapia in atto.

Considerazioni cliniche

La particolarità di questo caso è la lunga sopravvivenza pur in presenza di metastasi cerebrali plurime da carcinoma mammario HER2-positivo. La ricaduta di malattia si presenta da subito aggressiva con metastasi ossee, linfonodali, epatiche e polmonari, ma soprattutto rapidamente resistente al trattamento con trastuzumab e taxano, come indica la comparsa di secondarismi cerebrali multipli e sintomatici dopo meno di 12 mesi dall'avvio della I linea di terapia.

La terapia di II linea con lapatinib si dimostra attiva (nonostante la precoce resistenza a trastuzumab) sia a livello sistemico che cerebrale, efficace per oltre 36

mesi (anche in monoterapia, senza capecitabina per oltre 16 mesi) e ben tollerata sotto tutti i punti di vista (ematologico, gastroenterico, cutaneo e cardiaco) nel breve ma soprattutto nel lungo termine. Lo stesso trattamento con T-DM1, con cui attualmente si mantiene stabilità di malattia, può aver beneficiato dalla precedente linea di trattamento: lapatinib infatti, promuovendo l'accumulo di HER2 nelle cellule tumorali, può favorire la ri-sensibilizzazione a trastuzumab [4-6].

Grazie all'approccio multidisciplinare integrato chirurgico, radioterapico e medico la paziente è attualmente in vita a distanza di 6 anni dalla diagnosi di metastasi cerebrali e di 10 anni dall'intervento di mastectomia. Inoltre, cosa molto importante, non presenta decadimento della qualità della vita, né sintomatologia neurologica, ha un ottimo performance status e può proseguire con ulteriori trattamenti oncologici. Questi dati supportano la scelta di lapatinib nelle pazienti progredite precocemente in corso terapia con trastuzumab, anche in presenza di metastasi cerebrali [7].

Disclosures

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

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

Bibliografia

- Linee Guida AIOM Neoplasia della Mammella, Edizione 2017. Aggiornamento ottobre 2017.
- Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 4.2017 - February 7, 2018.
- 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.
- 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.
- Vici P, Pizzuti L, Michelotti A et al. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience. *Oncotarget* 2017;8:56921-31.
- Fabi A, De Laurentis M, Caruso M et al. Efficacy and safety of T-DM1 in the 'common-practice' of HER2+ advanced breast cancer setting: a multicenter study. *Oncotarget* 2017;8:64481-9.
- Petrelli F, Ghidini M, Lonati V et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Cancer* 2017;84:141-8.