

Gestione della tossicità ed efficacia di lapatinib-capecitabina in paziente anziana con metastasi linfonodali da carcinoma mammario occulto HER2-positivo

Giuseppe Quarta, Giovanni Zizzari

UOC Oncologia, Presidio Ospedaliero "Sacro Cuore di Gesù", Gallipoli (Lecce)

Abstract

L'iperespressione dell'oncoproteina HER2 (recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano), che corrisponde al genotipo-amplificazione dell'oncogene HER2/neu, è presente nel 20% dei tumori mammari. Lo sviluppo di farmaci anti-HER2 ha migliorato la prognosi di questi tumori particolarmente aggressivi e la positività ad HER2, rilevata con immunohistochimica o con metodica FISH (*fluorescent in situ hybridization*) nella cellula metastatica, apre oggi a una possibilità di terapia e non più solo a un "giudizio di condanna" per la donna. Si riporta il ca-

so clinico, peculiare, di una donna la cui diagnosi di tumore mammario occulto HER2-positivo è avvenuta su linfonodo metastatico e che ha risposto molto bene a una terapia prolungata per più di 6 anni con farmaci anti-HER2, con una buona *compliance* al trattamento e con una buona gestione della sua tossicità.

Situazione clinica iniziale

La paziente, di 70 anni, nell'ottobre 2011 è ricoverata nell'Unità Operativa di Oncologia per la presenza di linfoadenopatia diffusa laterocervicale e retroperitoneale di natura da definire, riscontrata all'esame obiettivo e alla tomografia assiale computerizzata (TAC), associata a incremento dei marker tumorali CEA, Ca125, Ca15.3 e con mammografia ed ecografia mammaria negative. Viene sottoposta a biopsia escissionale del linfonodo laterocervicale destro. L'esame istologico rivela "linfonodo con metastasi massiva di carcinoma solido scarsamente differenziato; positive le indagini immunohistochimiche per

Indirizzo per la corrispondenza:

Giuseppe Quarta

e-mail: giuseppe.quarta@live.it

Accettato: 26/03/2018 - 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/

il pool di citocheratine; estrogeni positivi nel 90% delle cellule neoplastiche, Ki67 20% positivo, HER2 3+, negativo il recettore del progesterone, CD20, CD45, Bcl2. Il profilo immunohistochimico orienta verso l'origine mammaria della neoplasia". Durante il ricovero la paziente esegue la stadiazione con ecografia addome, radiografia torace e scintigrafia ossea che risultano tutte negative. Si richiede quindi la determinazione dello stato di amplificazione del gene HER2/neu mediante metodica FISH, che rivela un'amplificazione del gene (FISH+). La paziente è quindi sottoposta a risonanza magnetica (RM) mammaria che indica mammelle prive di noduli sospetti. Altre comorbidità sono: gozzo multinodulare, positività agli anticorpi per il virus dell'epatite C, pregressi episodi di fibrillazione atriale, cardiopatia ipertensiva.

Valori di CEA 22 ng/ml, di Ca125 62 UI/ml, di Ca15.3 175 UI/ml.

Dopo l'esecuzione di un ecocardiogramma risultato nella norma, nel novembre 2011 la paziente è avviata a una terapia di combinazione con paclitaxel + trastuzumab settimanale (per 12 settimane) e, successivamente, a trastuzumab ogni 21 giorni + letrozolo [1]. Il trattamento con antracicline è escluso per la presenza di comorbidità cardiaca. I marcatori tumorali rientrano gradualmente nel range di normalità e ben due TAC dimostrano la scomparsa dei linfonodi patologici.

Ricaduta

La terapia prosegue fino a maggio del 2013, quando si verifica un rialzo del CEA (39,60 ng/ml) e del Ca15.3 (166 UI/ml). Si prescrive una tomografia a emissione di positroni (PET) total body (**Figura 1**) che documenta multiple adenopatie ipermetaboliche a livello ascellare sinistro (SUV 11.0) e addominale in sede para-aortica, inter-aorto-cavale, paracavale (SUV 7.6), lungo il decorso dei vasi iliaci di destra (SUV max 10.8) e a sinistra in sede iliaca esterna (SUV max 10.7).

Nel giugno 2013 la paziente è avviata alla terapia con

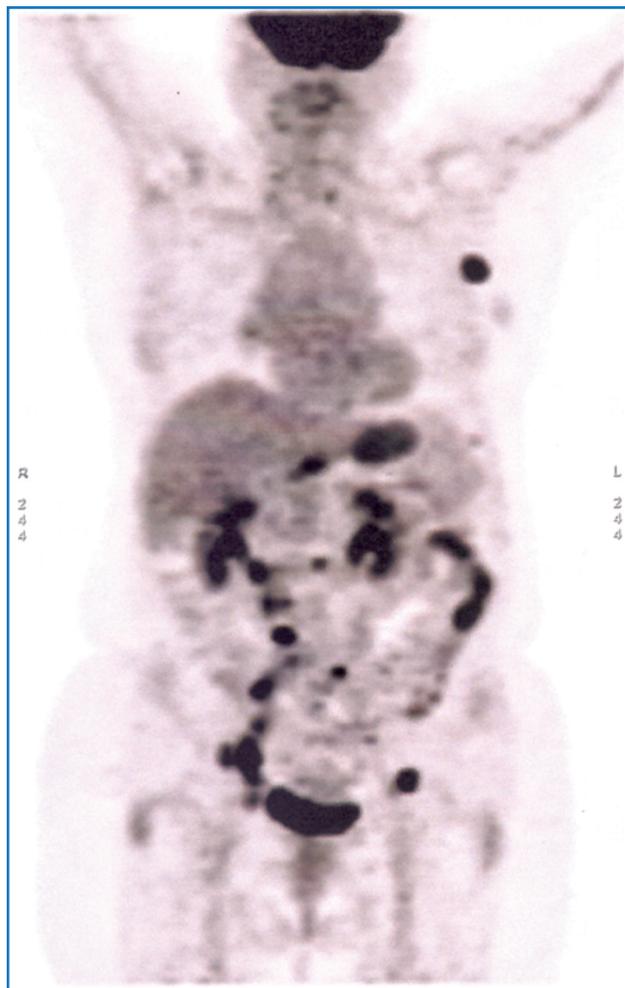


Figura 1. Esame PET del maggio 2013. Presenza di multiple adenopatie ipermetaboliche a livello ascellare, addominale in sede para-aortica, inter-aorto-cavale, paracavale, lungo il decorso dei vasi iliaci di destra e a sinistra in sede iliaca esterna.

lapatinib 250 mg (5 cp/die) in associazione a capecitabina 500 mg (4 cp/die) per 14 giorni ogni 21, ed exemestane 25 mg (1 cp/die) [2]. A luglio 2013, il valore del CEA sale a 43,6 ng/ml, il Ca15.3 si attesta a 62 UI/ml e nel settembre dello stesso anno il CEA scende a 26 ng/ml; si prosegue con la terapia. La PET eseguita nell'aprile 2014 (**Figura 2**) mostra una completa normalizzazione delle adenopatie precedentemente evidenziate, sia in sede ascellare che addominale; il CEA scende a 7,57 ng/ml, normalizzandosi nel luglio 2014 con il proseguimento della terapia.

Ogni 6 mesi si effettua una TAC total body con mezzo

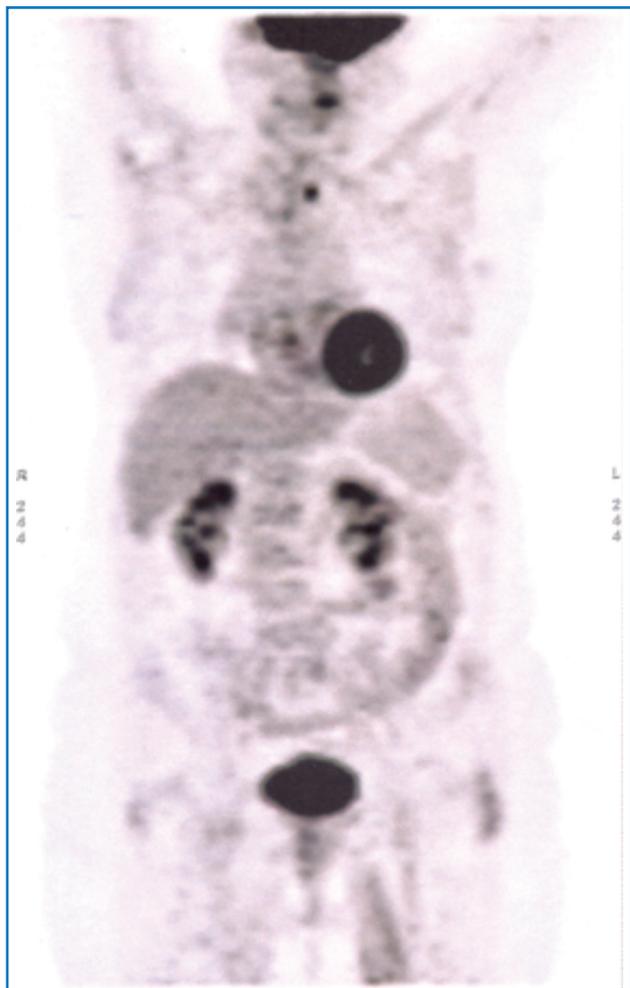


Figura 2. Esame PET dopo 10 mesi di trattamento con lapatinib + capecitabina. Completa normalizzazione delle adenopatie precedentemente evidenziate, sia in sede ascellare che addominale.

di contrasto alternata a una PET total body, con risultati sempre negativi per ripresa di malattia.

Approccio alla sopravvenuta tossicità della combinazione terapeutica

Nel dicembre 2015 la paziente accusa tossicità cutanea e delle mucose [3], che si manifesta con rush cutaneo persistente a terapia antibiotica, steroidi e terapie locali, e inoltre grave mucosite del cavo orale, persistente dopo terapia con antimicotici e gel a base di acido ialuronico e aminoacidi. Si interviene

riducendo la dose di lapatinib 250 mg a 3 cp/die e di capecitabina 500 mg a 2 cp/die \times 14 giorni ogni 21, sempre associati a exemestane 25 mg 1 cp/die. La paziente è tuttora in trattamento.

La stadiazione effettuata nel dicembre 2017 con TAC total body e mammografia ha mostrato la negatività degli esami strumentali. Un ecocardiogramma eseguito nel febbraio 2018 ha evidenziato una funzione contrattile globale e segmentaria normale, con frazione di eiezione ventricolare (FEV) pari a 58%, aorta ascendente e arco non dilatati, atrio sinistro e sezioni destre non dilatati, lieve insufficienza mitralica non significativa e assenza di versamento pericardico.

A ottobre 2017 la paziente compie 76 anni: dopo 6 anni di trattamento presenta un ECOG performance status pari a 1 e svolge tutte le attività quotidiane consone alla propria età anagrafica.

Considerazioni cliniche

Il caso clinico presentato è caratterizzato da alcune peculiarità: innanzitutto si tratta di un caso metastatico all'esordio, senza alcun riscontro di un nodulo mammario (nel corso dell'intera storia clinica, la paziente non ha mai subito alcuna chirurgia mammaria). Considerata la positività della biopsia a HER2, viene iniziata una terapia a base di trastuzumab [4].

La scelta di effettuare una terapia di II linea con lapatinib + capecitabina ed exemestane è giustificata dall'avvenuta progressione in corso di terapia con trastuzumab: è stato infatti dimostrato da studi *in vivo* su linee cellulari di carcinoma mammario HER2-positivo che il trattamento con trastuzumab causa degradazione del recettore di HER2, mentre lapatinib è in grado di ripristinarne l'espressione [5,6].

La risposta completa è raggiunta dopo circa 10 mesi, come dimostrato da una PET negativa e una normalizzazione dei marcatori tumorali. Il risultato si mantiene per molti anni, con buona *compliance* della paziente. Una riduzione della dose di lapati-

nib (del 40%) e di capecitabina (del 50%) consente di mantenere la risposta in una neoplasia dal profilo aggressivo, come quella mammaria HER2-positiva

Disclosures

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

I dott. G. Quarta e G. Zizzari dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Munzone E, Curigliano G, Rocca A et al. Reverting estrogen-receptor-negative phenotype in HER-2-overexpressing advanced breast cancer patients exposed to trastuzumab plus chemotherapy. *Breast Cancer Res* 2006;8:R4.
5. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:628-38.
6. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010;28:92-8.