

Risposta persistente in corso di trattamento con lapatinib: un caso clinico

Andrea Milani¹, Imperia Nuzzolese^{2,3}, Giovanna Chilà^{2,3}

¹Divisione di Oncologia Clinica Investigativa (INCO), Candiolo Cancer Institute-FPO-IRCCS, Candiolo, Torino

²Divisione di Oncologia Medica-1, Candiolo Cancer Institute-FPO-IRCCS, Candiolo, Torino

³Dipartimento di Oncologia, Università di Torino

Abstract

Lapatinib è una piccola molecola inibitore reversibile di HER2, che ha dimostrato attività su lesioni cerebrali in pazienti con carcinoma della mammella HER2-positivo recidivato a livello del sistema nervoso centrale (SNC). Riportiamo il caso clinico di una giovane donna, trattata con l'associazione lapatinib e capecitabina da settembre 2009 a oggi per una recidiva metastatica di carcinoma della mammella HER2-positivo a livello del SNC e che ha ottenuto una risposta completa della lesione encefalica e non ha mai manifestato progressione di malattia sistemica o a livello di SNC, con ottima tolleranza al trattamento.

Situazione clinica iniziale e terapia adiuvante

Paziente di 31 anni alla diagnosi. Nulla di rilevante in anamnesi. Ad aprile 2007 la paziente si sottopone a intervento di ampia escissione in quadrante 1-2-5 della mammella sinistra e dissezione linfonodale ascellare di terzo livello, per carcinoma duttale infiltrante non altrimenti specificato, pT2 (35 mm) pN1a (2/23), grado G3, recettori estrogenici (ER) 70%, recettori progesteronici (PgR) 35%, indice di proliferazione (Ki-67) 75%, fattore di crescita epidermico di tipo 2 (HER2) 3+ alla colorazione immunohistochimica. La stadiazione di malattia eseguita con radiografia del torace, ecografia dell'addome e scintigrafia ossea total body escludono la presenza di lesioni secondarie. A giugno 2007 avvia una chemioterapia adiuvante per via endovenosa secondo lo schema FEC 100 (5-fluorouracile 500 mg/m², epirubicina 100 mg/m², ciclofosfamide 500 mg/m²) ogni 21 giorni per un totale di 3 cicli, seguiti da ulteriori 3 cicli chemioterapici secondo lo schema docetaxel 100 mg/m² ogni 21 giorni associato a trastuzumab trisettimanale. A ottobre 2007, al termine della chemioterapia, la paziente si sottopone a radioterapia adiuvante a carico della

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Milani

e-mail: andrea.milani@ircc.it

Accettato: 11/12/2017 - Pubblicato online: 14/03/2018

© 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/

mammella residua (60,4 Gy dose totale) e inizia una terapia ormonale con tamoxifene 20 mg/die più *LH-releasing hormone* (LHRH) analogo. A dicembre 2008 completa il programma adiuvante con trastuzumab per un totale di 18 somministrazioni.

Il periodico follow-up clinico-strumentale non evidenzia segni o sintomi indicativi di una ricaduta di malattia e prosegue regolarmente fino ad aprile 2009.

Ricaduta

A settembre 2009, a seguito di cefalea persistente, effettua una risonanza magnetica (RM) dell'encefalo che evidenzia una formazione corticale ovoidale ipointensa (diametro massimo 12 mm) con minimo edema perilesionale in sede parietale sinistra sottotecale (**Figura 1**). Il completamento stadiativo strumentale con tomografia computerizzata (TC) di torace-addome con mezzo di contrasto risulta negativo per altre localizzazioni di malattia.

Approccio terapeutico alla malattia metastatica

Essendo controindicato l'intervento neurochirurgico, a novembre 2009 la paziente si sottopone a

radiochirurgia stereotassica con gamma-knife senza complicanze. Le successive RM di controllo a 3 e 6 mesi indicano la buona risposta al trattamento locale con progressiva riduzione della nota lesione radiotrattata (diametro massimo 5 mm). Nessuna nuova lesione in altre sedi. Al termine della radioterapia la paziente inizia una terapia di combinazione con capecitabina (2000 mg/m², giorni 1-14/21) e lapatinib (1250 mg/die). Durante tutto il trattamento la paziente mostra una buona tollerabilità, senza tossicità di rilievo. Ai controlli strumentali successivi non si evidenzia progressione encefalica o sistemica di malattia.

Da metà maggio 2010 a metà febbraio 2013 le sono somministrati 42 cicli di chemioterapia di combinazione, che le provocano al termine del trattamento astenia moderata; pertanto, in considerazione del quadro clinico di malattia che mostra una risposta persistente, del progressivo peggioramento dell'astenia e della scarsa conoscenza sulle tossicità a lungo termine del trattamento prolungato con capecitabina, in accordo con la paziente si decide di interrompere la chemioterapia con capecitabina e proseguire con il solo lapatinib, che al momento della stesura dell'articolo è ancora in corso dopo oltre 64 cicli.

All'ultima rivalutazione strumentale con RM encefalo a novembre 2017 non sono presenti lesioni secondarie (**Figura 2**); inoltre non vi è evidenza di progressione di malattia in altra sede.

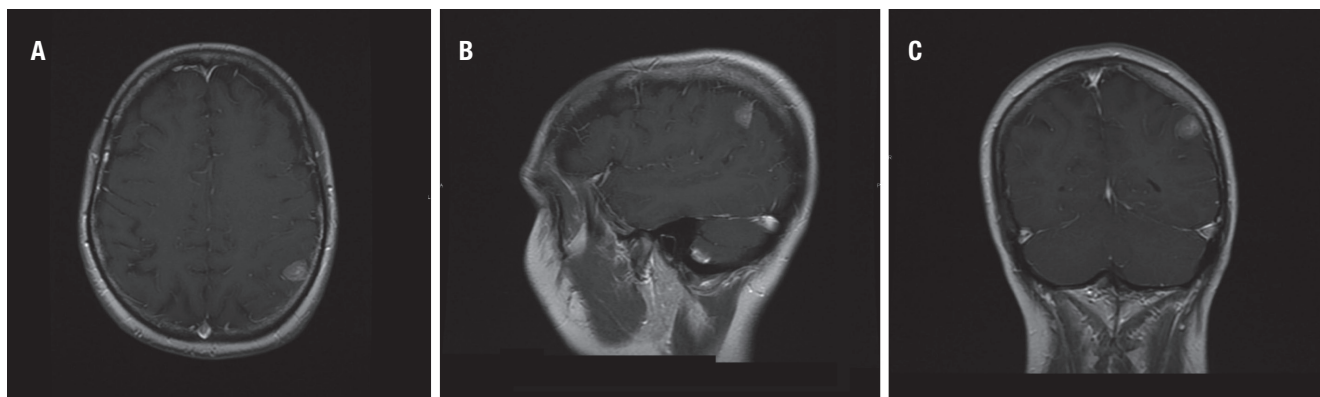


Figura 1. Risonanza magnetica dell'encefalo a settembre 2009. (A) immagine assiale; (B) immagine sagittale; (C) immagine coronale.

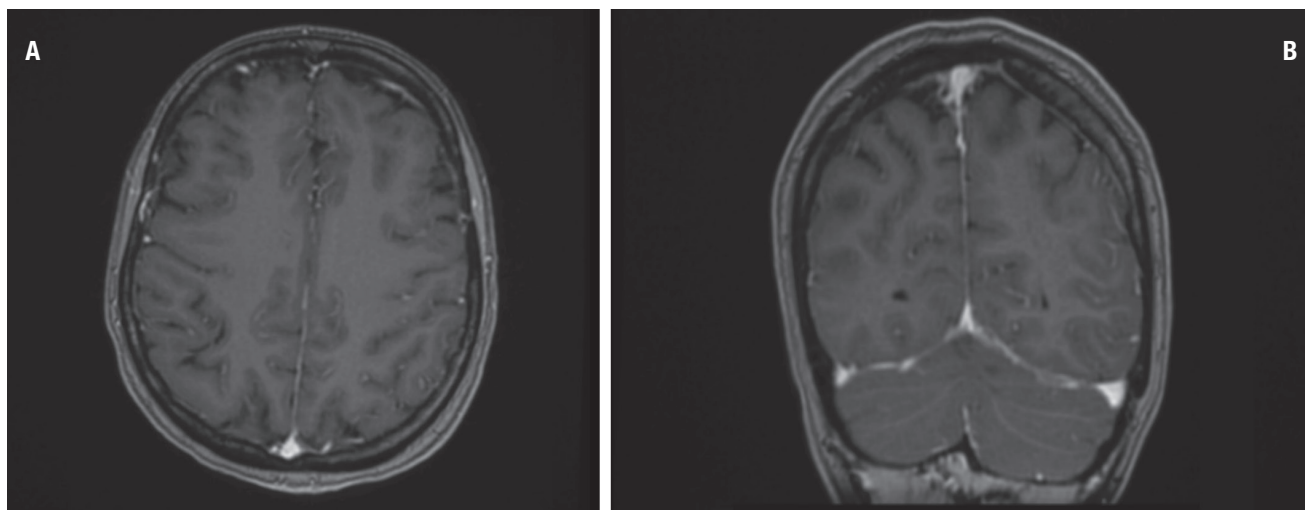


Figura 2. Risonanza magnetica dell'encefalo a novembre 2017. (A) immagine assiale; (B) immagine coronale.

Considerazioni cliniche

Le pazienti con carcinoma della mammella metastatico HER2-positivo sono maggiormente a rischio di sviluppare metastasi del SNC con un'incidenza del 30-55% se confrontate con la restante popolazione metastatica (5-15%) [1].

Nel caso clinico descritto, la paziente è stata avviata al trattamento con capecitabina-lapatinib sulla base dei risultati dello studio registrativo, un trial randomizzato di fase III, condotto in pazienti con tumore mammario HER2-positivo pretrattate con regimi contenenti taxani, antracicline e trastuzumab. Lo studio ha confrontato la combinazione con la sola capecitabina dimostrando un miglioramento significativo del *time to progression* (TTP) [8,4 vs 4,4 mesi; HR 0,49; IC 95% 0,34-0,71; $p < 0,001$]. Risultati soddisfacenti sono stati ottenuti anche in termini di *overall response rate* (ORR) e di *clinical benefit rate* (CBR) [ORR 22% e 14%, CBR 27% e 18%, rispettivamente] senza un aumento significativo del tasso di eventi avversi gravi. Lo studio ha inoltre evidenziato un trend incrementale della sopravvivenza globale (OS) e una riduzione della prima progressione a livello cerebrale nel braccio di combinazione (4 vs 11 mesi) [2].

L'attività di lapatinib a livello encefalico è stata successivamente valutata in modelli preclinici [3] e in

uno studio di fase II (LANDSCAPE) [4] che ne hanno dimostrato la capacità di penetrare la barriera emato-encefalica (BEE). Quest'ultimo studio, condotto in 45 pazienti non precedentemente trattate con radioterapia *whole-brain* (WBRT), ha riportato una risposta parziale con l'associazione capecitabina-lapatinib nel 65,9% dei casi (IC 95% 50,1-79,5).

Riguardo al caso clinico descritto, occorre sottolineare come le opzioni terapeutiche disponibili per le pazienti con metastasi encefaliche HER2-positive si siano ampliate negli ultimi anni. Recentemente, trastuzumab-emtansine (TDM1) ha mostrato attività in pazienti con recidiva di malattia HER2-positiva. Nello studio EMILIA [1] infatti, TDM1 è risultato superiore a capecitabina e lapatinib in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e OS, in pazienti con recidiva di malattia nel corso o entro 6 mesi dal completamento della terapia con trastuzumab. Tuttavia lo studio non aveva arruolato soggetti con malattia esclusivamente encefalica e l'attività di TDM1 sul SNC emerge dalle sole analisi di sottogruppo. Tra le nuove molecole va annoverato neratinib, recentemente approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per la malattia localizzata, che ha anche mostrato di essere attivo a livello encefalico [5].

Nelle pazienti in postmenopausa, che iperesprimono HER2 e coesprimono il recettore ormonale ER, un'op-

zione terapeutica può essere l'associazione di lapatinib con un inibitore dell'aromatasi. Questa combinazione è risultata superiore in termini di PFS (8,2 *vs* 3 mesi rispettivamente), percentuale di risposta e beneficio clinico quando confrontata con il solo inibitore in uno studio di fase III. Tuttavia, in questo studio, le pazienti con malattia a carico del SNC sono state escluse [6].

Disclosure

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

I dott. A. Milani, I. Nuzzolese, G. Chilà dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015;26:113-9.
2. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 55:2733-43.
3. Kuhn JG, Robbins H, Mehta M, et al. Tumor sequestration of lapatinib (NABTC 04-01) *Neuro-oncol* 2008;10:783 (abstr ET-05).
4. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:64-71.
5. Feedman RA, Gelman RS, Wefel JS, et al. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) 022: A phase II trial of neratinib for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2016;34:945-52.
6. Johnston S, Pippen J jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538-46.