

Lapatinib e capecitabina in III linea in donna giovane affetta da carcinoma mammario avanzato

Michela Donadio

SSD Oncologia Medica Senologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino

Abstract

Si riporta il caso di una giovane donna affetta da carcinoma mammario avanzato HER2-positivo, insorto in gravidanza, con localizzazioni viscerali all'esordio, trattato in III linea con la combinazione lapatinib e capecitabina con una risposta tumorale pressoché completa di lunga durata e attualmente ancora in risposta. La paziente era stata trattata in I linea con il doppio blocco, pertuzumab e trastuzumab, e alla progressione di malattia con T-DM1 ottenendo una stabilità di breve durata.

Situazione clinica iniziale

La paziente è una donna di 33 anni, all'ottavo mese di gravidanza, che giunge alla nostra osservazione a febbraio 2014 per riscontro occasionale di un nodulo nella mammella destra. Non presenta familiarità per

carcinoma mammario; menarca a 16 anni con cicli regolari, due gravidanze a termine. In anamnesi patologica remota nulla di rilevante.

La paziente porta in visione: 1) ecografia mammaria (febbraio 2014): in Q3 ai limiti con Q4 della mammella destra formazione ipoecogena, caratterizzata dalla confluenza di più nodulazioni, diametro massimo 25 mm. In Q1-Q3 omolaterale ulteriore nodulazione di 13 mm. In sede ascellare destra multipli linfonodi privi di ilo; 2) agobiopsia della mammella destra: l'esame istologico indica carcinoma invasivo G3, recettori per gli estrogeni (ER) 0%, recettori progestinici (PgR) 0%, HER2 3+. Agoaspirato del linfonodo ascellare positivo per cellule di carcinoma.

Si concorda con il chirurgo i tempi per il taglio cesareo e il successivo intervento chirurgico di quadrantectomia e dissezione ascellare. Si richiede l'ecografia addominale che la paziente esegue in data 24 febbraio 2014: presenza di multiple lesioni secondarie epatiche con diametro massimo di 3 cm. Due giorni dopo la paziente si sottopone a taglio cesareo con nascita di un bimbo in ottime condizioni di salute.

La risonanza magnetica (RM) mammaria, effettuata a marzo del 2014, evidenzia in Q1-Q3 verso Q4 lesioni di tipo *mass* e *non mass like* apparentemente prive di mezzo di contrasto, verosimilmente per fenomeni necrotici, con estensione complessiva di 55 × 66 × 30 mm; multipli linfonodi ascellari con diametro fino a circa 34 mm. Sempre a marzo 2014 esegue: una scintigrafia ossea total body che è negativa, un ecocardiogram-

Indirizzo per la corrispondenza:

Michela Donadio

e-mail: michela.donadio@gmail.com

Accettato: 24/04/2018 - 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/

ma che riporta una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) pari all'84% e una tomografia assiale computerizzata (TAC) torace-addome che conferma la presenza di multiple adenopatie ascellari a destra, nodulo alla mammella destra e multiple lesioni epatiche ipodense con cercine iperdenso che raggiungono i 35 mm di diametro. All'esame obiettivo mammario si rileva una formazione Q1-Q3-Q4 nella mammella destra adesa ai piani sottostanti con lieve retrazione del capezzolo; linfonodi ascellari palpabili, mobili, non dolenti alla palpazione.

Approccio terapeutico alla malattia metastatica

In considerazione della malattia HER2-positiva e della presenza di metastasi epatiche si pone indicazione al trattamento di I linea con pertuzumab e trastuzumab, che inizia in data 14 marzo 2014, e docetaxel, posticipato ai primi di aprile dato il breve tempo intercorso dal taglio cesareo per evitare complicanze infettive. Il marcatore tumorale Ca15.3 che al basale (marzo 2014) è 200 U/ml si normalizza (Ca15.3 34 U/ml) dopo i primi 3 cicli. A luglio 2014, al termine dei 6 cicli di terapia, si registra una risposta parziale clinica a livello loco-regionale; la TAC torace-addome di *restaging* rileva un quadro di risposta parziale epatica. La paziente prosegue con pertuzumab e trastuzumab di mantenimento dall'agosto 2014 e la TAC di controllo in ottobre 2014 mostra una risposta completa a livello epatico.

La mammografia ed ecografia di ottobre 2014 riscontrano, rispettivamente, a destra un'area di microcalcificazioni a morfologia irregolare a stampo, estesa per circa 20 mm in Q1-Q3-Q4 e multiple piccole aree ipocogene disomogenee con diametro inferiore al cm, possibile espressione di frammentazione della pregressa lesione; la presenza di alcuni linfonodi ascellari a destra. In considerazione della risposta completa a livello epatico e della risposta parziale mammaria e linfonodale ascellare, il chirurgo su richiesta della paziente decide di effettuare l'intervento chirurgico. In data 22 ottobre 2014 la paziente si sottopone a in-

tervento di ampia resezione mammaria destra e dissezione ascellare con diagnosi istologica di carcinoma duttale infiltrante G3; pT1c (12 mm), pN0 (LFN 0/10); ER 0%; PgR 0%; Ki67 65%; HER2 3+; margini indenni. La paziente si sottopone a radioterapia della mammella residua destra dall'1 dicembre 2014 al 13 gennaio 2015 e da gennaio a settembre 2015 prosegue il trattamento di mantenimento con pertuzumab e trastuzumab.

La TAC torace-addome di controllo del gennaio 2016 evidenzia la progressione di malattia con comparsa di multipli secondarismi ai linfonodi mediastinici a livello della finestra aorto-polmonare e di area litica di rimaneggiamento del corpo vertebrale D1 con coinvolgimento del muro posteriore, confermata dalla RM come unica lesione ossea del soma D1. La paziente effettua radioterapia stereotassica ablativa su D1 (14 Gy) e previa valutazione odontoiatrica inizia la terapia con denosumab 120 mg sc. In considerazione della progressione di malattia a livello linfonodale e osseo, si pone indicazione a cross terapeutico con trastuzumab emtansine (T-DM1), che viene iniziato a marzo 2016. La TAC torace-addome di rivalutazione del giugno 2016 dimostra una stabilità dei secondarismi linfonodali a livello della finestra aorto-polmonare e rimineralizzazione della lesione litica del corpo di D1. La paziente prosegue il trattamento con T-DM1 per 12 cicli.

Dopo circa 6 mesi, a gennaio 2017, la TAC rileva una progressione di malattia a livello polmonare e dei linfonodi mediastinici, con comparsa di un addensamento nel lobo superiore sinistro in sede paramediastinica e linfonodale a livello della finestra aorto-polmonare di 16 × 7 mm circa (**Figura 1A** e **Figura 2A**). La paziente inizia quindi una chemioterapia di III linea con lapatinib e capecitabina. Ad aprile 2017, dopo 4 cicli di trattamento con la combinazione, la TAC mostra la pressoché completa scomparsa dell'addensamento in sede paramediastinica anteriore del lobo superiore sinistro ove residua una stria densa e una risposta completa dei linfonodi mediastinici (**Figura 1B** e **Figura 2B**). Non presenza di metastasi focali epatiche e deformazione e ossificazione del soma di D1 (stabilità di malattia). In seguito alla comparsa di

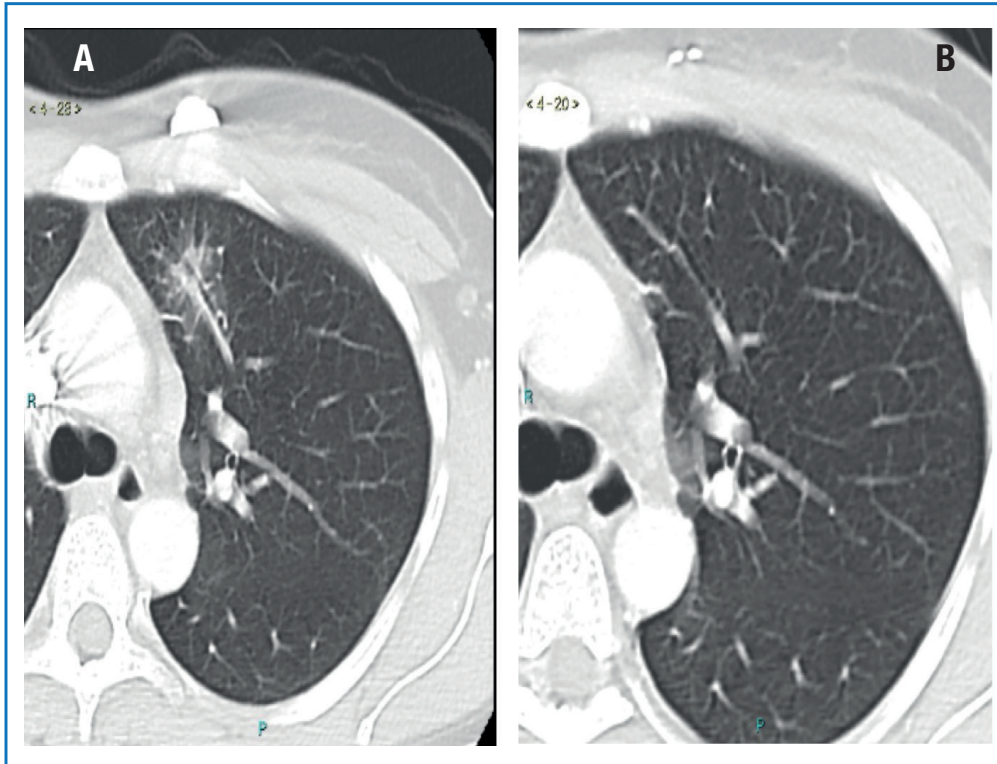


Figura 1. TAC polmonare (A) basale (gennaio 2017) e (B) dopo 4 cicli di terapia con lapatinib più capecitabina (aprile 2017).

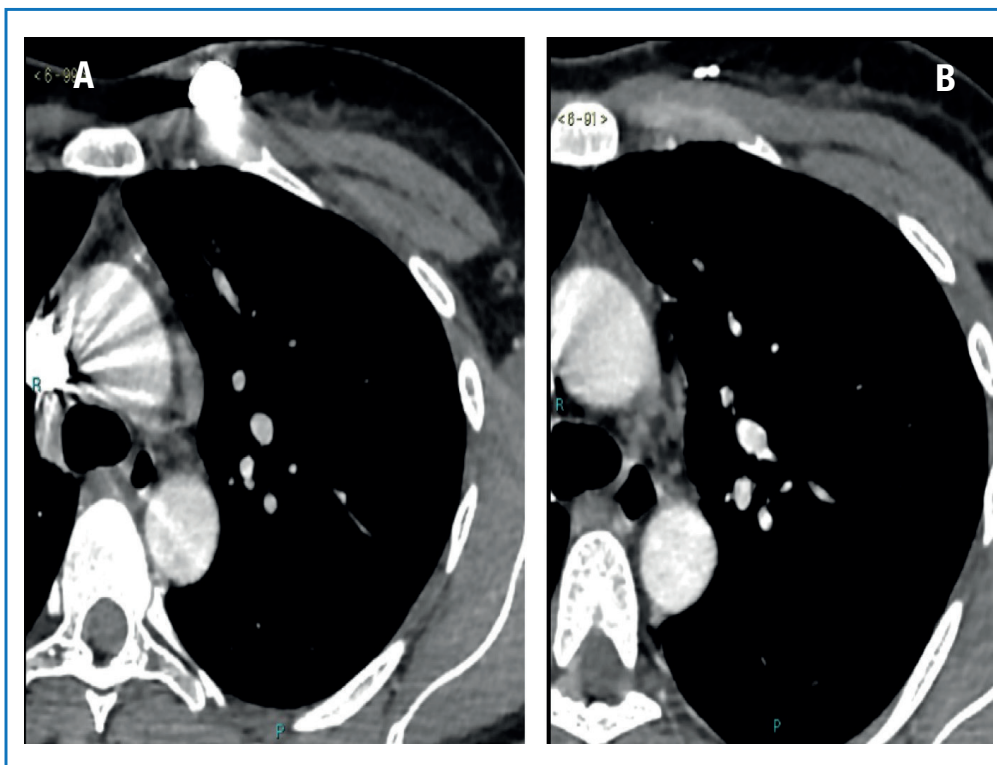


Figura 2. (A) TAC basale con multipli secondarismi ai linfonodi mediastinici (gennaio 2017) e (B) risposta completa dopo 4 cicli di terapia con lapatinib più capecitabina (aprile 2017).

sindrome mano-piede di grado 2, nel giugno 2017 la paziente proseguì il trattamento con lapatinib a dose piena e riduce capecitabina a 2000 mg/die per 14 giorni ogni 21. I controlli strumentali effettuati a ottobre 2017 e a febbraio 2018 confermano la persistenza della risposta completa polmonare e della stabilizzazione della malattia ossea. In data 19 marzo 2018 inizia il 18° ciclo di lapatinib + capecitabina.

Considerazioni cliniche

Nella malattia HER2-positiva il doppio blocco con trastuzumab e pertuzumab in aggiunta alla chemioterapia con taxani si è affermato come standard terapeutico in I linea, grazie alla dimostrazione di un aumento della sopravvivenza mediana di circa 17 mesi rispetto al solo trastuzumab con docetaxel [1]. Studi randomizzati condotti con T-DM1 hanno stabilito che questo farmaco è la scelta ottimale in pazienti con malattia trastuzumab resistente [2,3]. Poco nota è però l'efficacia del T-DM1

nelle pazienti precedentemente esposte a pertuzumab, come nel caso della nostra paziente, in quanto nello studio EMILIA non erano state arruolate pazienti trattate in I linea con il doppio blocco.

Sono stati recentemente pubblicati studi osservazionali retrospettivi [4,5] sull'utilizzo del T-DM1 nella pratica clinica, che evidenziano una potenziale minore attività del T-DM1 nelle pazienti trattate in I linea con il doppio blocco, rispetto alle pazienti degli studi registrativi trattate in I linea con solo trastuzumab. Un inibitore tirosino-chinasico di HER2 come lapatinib, grazie al suo diverso meccanismo d'azione (in preclinica riduzione del turnover del recettore con accumulo dello stesso sulla membrana citoplasmatica) può rappresentare una valida scelta alternativa nelle pazienti trattate in I linea con trastuzumab e pertuzumab. La paziente del caso presentato, dopo una progressione a livello polmonare e linfonodale in corso di T-DM1 ha ottenuto una risposta completa polmonare e linfonodale e una stabilizzazione della malattia ossea di lunga durata, tuttora in corso, con lapatinib e capecitabina in III linea.

Disclosures

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

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

Bibliografia

1. Baselga J, Cortés 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.
2. Dieras V, Miles D, Verma S et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:732-42. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2.09Dieras+V%2C+Miles+D%2C+Verma+S++Final+overall+survival+results+from+the+randomized+phase+3+EMILIA+study+of+trastuzumab+emtansine+versus+capecitabine+plus+lapatinib+in+patients+with+previously+treated+HER2-positive+advanced+breast+cancer.+Lancet+Oncol+2017>

3. Krop IE, Kim SB, Martin AG et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:743-54.
4. Dzitrowicz H, Berger M, Vargo C et al. T-DM1 activity in metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers that received prior therapy with trastuzumab and pertuzumab. *J Clin Oncol* 2016;34:3511-7.
5. Fabi A, De Laurentiis 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.