

Buon controllo di metastasi cerebrali diffuse con lapatinib più capecitabina in paziente con carcinoma mammario HER2-positivo

Giovanni Faggioni

UOC Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova

Abstract

Si presenta il caso di una paziente con carcinoma mammario HER2-positivo, recidivato a livello dei linfonodi sovraclaveari e mediastinici dopo tre e otto anni dalla diagnosi iniziale. Queste recidive vengono ben controllate dalla radioterapia locale, ormonoterapia e trastuzumab. Dopo circa 10 anni dalla prima recidiva, la paziente presenta una progressione cerebrale con numerose e voluminose lesioni, in assenza di una sintomatologia clinica rilevante. Per evitare gli effetti collaterali a breve e lungo termine del trattamento radioterapico *whole brain*, la paziente viene trattata inizialmente con lapatinib e capecitabina alla

luce dei favorevoli dati di efficacia di questa combinazione sulle metastasi cerebrali da carcinoma mammario HER2-positivo. Questa terapia ottiene una considerevole riduzione delle lesioni, consentendo di rinviare la radioterapia panencefalica a un tempo successivo con un *burden* tumorale inferiore. La risposta alla radioterapia è evidente e significativa e si prolunga per circa 10 mesi, durante i quali la paziente prosegue il trattamento con capecitabina e lapatinib, che contribuisce a prolungare l'intervallo libero da progressione. Questo caso suggerisce che lapatinib possa rappresentare il trattamento di elezione in casi di malattia ad andamento indolente, caratterizzato da lunghi intervalli liberi da progressione e paucisintomaticità, al fine di rinviare il ricorso a trattamenti più invasivi.

Situazione clinica iniziale

Il caso clinico riguarda una donna che giunge alla nostra attenzione nel gennaio 2001, all'età di 52 anni, in seguito a intervento di mastectomia sinistra e linfadenectomia ascellare omolaterale eseguito per il

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Faggioni

e-mail: giovanni.faggioni@iov.veneto.it

Accettato: 13/03/2018 - 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/

riscontro di neoplasia mammaria. Nell'anamnesi familiare risultano due casi di carcinoma mammario: la madre, ammalatasi a 83 anni, e una prozia materna, ammalatasi a 35 anni. La paziente riferisce inoltre due gravidanze a termine e l'assunzione, al momento della diagnosi, di terapia estrogenica sostitutiva da circa 3 anni in seguito alla menopausa intercorsa all'età di 49 anni. L'anamnesi patologica remota riporta isterectomia per fibromatosi uterina a 45 anni e null'altro di rilevante.

Il referto istologico della mastectomia documenta che si tratta di carcinoma duttale infiltrante della mammella di 2,2 cm, G3, con estesa componente intraduttale, caratterizzato da spiccate dismetrie nucleari, frequenti aspetti tipo comedocarcinoma e presenza di microcalcificazioni; la presenza di metastasi linfonodali, repertate in 3 su 15 linfonodi ascellari esaminati, porta alla conclusione di una neoplasia in stadio pT2(is)N1aM0. L'analisi dei fattori prognostico-predittivi evidenzia espressione del recettore per gli estrogeni nell'80% delle cellule esaminate, del recettore progesteronico nel 40%, iperespressione del recettore HER2 (3+ in immunistochemica) ed espressione di Ki67 pari al 20%.

La paziente all'epoca si sottopone a chemioterapia adiuvante con epirubicina 120 mg/mq ogni 4 settimane per 4 somministrazioni, seguite da ciclofosfamide 600 mg/mq + metotrexate 40 mg/mq + 5-fluorouracile 600 mg/mq (CMF) ai giorni 1 e 8 ogni 4 settimane, per 4 cicli. Al termine della chemioterapia, conclusa ad agosto 2001, inizia la terapia ormonale con tamoxifene 20 mg/die.

Approccio terapeutico alla malattia metastatica

Dopo poco più di 2 anni e mezzo, ad aprile 2004, in seguito a un aumento progressivo dei valori di Ca15.3, la paziente esegue una tomografia a emissione di positroni-tomografia computerizzata (PET-CT) con 18-FDG che evidenzia un elevato accumulo di tracciante a livello di alcuni linfonodi in sede sovraclaveare sinistra e al corpo dello sterno. La paziente

viene trattata con radioterapia esterna: 50 Gy erogati in 25 frazioni sulla fossa sovraclaveare sinistra, più ulteriori 10 Gy in 5 frazioni sullo sterno; si sospende inoltre tamoxifene sostituendolo con letrozolo 2,5 mg/die. Il valore di Ca15.3 rientra progressivamente nei limiti e i controlli strumentali nei mesi seguenti dimostrano una risposta completa al trattamento che si mantiene per circa 5 anni.

A luglio 2009, in concomitanza con un nuovo incremento del marcatore tumorale, la PET-CT riscontra una nuova recidiva di malattia, evidenziata da un modesto incremento della captazione a carico di alcuni linfonodi mediastinici. In considerazione della nota iperespressione di HER2 riportata nel referto istologico iniziale e confermata da un test di ibridazione fluorescente *in situ* (FISH) eseguito sul tumore primitivo, e data l'assenza di malattia viscerale e la modesta entità della recidiva, si inizia una terapia con trastuzumab (6 mg/kg ogni 21 giorni, con dose carico di 8 mg/kg) associata a terapia ormonale con exemestane 25 mg/die.

La paziente ottiene così una nuova risposta completa, documentata dalla scomparsa dei reperti evidenziati alla PET-CT e dalla riduzione del marcatore tumorale entro i limiti di norma, che perdura per altri 4 anni e mezzo.

Durante tutto questo periodo la paziente non lamenta alcuna sintomatologia di rilievo fino a febbraio 2014, quando inizia a riferire la comparsa di cefalea ricorrente e lieve instabilità nella marcia. A marzo 2014 si sottopone pertanto a una TAC dell'encefalo con mezzo di contrasto che riscontra multipli noduli vascolarizzati diffusi in ambito encefalico, il maggiore dei quali (37 mm) a livello cerebellare, associati a edema perilesionale e compatibili con localizzazioni metastatiche di malattia. Non si evidenziano peraltro localizzazioni di malattia in altre sedi extra-craniche. Vista l'estensione e il numero delle lesioni cerebrali (**Figura 1A**) e considerate le buone condizioni cliniche della paziente i cui sintomi sono migliorati dopo l'inizio della terapia steroidea, dopo un consulto multidisciplinare si decide di iniziare un trattamento con capecitabina 2000 mg/mq/die per 14 giorni consecutivi ogni 21 e lapatinib 1250 mg/die dal giorno 1 al giorno 21.

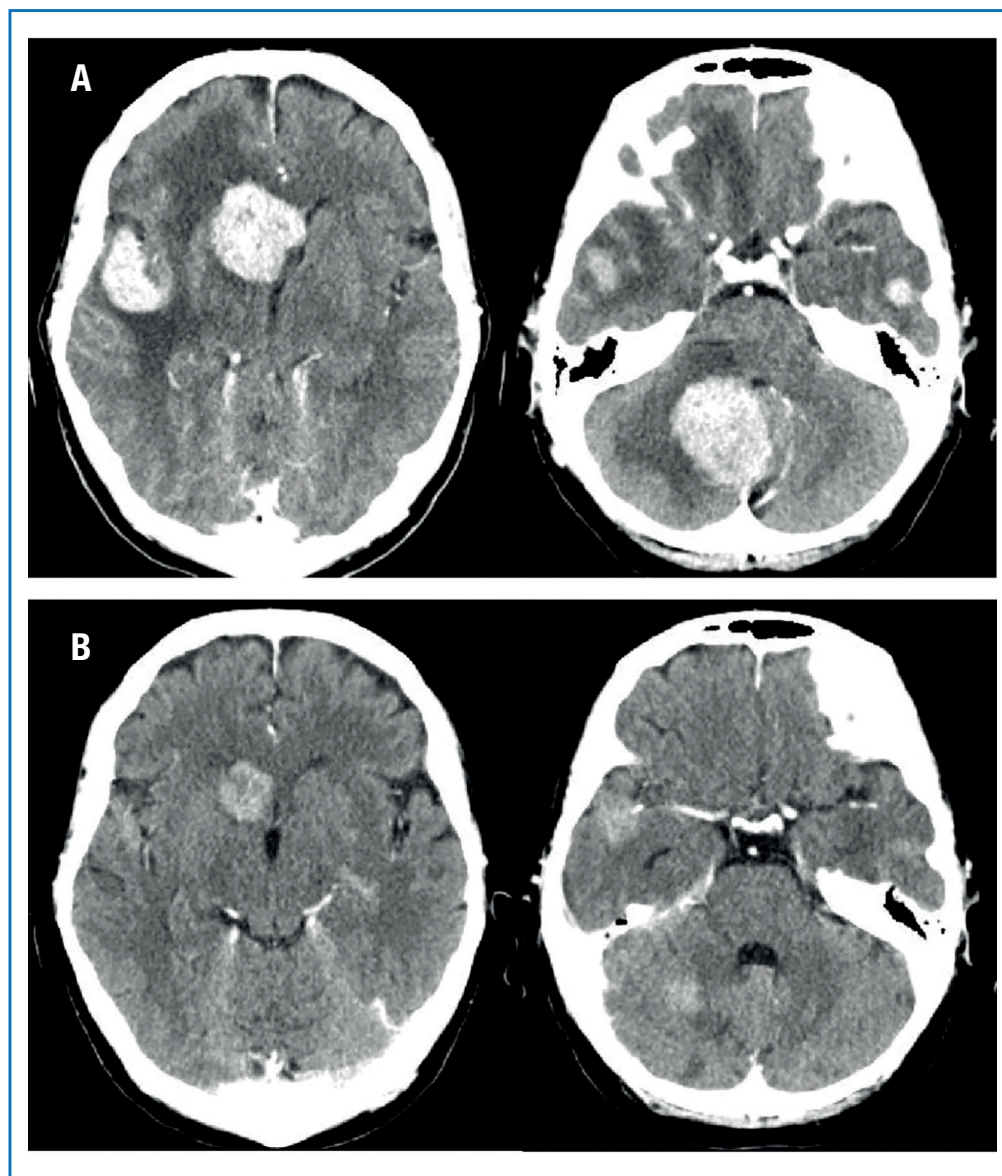


Figura 1. (A) metastasi cerebrali all'esordio (marzo 2014) e (B) dopo 4 cicli di trattamento con lapatinib e capecitabina (maggio 2014).

La rivalutazione di malattia dopo i primi 4 cicli della combinazione indica una sensibile riduzione dimensionale delle lesioni encefaliche (la maggiore, in sede cerebellare destra, di 25 mm *vs* 37 mm). In questa fase non si verificano tossicità di rilievo e la paziente continua la terapia a dosaggio pieno (**Figura 1B**).

A settembre 2014, dopo 8 mesi di trattamento, le indagini strumentali documentano un incremento dimensionale delle lesioni cerebrali, pur in assenza di sintomi neurologici e pertanto la paziente viene sottoposta a radioterapia panencefalica (30 Gy in 10

frazioni) (**Figura 2A**). Al termine della radioterapia si riprende il trattamento con capecitabina e lapatinib, riducendo la dose di capecitabina del 25% per la comparsa di sindrome mano-piede di grado 3 e mantenendo lapatinib al 100% della dose prevista. La rivalutazione, dopo due mesi dal termine della radioterapia, mostra una evidente riduzione delle lesioni encefaliche (**Figura 2B**).

La risposta al trattamento si prolunga per altri 8 mesi, fino a luglio 2015, quando una nuova rivalutazione rileva un incremento dimensionale delle lesioni

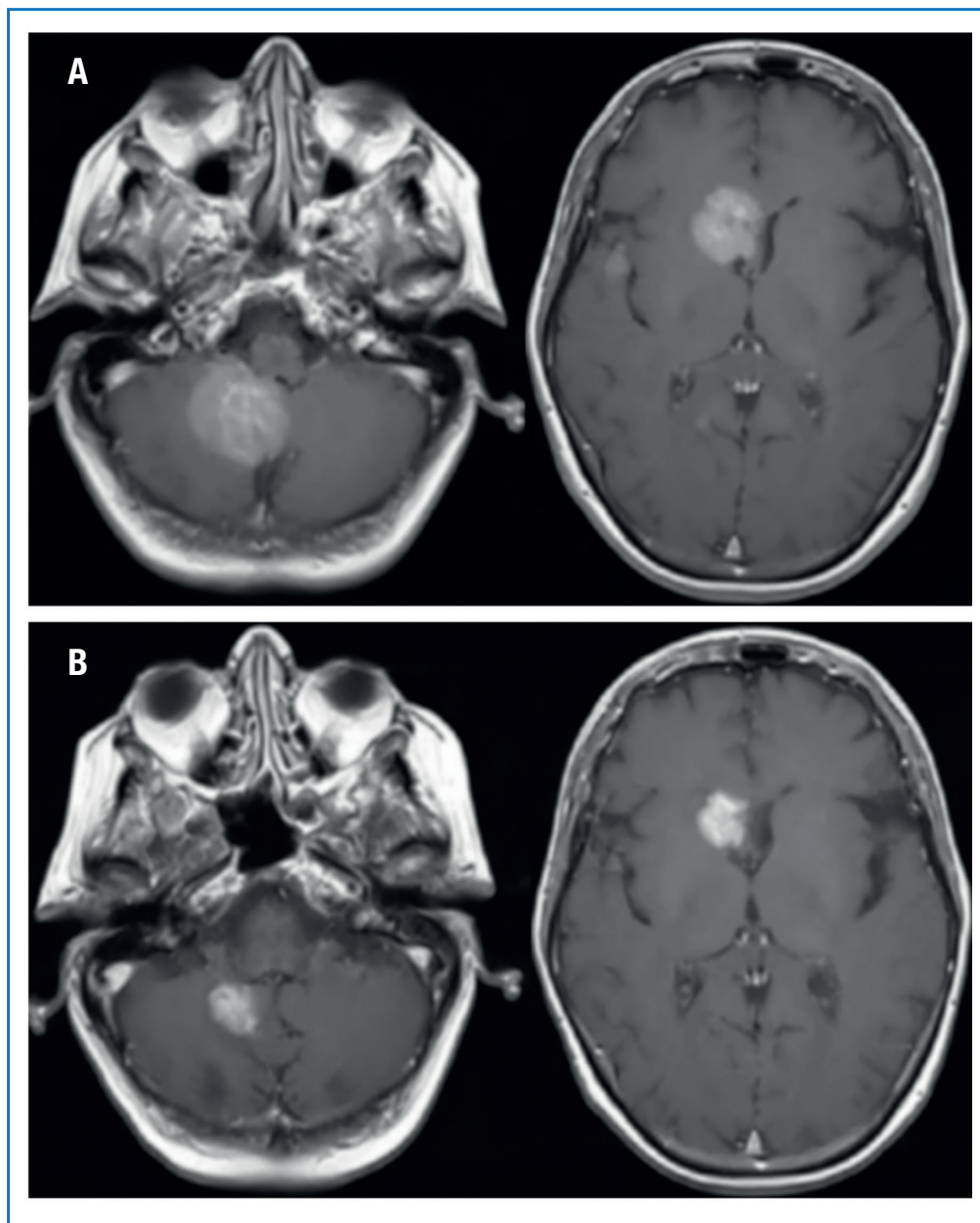


Figura 2. (A) confronto tra le dimensioni delle lesioni cerebrali prima della radioterapia panencefalica (settembre 2014) e (B) dopo la radioterapia (novembre 2014).

note, iniziale shift della linea mediana verso sinistra, compressione sul 4° ventricolo e sul corno frontale del ventricolo laterale di destra.

Si interrompe pertanto la terapia con capecitabina e lapatinib e si inizia una nuova linea con trastuzumab emtansine (3,6 mg/kg ogni 21 giorni), proseguita però per soli tre mesi a causa di una ulteriore progressione della malattia intra-cranica documentata radiologicamente. Dal punto di vista clinico la pa-

ziente lamenta una moderata astenia agli arti inferiori che tuttavia non influisce sullo svolgimento delle normali attività quotidiane.

Si decide quindi di iniziare un nuovo trattamento con vinorelbina in combinazione con trastuzumab, iniziato a ottobre 2015, e di richiedere una valutazione specialistica per trattamento radioterapico con tecnica stereotassica a scopo palliativo sulle lesioni cerebrali accresciutesi ulteriormente. Il trattamento è

eseguito a febbraio 2016 con tecnica volumetrica a intensità modulata (25 Gy in 5 frazioni) sulle 4 lesioni encefaliche più voluminose, ottenendo una lieve riduzione delle loro dimensioni. Nei mesi successivi la paziente si mantiene in condizioni generali stabili, lamentando moderata instabilità della marcia e lieve cefalea costante, e prosegue il trattamento con vinorelbina e trastuzumab.

A settembre 2016, la paziente viene ricoverata per la comparsa improvvisa di emiplegia agli arti inferiori, ritenzione urinaria con globo vescicale e importanti algie al rachide. Gli accertamenti evidenziano la presenza di lesioni di natura secondaria estese a livello leptomeningeo lungo tutto il midollo spinale. Considerate le condizioni cliniche generali ancora discrete e le scarse opzioni di trattamento ancora disponibili, dopo un colloquio approfondito con la paziente e i familiari, si decide di eseguire un trattamento radioterapico a scopo palliativo su tutto il nevrasso (dose somministrata: 30 Gy in 10 frazioni). Il trattamento ottiene un miglioramento del dolore, un parziale recupero della motilità degli arti inferiori e del controllo sfinteriale.

Dopo la dimissione la paziente è affidata a un team di cure palliative domiciliari, interrompendo le cure oncologiche attive. Ad aprile 2017, dopo circa 6 mesi trascorsi con un buon controllo dei sintomi gestiti a domicilio, la paziente va incontro ad exitus

Considerazioni cliniche

Nel caso clinico presentato la paziente affetta da carcinoma mammario HR+/HER2+, non sottoposta dopo chirurgia a terapia adiuvante con trastuzumab, ha presentato una prima recidiva sistemica a livello linfonodale in corso di terapia ormonale adiuvante. La malattia è inizialmente controllata con radioterapia esterna e alla successiva progressione, a circa 5 anni dalla prima recidiva, trattata con trastuzumab e terapia ormonale, ottenendo una risposta completa documentata alla PET-CT e perdurata per altri 4 anni e 5 mesi. In un quadro di controllo ottimale della malattia extra-cranica, la paziente presenta una pro-

gressione cerebrale con numerose e voluminose lesioni, non suscettibili di trattamenti loco-regionali, pur in assenza di una sintomatologia clinica rilevante. Al fine di risparmiare alla paziente gli effetti collaterali a breve e lungo termine correlati al trattamento radioterapico *whole brain*, si decide di non ricorrere immediatamente a tale trattamento considerato lo standard in tali situazioni, ma di prediligere il trattamento sistemico con lapatinib e capecitabina, alla luce dei dati favorevoli di efficacia proprio sulle metastasi cerebrali da carcinoma mammario HER2-positivo.

La terapia con lapatinib e capecitabina ottiene in breve tempo una riduzione considerevole delle dimensioni delle lesioni, pari a circa il 33% del volume iniziale, mantenuta per un periodo di circa 6 mesi. Ciò consente di rinviare il ricorso alla radioterapia panencefalica e, al momento in cui si è resa necessaria, di eseguirla con un carico di malattia inferiore a quello iniziale, riducendo in parte il rischio di un'ipertensione endocranica conseguente all'edema infiammatorio causato dalla radioterapia stessa. La risposta alla radioterapia è evidente e significativa, e si è prolungata per circa 10 mesi, durante i quali la paziente ha comunque proseguito anche il trattamento con capecitabina e lapatinib, che ha verosimilmente contribuito a prolungare l'intervallo libero da progressione.

Purtroppo, le successive linee di terapia non hanno ottenuto risultati così significativi, in particolare il trattamento con trastuzumab emtansina si è dimostrato inefficace (progressione dopo 3 cicli), così come la ripresa di trastuzumab in associazione a vinorelbina. La paziente, in ogni caso, non è mai andata incontro a una progressione extra-cranica, mentre le lesioni intra-craniche hanno mantenuto un certo grado di radiosensibilità che ha permesso, dapprima con la radioterapia stereotassica sulle lesioni maggiori e poi con il trattamento *total spine* al momento della progressione leptomeningeale, un discreto controllo della sintomatologia e una sopravvivenza globale di 62 mesi dal momento della comparsa delle lesioni cerebrali.

Il carcinoma della mammella HER2-positivo è con-

siderato un sottogruppo a prognosi particolarmente sfavorevole a causa della frequenza e della rapidità con cui è in grado di metastatizzare a vari organi, in particolare al sistema nervoso centrale. Pur essendo stati miglioramenti molto rilevanti nel trattamento di questa patologia grazie all'introduzione di farmaci a bersaglio molecolare anti-HER2, il carcinoma mammario metastatico HER2-positivo continua a essere una patologia a prognosi sfavorevole. Si incontrano tuttavia non di rado nella pratica clinica casi di pazienti affette da tale condizione, che presentano un insolito decorso indolente, con prolungati intervalli liberi da progressione rispetto alla media. È noto in particolare che la malattia "triplo positiva", che esprime cioè anche i recettori ormonali oltre a HER2, rispetto a quella con recettori ormonali negativi, rappresenta un sottogruppo a prognosi migliore, sebbene meno responsiva ai trattamenti chemioterapici [1]. Nel caso clinico in oggetto, in assenza di metastasi viscerali e con un carico di malattia limitato, la terapia ormonale in associazione a trastuzumab ha consentito di ottenere un ottimo e prolungato controllo della malattia metastatica, anche dopo che sembrava fosse divenuta ormono-resistente in seguito a due linee di terapia ormonale precedenti (tamoxifene e letrozolo).

È noto inoltre che proprio l'efficacia dei trattamenti anti-HER2 nel controllo delle metastasi extra-craniche, oltre alla limitata permeabilità della barriera emato-encefalica di molecole voluminose come gli anticorpi monoclonali, concorra a determinare l'aumento dell'incidenza di metastasi cerebrali tra le pazienti affette da malattia metastatica HER2-positiva [2]. In questo caso la paziente ha sviluppato le metastasi cerebrali dopo circa 10 anni dalla prima recidiva sistemica e in presenza di un completo controllo delle altre sedi di malattia. Il fatto che il carico di malattia intra-cranica fosse così elevato in assenza di una sintomatologia clinica rilevante, fa supporre che questa si sia sviluppata molto lentamente, senza comportare manifestazioni neurologiche acute.

Il trattamento delle metastasi cerebrali si giova generalmente di metodiche chirurgiche o radioterapiche, atte a consentire un controllo locale di malattia.

Le terapie sistemiche ottengono generalmente una limitata efficacia verosimilmente a causa della barriera ematoencefalica. Nel caso presentato non era possibile ricorrere alla chirurgia o a una radioterapia centrata sulle lesioni (stereotassi o radiochirurgia) a causa del loro numero e delle dimensioni. La tecnica standard di trattamento in casi del genere prevede pertanto l'irradiazione a scopo palliativo dell'intero encefalo [3].

Nel caso di carcinoma mammario HER2-positivo, lapatinib in associazione a capecitabina rappresenta una possibilità terapeutica di rilievo, in grado di ottenere un buon controllo della malattia e di rinviare il ricorso alla radioterapia panencefalica, gravata da effetti collaterali e rischi non trascurabili. Uno studio di fase II, in cui furono trattate pazienti con metastasi cerebrali da malattia metastatica HER2-positiva non sottoposte a radioterapia in precedenza, ha dimostrato un tasso di risposte obiettive a livello del sistema nervoso centrale pari al 65% e un tempo mediano all'inizio della radioterapia di 8,3 mesi [4]. Nel caso clinico presentato, il trattamento con capecitabina e lapatinib ha in effetti consentito di ridurre di oltre un terzo le dimensioni delle lesioni cerebrali, posticipando il ricorso alla radioterapia che, se eseguita al momento del riscontro delle metastasi, avrebbe comportato un elevato rischio di aumento critico della pressione intracranica dovuto alla formazione di edema cerebrale.

L'opzione capecitabina-lapatinib nel trattamento delle metastasi cerebrali da carcinoma mammario HER2-positivo, pertanto, è a nostro avviso un'alternativa valida, da considerare qualora non sia possibile ricorrere a tecniche più efficaci e mirate per il controllo locale della malattia intra-cranica e non vi sia evidenza di progressione extra-cranica di malattia, situazione per la quale risultano maggiormente indicati altri trattamenti sulla base dei dati di letteratura. In particolare, il trattamento con lapatinib si potrebbe configurare come trattamento di scelta in casi di malattia ad andamento indolente, caratterizzata da lunghi intervalli liberi da progressione e paucisintomaticità, al fine di rinviare il ricorso a trattamenti maggiormente invasivi.

Disclosures

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

Il dott. G. Faggioni dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME et al. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2012;14(5):R129.
2. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol* 2013;14(3):244-8.
3. Yuan P, Gao SL. Management of breast cancer brain metastases: focus on human epidermal growth factor receptor-2 positive breast cancer. *Chronic Dis Transl Med* 2017 Mar 25;3(1):21-32.
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(1):64-71.