

Efficacia di lapatinib e capecitabina a livello sistemico ed encefalico in una paziente progredita al doppio blocco di HER2 con trastuzumab e pertuzumab e a T-DM1

Andrea Fontana

UO Oncologia 2 Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Abstract

Si riporta il caso di una donna con carcinoma mammario di stadio IV *ab initio*, HR-/HER2+. La paziente trattata con pertuzumab e trastuzumab per circa 8 mesi presenta una progressione di malattia sia sistemica che cerebrale. Si decide quindi per un trattamento con T-DM1, che ottiene un controllo di malattia per circa 10 mesi. Successivamente viene proposta una terapia a base di lapatinib e capecitabina con una evidente risposta duratura a livello encefalico. Questo caso clinico suggerisce

come la combinazione di lapatinib + capecitabina si mostri una valida opzione in caso di progressione al doppio blocco di HER2 e a T-DM1. L'interessante attività di lapatinib a livello encefalico rende il farmaco una delle migliori opzioni terapeutiche oggi disponibili in questo setting di pazienti.

Situazione clinica iniziale

Nell'agosto 2015 si presenta all'attenzione del gruppo oncologico multidisciplinare per la patologia mammaria una paziente di 45 anni. In anamnesi patologica remota risulta un'appendicectomia all'età di 15 anni. La paziente si presenta in ottime condizioni cliniche generali (ECOG performance status 0), non presenta comorbidità in atto né assume terapie farmacologiche croniche.

Giunge alla nostra attenzione riferendo da circa un anno la presenza di erosione del capezzolo mammario sinistro associato a dolenzia e gemizio ematico. Gli accertamenti proposti prevedono una valutazione ecografica e una

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Fontana

e-mail: an.fontana@ao-pisa.toscana.it

Accettato: 29/03/2018 - 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/

biopsia eco-guidata di un nodulo mammario al quadrante superiore esterno sinistro. L'esame istologico permette di porre la diagnosi di "carcinoma duttale infiltrante ER 0%, PgR 0%, HER2 3+, Ki67 60%". Si esegue inoltre una biopsia del capezzolo con riscontro di "infiltrazione dermo-epidermica del capezzolo da carcinoma – malattia di Paget del capezzolo". Viene effettuata una stadiazione di malattia mediante scintigrafia ossea, che risulta negativa, e tomografia assiale computerizzata (TAC) cranio-encefalo, torace-addome. Quest'ultimo esame mette in evidenza la presenza di nodularità polmonari sparse compatibili con lesioni secondarie, linfadenopatie in sede prevascolare mediastinica, due centimetriche focalità a carico della mammella sinistra con linfadenopatie centimetriche a livello ascellare omolaterale.

Approccio terapeutico alla malattia metastatica

La paziente è candidata a un trattamento di I linea con trastuzumab, pertuzumab e docetaxel che effettua da settembre 2015 a gennaio 2016; dopo tale data prosegue con trastuzumab e pertuzumab di mantenimento sino a maggio 2016. Gli esami strumentali e clinici in corso di trattamento depongono per una risposta strumentale nelle sedi note di malattia alla prima rivalutazione.

Nel maggio 2016, alla TAC total body di ristadiazione si osserva una progressione di malattia in sede encefalica (comparsa di unica lesione corticale temporale sinistra), linfonodale mediastinica, sovraclaveare sinistra e polmonare. Si osserva inoltre rimaneggiamento osseo misto a livello del corpo sternale. Nel giugno 2016 esegue un trattamento radioterapico encefalico gamma-knife, seguito da un trattamento di II linea con trastuzumab emtansine (T-DM1) che prosegue fino a marzo 2017. Le rivalutazioni documentano anche in questo caso una risposta strumentale di malattia al trattamento radiante (a livello encefalico) e sistemico in atto. La paziente viene sottoposta inoltre a regolari valutazioni ecocardiografiche che non documentano variazioni significative della frazione di eiezione (EF).

Nel marzo 2017 alla TAC total body di rivalutazione si documenta "minimo incremento dimensionale e numerico delle nodularità ripetitive ubiquitariamente distribuite a entrambi gli emitoraci. La maggiore al lobo medio (LM) di 14 × 11 mm. Incremento dimensionale della linfadenopatia ilare destra (17 × 21 mm) e dei linfonodi in sede ascellare bilaterale e sottoclaveare sinistra. Stabile l'esteso rimaneggiamento osseo a carattere misto, prevalentemente addensante, a carico del manubrio e del corpo sternale" (Figura 1A, B, C). La TAC del cranio, eseguita contestualmente, documenta la "scomparsa della lesione secondaria in sede cortico-sottocorticale parieto-temporo-occipitale sinistra (sede di trattamento radioterapico), ma la comparsa di una areola nodulare di 5 mm captante il mezzo di contrasto (mdc), circondata da modesto edema perilesionale, in prima ipotesi di origine secondaria (Figura 1D).

In considerazione dei pregressi trattamenti eseguiti, delle sedi di progressione e in particolare di quella encefalica nonché delle buone condizioni generali della paziente, si propone un trattamento chemioterapico (III linea) con lapatinib 1250 mg/die per os in associazione a capecitabina 2000 mg/mq/die per os giorno 1-14 ogni 21, che la paziente assume da aprile 2017 a novembre 2017. La tolleranza al trattamento risulta complessivamente buona non osservandosi tossicità inattese. La paziente infatti presenta stomatite di grado 2, *hand-foot syndrome* di grado 1 e diarrea di grado 1 che non impongono variazioni o aggiustamenti di dose dei due farmaci. Alla prima rivalutazione strumentale di malattia si osservava "lieve riduzione delle nodularità polmonari note e della linfadenopatia ilare destra, non più visibile la lesione nodulare encefalica destra" (Figura 2A, B, C, D). La seconda rivalutazione di malattia ottenuta mediante TAC cranio-encefalo, torace-addome documenta la sostanziale stazionarietà dei reperti, in particolare non si evidenzia una ripresa di malattia a livello encefalico.

Dopo circa 8 mesi di trattamento la paziente si presenta alla nostra attenzione per la comparsa di sintomatologia dispnoica a riposo e tosse secca stizzosa. Viene anticipata la rivalutazione strumentale di malattia che documenta una progressione di malat-

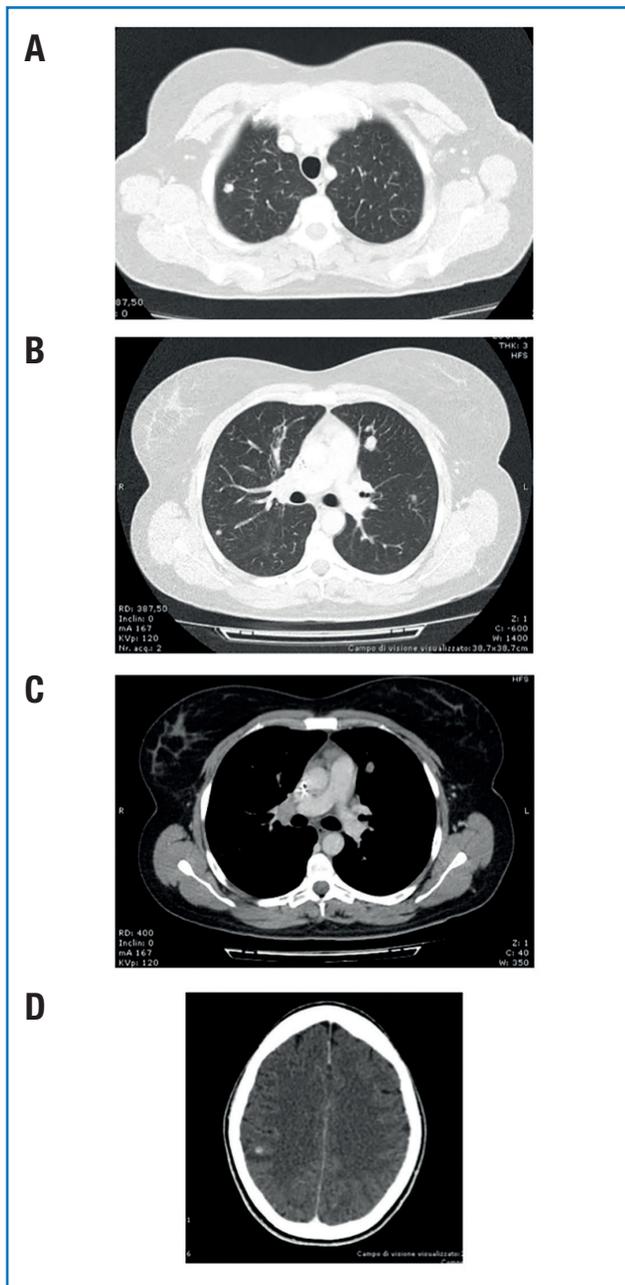


Figura 1. Valutazione TAC prima del trattamento con lapatinib + capecitabina (marzo 2017). Presenza di: **(A, B)** nodularità ripetitive ubiquitariamente distribuite a entrambi gli emitoraci, **(C)** linfadenopatia ilare destra, **(D)** area encefalica nodulare di 5 mm di natura secondaria.

tia a livello linfonodale e polmonare bilaterale con incremento dell'ispessimento dei setti interlobulari. Il quadro è compatibile con linfangite neoplastica. Anche in questa circostanza la valutazione strumen-

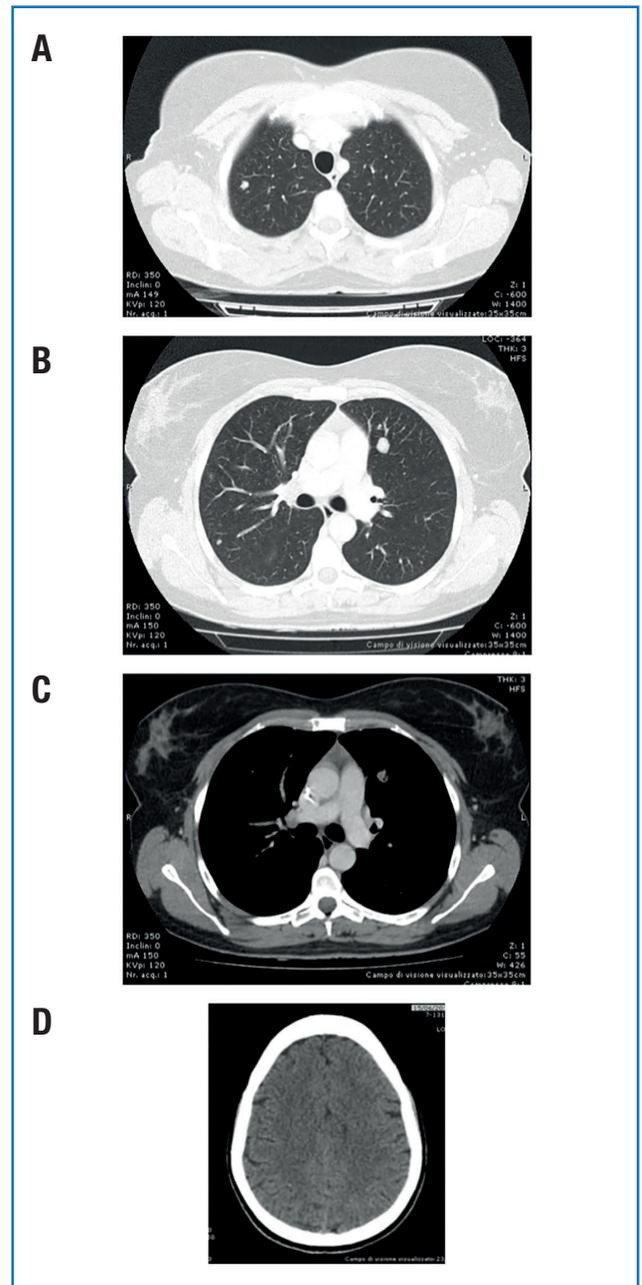


Figura 2. Prima rivalutazione TAC dopo 3 mesi di trattamento con lapatinib e capecitabina. Riduzione **(A, B)** delle nodularità polmonari, **(C)** della linfadenopatia ilare destra; **(D)** non più visibile la lesione nodulare encefalica destra.

tale encefalica non dimostra segni di progressione di malattia. Alla paziente viene quindi proposto un nuovo trattamento chemioterapico (IV linea) con antraciclina liposomiale.

Considerazioni cliniche

Il caso clinico presentato si riferisce a una giovane donna con diagnosi di neoplasia mammaria, stadio IV *ab initio*, HR-/HER2+. In accordo con i dati della letteratura è stato proposto un trattamento chemioterapico in associazione a doppio blocco di HER2 con pertuzumab e trastuzumab. La paziente tuttavia presentava una *progression free survival* (PFS) di circa 9 mesi, inferiore a quanto riportato nello studio registrativo CLEOPATRA [1]. In accordo con l'evidenza scientifica e con le numerose linee guida [2], veniva quindi proposto un trattamento chemioterapico con T-DM1. In questo caso il controllo di malattia si è mantenuto per circa 10 mesi, in linea con quanto riportato nello studio di confronto tra T-DM1 e lapatinib in combinazione a capecitabina, dove la PFS mediana risultava di 9,6 mesi nel braccio T-DM1 rispetto a 6,4 mesi nel braccio lapatinib + capecitabina (HR 0,65, IC 95% 0,55-0,72, $p < 0,001$) [3]. La paziente del caso presentato ha mostrato dopo il primo trattamento una progressione sia sistemica che encefalica, sede che nella malattia HR-/HER2+ può essere presente sino al 30% dei casi. La prima opzione di trattamento a livello encefalico risulta essere di tipo loco-regionale, come il gamma-knife proposto alla paziente. In una analisi retrospettiva dello studio EMILIA si è osservato come le pazienti con metastasi encefaliche trattate e sotto controllo al momento della randomizzazione ottenessero un incremento della

overall survival (OS) con T-DM1 rispetto alla combinazione di lapatinib + capecitabina (OS mediana di 26,8 mesi rispetto a 12,9 mesi; HR 0,38, $p = 0,008$), ma come la PFS e il tempo alla progressione sintomatologica fossero simili. Verosimilmente l'effetto positivo di T-DM1 sulla OS era da imputarsi al controllo sistemico piuttosto che encefalico della malattia [4]. In una recente revisione sistematica che ha preso in considerazione pazienti pretrattate con una o più linee di chemioterapia con trastuzumab e con metastasi encefaliche, l'associazione di lapatinib e capecitabina era in grado di ottenere un tasso di risposte obiettive a livello encefalico del 30% e circa il 60% delle pazienti mostrava un controllo encefalico di malattia per almeno 6 mesi [5]. Anche in questo caso clinico si è osservata una risposta clinica duratura a livello encefalico con la combinazione di lapatinib e capecitabina in una paziente progredita in questa sede dopo un trattamento con T-DM1. Il controllo della malattia sistemica, inoltre, ben si comparava con i dati della letteratura dove la PFS mediana risultava di circa 6 mesi nello studio EMILIA [3] e circa 8 mesi nello studio registrativo di Geyer et al. [6]. In conclusione, questo caso clinico conferma come l'associazione di lapatinib + capecitabina risulti essere una valida opzione in pazienti che progrediscono al doppio blocco di HER2 e a T-DM1. L'interessante attività di lapatinib a livello encefalico rende il farmaco una delle migliori opzioni terapeutiche oggi disponibili in questo setting di pazienti.

Disclosures

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

Il dott. A. Fontana 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. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ et al.; American Society of Clinical Oncology. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Ameri-

can Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;3:2078-99.

3. Verma S, Miles D, Gianni L et al.; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.
4. 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.
5. 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.
6. 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.