

Efficacia della combinazione lapatinib-capecitabina in una paziente con metastasi plurime da carcinoma mammario HER2-positivo

Maria Morritti, Evaristo Maiello

Divisione di Oncologia, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (Foggia)

Abstract

L'iperespressione dell'oncoproteina HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) si verifica in circa il 15-20% dei carcinomi mammari ed è associata a una rapida crescita tumorale e a un comportamento clinico aggressivo. L'introduzione nella pratica clinica di diversi farmaci capaci di inibire l'attività biologica di HER2, come trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine (T-DM1) e lapatinib, ha nettamente modificato la prognosi di queste pazienti. La combinazione dei due inibitori di HER2, trastuzumab e pertuzumab, insieme a un taxano (paclitaxel o docetaxel), è attualmente consi-

derato il trattamento di prima scelta per pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, mentre il T-DM1 viene ritenuto il trattamento da preferire dopo il fallimento della terapia di I linea. Viene qui presentato il caso di una donna di 50 anni affetta da carcinoma mammario HER2-positivo con metastasi ossee, epatiche, polmonari ed encefaliche, resistente sia al trattamento con il doppio blocco trastuzumab-pertuzumab che al trattamento con T-DM1, ma sensibile in III linea terapeutica alla combinazione lapatinib-capecitabina con risposta sia su metastasi viscerali che cerebrali.

Situazione clinica iniziale

Una donna di 50 anni giunge alla nostra osservazione nel settembre 2016. La paziente riferisce in anamnesi una diagnosi di fibromialgia, positività all'HCV, un precedente intervento di istero-annessiectomia bilaterale per miomi e nessuna familiarità neoplastica.

Nell'agosto del 2016 in seguito alla comparsa di una tumefazione alla mammella sinistra aveva eseguito

Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Morritti

e-mail: maria.morritti@gmail.com

Accettato: 10/05/2018 - 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/

una mammografia con evidenza di lesione eteroplastica di 1,5 cm al quadrante supero-esterno, risultante alla biopsia un carcinoma duttale infiltrante (positività per recettori estrogeni 0%, positività per recettori progestinici 0%, Ki67 47%, HER2 3+). La risonanza magnetica (RM) mammaria aveva rilevato inoltre un interessamento eteroplastico di gran parte dei quadranti esterni della mammella sinistra associato ad alcuni linfonodi secondari nel cavo ascellare omolaterale e in via collaterale anche alcune focalità epatiche. Si eseguono pertanto i seguenti esami di stadiazione:

- tomografia assiale computerizzata (TAC) total body con mezzo di contrasto (mdc), che evidenzia numerose lesioni solide a carico del fegato, la maggiore di 2 cm al IV segmento;
- scintigrafia ossea che mostra iperaccumulo patologico a livello di L5;
- risonanza magnetica (RM) del rachide lombare con riscontro di lesioni secondarie a livello di L5, L4 e S2;
- tomografia a emissione di positroni (PET) total body che rileva un iperaccumulo a livello di D2, L4, L5 e sacro, oltre che della mammella sinistra (SUV max 2.5). Non significativa captazione epatica.

Approccio terapeutico alla malattia metastatica

Terapia di I e II linea ed evoluzione della malattia – Per la presenza di metastasi ossee ed epatiche, alla luce dello studio CLEOPATRA [1] e in accordo con le linee guida [2], la paziente inizia nell'ottobre 2016 una chemioterapia con trastuzumab, pertuzumab e docetaxel. Si completano 6 cicli di trattamento ottenendo una stabilità delle lesioni epatiche alla TAC total body e una riduzione dell'iper captazione delle lesioni ossee e della lesione mammaria alla PET total body. La paziente continua il trattamento con pertuzumab e trastuzumab fino a 11 cicli, senza docetaxel per la comparsa di perionissi e onicomicosi.

A giugno 2017 in seguito a una crisi comiziale esegue una TAC total body con mdc che evidenzia plu-

rime lesioni cerebrali e cerebellari (le maggiori di 1,3 e 2 cm), mentre si riscontra una modica riduzione delle lesioni epatiche. A causa delle crisi motorie tonico-cloniche subentranti, delle turbe dell'eloquio e dell'equilibrio, della cefalea e del progressivo peggioramento delle condizioni generali, si effettua in primo luogo un trattamento radioterapico sull'encefalo (radioterapia *whole brain* DTF 30 Gy). A luglio 2017 la paziente presenta un performance status (PS) secondo Karnofsky del 50%, impossibilità alla deambulazione autonoma e allo svolgimento delle normali attività quotidiane. Si inizia comunque una terapia di II linea con trastuzumab emtasine (T-DM1) [2,3] associato a terapia antiedemigena e antiepilettica. Dopo 2 cicli di trattamento con T-DM1, la paziente presenta PS 60%, ma compaiono forti dolori [punteggio alla scala visiva analogica (VAS) 8] al rachide lombare con irradiazione bilaterale agli arti inferiori, scarsamente controllati dalla terapia con oppiacei (fentanil transdermico 50 mcg/72 ore e tapendadolo 100 mg × 2 die). Si esegue quindi a scopo palliativo radioterapia su L4 e sacro (DTF 30 Gy) e trattamento sistemico con denosumab. La TAC total body di rivalutazione (settembre 2017) dopo 3 cicli di terapia evidenzia una riduzione delle dimensioni e del numero delle lesioni cerebrali ma una progressione a livello polmonare (**Figura 1**).

Terapia di III linea – In considerazione della progressione polmonare e del lieve miglioramento delle condizioni generali (PS 60%, VAS 4, possibilità di deambulazione assistita), alla fine di ottobre 2017 si avvia un trattamento di III linea con lapatinib 1250 mg/die associato a capecitabina 2000 mg/mq per 14 giorni consecutivi ogni 3 settimane [4]. La paziente riporta un notevole miglioramento della sintomatologia dolorosa con riduzione progressiva degli oppiacei e ripresa della deambulazione autonoma. Il miglioramento del PS si associa a una graduale ripresa delle normali attività quotidiane nei primi due mesi di trattamento.

La rivalutazione con TAC total body dopo 3 cicli di terapia (**Figura 2**), rispetto al precedente esame di

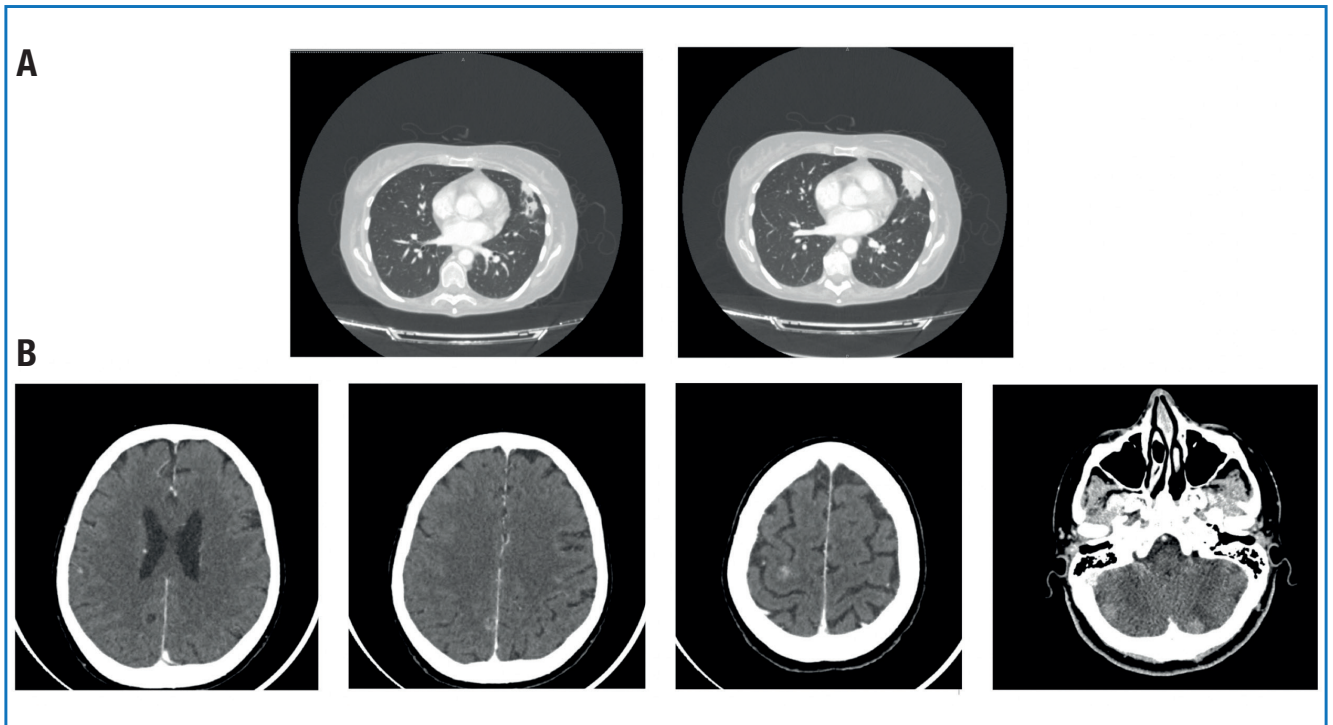


Figura 1. TAC del settembre 2017 con evidenza di (A) secondarismi polmonari e (B) secondarismi cerebrali.

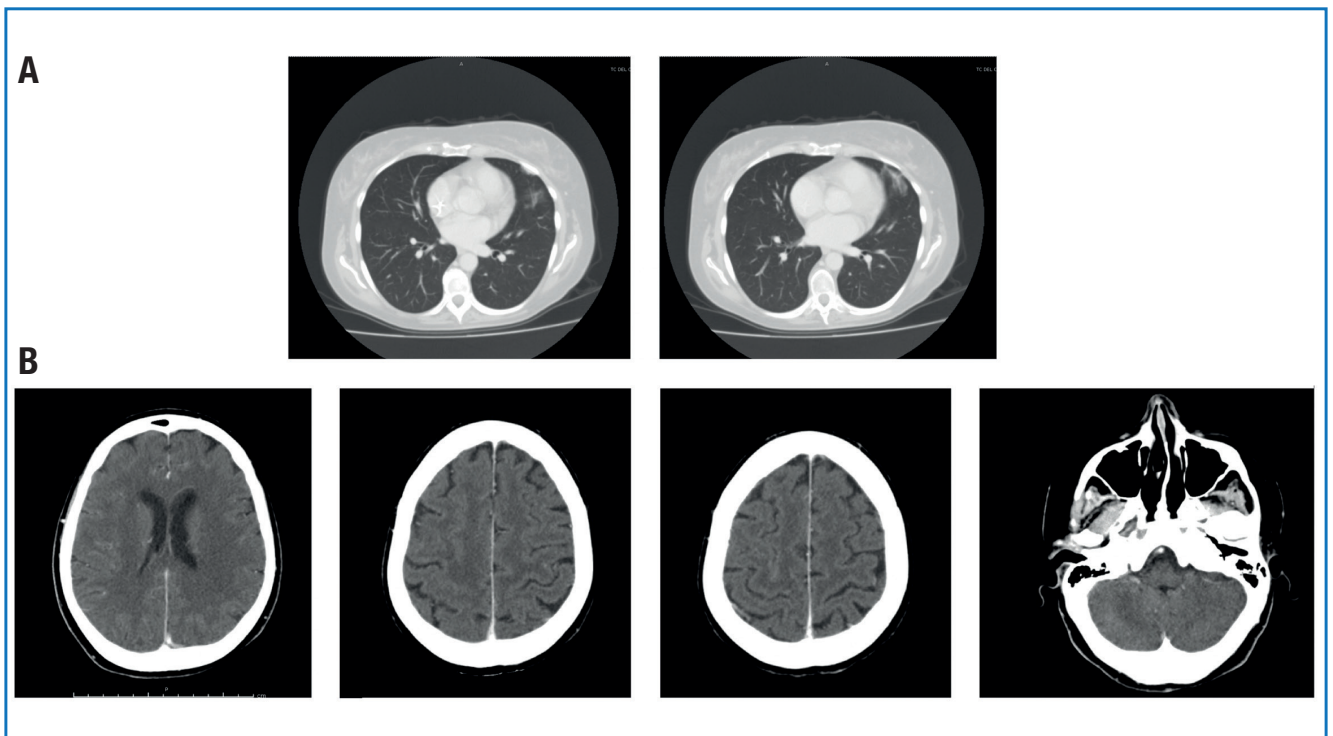


Figura 2. TAC dopo 3 cicli di trattamento con lapatinib piú capecitabina con evidenza di (A) netta riduzione dei secondarismi polmonari e (B) scomparsa delle lesioni cerebrali.

settembre, non evidenzia pressoché più lesioni focali ripetitive a livello encefalico; in ambito toracico si riscontra una franca riduzione dell'area consolidativa già rilevata a carico della lingua, mentre invariate restano le minute areole epatiche.

Attualmente la paziente è al 6° ciclo di trattamento ed è in programma una rivalutazione strumentale. In questi mesi il trattamento è stato ben tollerato senza alcuna riduzione di dose. Vi è stato un unico rinvio di una settimana (successivo all'esecuzione della TAC) per aumento della bilirubina sierica (3,5 mg/dl) non associato a ipertransaminasemia, probabilmente correlato a tossicità da mezzo di contrasto iodato, che si è risolto spontaneamente.

La paziente ha inoltre ripreso le attività quotidiane in completa autonomia; attualmente non assume alcun analgesico oppiaceo e manifesta una progettualità di possibile ritorno all'attività lavorativa interrotta da oltre un anno.

Considerazioni cliniche

Malgrado l'introduzione di diversi trattamenti diretti contro HER2 abbia notevolmente migliorato la sopravvivenza delle pazienti HER-positive, la maggior parte delle donne con malattia metastatica sviluppa resistenza.

Nella malattia metastatica la I e II linea di trattamento sono basate sull'utilizzo di anticorpi monoclonali, mentre le strategie terapeutiche successive permangono largamente indefinite. In questo scenario, lapatinib rimane una scelta terapeutica efficace e verosimilmente destinata a guadagnare maggiore risalto nel prossimo futuro. Il caso clinico presentato evidenzia come anche tumori mammari avanzati HER2-positivi, resistenti al doppio blocco trastuzumab-pertuzumab e a T-DM1, possano mostrare una notevole sensibilità al trattamento con lapatinib + capecitabina.

Questi risultati possono essere in parte spiegati dal differente bersaglio molecolare dei farmaci utilizzati per inibire l'attività di HER2. Infatti, mentre gli anticorpi monoclonali trastuzumab, pertuzumab e

T-DM1 legano la porzione extracellulare della proteina HER2 in diversi siti di legame, lapatinib è un potente inibitore della tirosina-chinasi intracellulare di entrambi i recettori EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2), avendo in particolare come bersaglio i domini intracellulari di questi due recettori.

Attualmente poco si conosce sull'efficacia del T-DM1 in pazienti precedentemente esposti a trastuzumab e pertuzumab. Esistono alcuni studi retrospettivi che evidenziano una potenziale minore attività antineoplastica di questo farmaco rispetto a quanto riscontrato negli studi registrativi in cui le pazienti avevano ricevuto solo trastuzumab [5]. Questa osservazione potrebbe essere spiegata da una maggiore aggressività biologica in tumori che resistono al trattamento con doppio blocco con anticorpi monoclonali. In virtù del meccanismo d'azione diverso, un inibitore tirosino-kinasico di HER2 come lapatinib rappresenta una valida alternativa.

L'iperespressione di HER2, inoltre, rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di metastasi cerebrali e circa il 30-50% di queste pazienti può andare incontro a questo evento e a peggioramento della prognosi [6].

Non esiste attualmente un regime o una sequenza standard di riferimento nel trattamento. Sicuramente lapatinib va annoverato tra i farmaci attivi: in particolare è risultato in grado di penetrare la barriera ematoencefalica e di accumularsi selettivamente all'interno del tessuto tumorale, ma non in quello normale [7]. Una recente metanalisi ha dimostrato che l'attività della combinazione lapatinib + capecitabina sulle metastasi cerebrali è di circa il 30% in termini di risposte obiettive RECIST, con una durata mediana dell'intervallo libero da malattia e della sopravvivenza globale pari rispettivamente a 4 e a 11 mesi [8].

La risposta sulla malattia encefalica ottenuta nel caso clinico presentato conferma proprio la validità della combinazione anche in pazienti già pretrattate con precedenti terapie anti-HER2 (doppio blocco e T-DM1) e già sottoposte a trattamento radioterapico, sottolineando che questo approccio può

porsi tra i trattamenti standard in questo setting. Inoltre, il trattamento con lapatinib e capecitabina ha conseguito in questo caso obiettivi non meno

importanti, soprattutto in questa fase della malattia, come il controllo dei sintomi e il mantenimento di una buona qualità di vita.

Disclosures

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

La dott.ssa M. Morrìti e il dott. E. Maiello dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Swain SM, Kim SB, Cortés J et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:461-71.
2. Linee Guida AIOM 2016.
3. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.
4. 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.
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.
6. Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:5278-86.
7. Saleem A, Searle GE, Kenny LM et al. Lapatinib access into normal brain and brain metastases in patients with Her-2 overexpressing breast cancer. *EJNMMI Res* 2015 Apr 30;5:30. doi: 10.1186/s13550-015-0103-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977884>
8. 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.