

Anno XVIII, n. 5, dicembre 2017

COLLECTIONS

LAPATINIB NEL TRATTAMENTO **DEL CARCINOMA MAMMARIO** AVANZATO METASTATICO HER2+ *CASE REPORTS*

Volume 2

COLLECTIONS

Lapatinib nel trattamento del carcinoma mammario avanzato metastatico HER2+

Case reports

Volume 2

Anno XVIII, n. 5, dicembre 2017

ISBN 978 88 6756 353 1

ISSN 2035-3812

Redazione

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Sara di Nunzio

Claudio Oliveri

Produzione

Mary Rusconi



Springer Healthcare Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano
www.springerhealthcare.it

© 2017 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Collections. Registrazione del Tribunale di Milano n. 371 del 21 maggio 1999

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di dicembre 2017 da Porpora Group S.r.l., Rodano Millepini (MI)

Publicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione *peer reviewed*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo educativo non condizionato di *Istituto Gentili S.r.l.*

MLNCON4297

Lapatinib nel trattamento del carcinoma mammario avanzato metastatico HER2+

Case reports
Volume 2

INDICE

Intolleranza a trastuzumab. Lapatinib valida alternativa Fulvia Pedani	4
Lapatinib nel trattamento del carcinoma avanzato della mammella HER2+ Giulia Di Piero, Silvia Montelatici, Lorenzo Dreoni, Catia Angiolini	8
Recidiva cerebrale di carcinoma mammario HER2+ Francesca Rita Ogliari, Antonino Carmelo Tralongo, Rossana Gueli, Linda Bascialla, Graziella Pinotti	13
Impiego in prima linea dell'associazione lapatinib e ormonoterapia in paziente anziana con carcinoma mammario metastatico HER2+ con severa comorbilità cardiaca Luigi Leo, Carmine D'Aniello, Francesca Andreozzi, Vincenzo Montesarchio	16
Lapatinib e capecitabina nel trattamento di prima linea in paziente con metastasi cerebrali da carcinoma mammario HER2+ Vita Leonardi	19

Intolleranza a trastuzumab. Lapatinib valida alternativa

Fulvia Pedani

Oncologia Medica 2, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

Indirizzo per la corrispondenza

fpedani@cittadellasalute.to.it

Abstract

Analisi di un caso di intolleranza a trastuzumab in carcinoma mammario duttale infiltrante polimetastatico all'esordio che ha sviluppato overespressione di HER2 alla prima progressione, con risposta radiologica completa e buona tolleranza a cross-terapia con lapatinib + capecitabina. Alla progressione, buona tolleranza e risposta alla terapia con trastuzumab emtansine (T-DM1).

Introduzione

I progressi nelle *target therapy* hanno fornito trattamenti sempre più efficaci e meno aggressivi. Lo sviluppo di nuove strategie per il trattamento del cancro al seno si è concentrato non solo sull'identificazione del bersaglio, ma anche sulla comprensione dell'espressione, della regolazione e della funzione dei percorsi di progressione del cancro al seno, individuando sempre maggiori alternative terapeutiche in caso di resistenza o intolleranza. Nella scheda tecnica di trastuzumab è riportato che il 40% circa delle pazienti trattate con il farmaco manifesta una qualche forma di reazione all'infusione. Tuttavia, la maggior parte delle reazioni all'infusione è di intensità da lieve a moderata (sistema di valutazione NCI-CTC) e tende a manifestarsi in una fase precoce del trattamento, ossia durante le prime infusioni, con una frequenza inferiore nelle infusioni successive. Tali reazioni includono brividi, febbre, dispnea, ipotensione, broncospasmo, tachicardia, distress respiratorio, rash cutaneo, nausea, vomito e cefalea^[1]. Severe reazioni anafilattiche che richiedono immediati interventi aggiuntivi possono in genere verificarsi durante sia la prima sia la seconda infusione di trastuzumab^[1] e sono state associate a esito fatale. Per ridurre il rischio di tali eventi si può ricorrere a premedicazione; la maggior parte di questi eventi si verifica durante o entro 2,5 ore dall'inizio della prima infusione e si risolve con adeguata terapia di supporto, raramente può essere necessario sospendere il trattamento^[1].

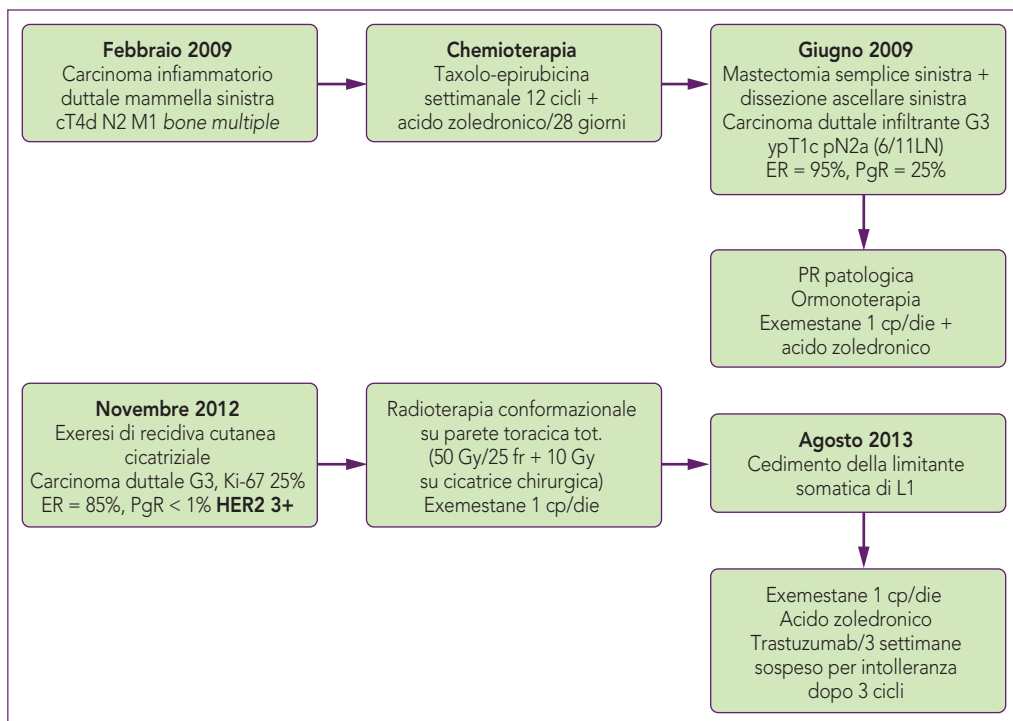
Molti studi hanno dimostrato che lapatinib, da solo o in associazione con capecitabina, è una valida alternativa in caso di resistenza, tossicità o intolleranza a trastuzumab in ogni fase della malattia^[2,3].

Presentazione del paziente

Il caso qui riportato è quello di una donna di 70 anni, senza comorbilità di rilievo, la cui intolleranza reiterata a trastuzumab ha richiesto la sospensione del trattamento e cross-terapia con lapatinib con risposta completa per circa 2 anni e buona tolleranza a terapia con T-DM1 alla ricaduta.

Nella *Figura 1*, la *timeline* del trattamento precedente alla nostra osservazione.

Nel febbraio 2009 diagnosi di carcinoma infiammatorio metastatico all'esordio (cT4d N2 M1 osso multiple) trattato con chemioterapia neoadiuvante seguita da mastectomia e dissezione ascellare; istologico positivo per carcinoma duttale infiltrante G3 ypT1c N2a (6/11LN) positivo per i recettori estroprogestinici e negativo per

Figura 1. Caso clinico in sintesi. Timeline del trattamento precedente alla nostra osservazione.

HER2. Non eseguita radioterapia loco-regionale; la paziente ha proseguito terapia con exemestane 1 cp/die associato ad acido zoledronico ogni 28 giorni.

Nel novembre 2012 comparsa di lesione para-cicatriziale. L'ampia escissione cutanea nel gennaio 2013 evidenzia un carcinoma duttale infiltrante G3 del sottocute e del muscolo striato positivo per il recettore estrogenico e HER2 (IHC 3+). La paziente è stata sottoposta a radioterapia sulla parete toracica, proseguendo ormonoterapia con exemestane. Non è stata sottoposta a trattamento chemioterapico in ragione della risposta parziale alla scintigrafia ossea, con riduzione di numero e intensità delle lesioni captanti.

Nell'agosto 2013 i curanti, in seguito a cedimento della limitante somatica di L1, hanno associato trastuzumab trisettimanale all'ormonoterapia con exemestane, con scarsa tolleranza, caratterizzata da comparsa di tremori, lipotimia, tachicardia parossistica sempre più precoce e ingravescente a ogni ciclo di somministrazione di trastuzumab, nonostante adeguata terapia di supporto. Viene pertanto sospeso trastuzumab dopo il terzo ciclo e proseguito con solo exemestane e acido zoledronico. Ecocardiogramma e test da sforzo non significativi.

Trattamento e decorso clinico

La paziente giunge alla nostra osservazione nel febbraio 2014 in seguito a progressione epatica diffusa (la lesione maggiore di 20 mm alla TC) e ossea per ulteriore cedimento del soma di T11 e L2 oltre a L1.

Si eseguono vertebroplastica + biopsia ossea di verifica, data la modificazione dell'espressione di HER2 nella recidiva cutanea rispetto alla lesione mammaria primitiva. La biopsia conferma l'origine mammaria delle lesioni ossee, la positività per HER2 (3+ IHC) e per i recettori estro-progestinici.

Si pone pertanto indicazione a terapia con lapatinib 1250 mg/die continuativamente + capecitabina 2000 mg/m²/die 1°-14° giorno ogni 21 giorni + denosumab 120 mg sc/28 giorni con ottima risposta clinica e sintomatologica, tossicità gastroenterica e cutanea G1. Controlli ecocardiografici semestrali nella norma.

Alla TC *total body* dell'agosto 2014 (dopo 6 mesi di terapia) risposta parziale, con scomparsa radiologica di gran parte delle lesioni epatiche e netta riduzione delle residue (5 mm-6 mm *versus* 20 mm delle iniziali). Non comparsa di lesioni in altra sede, stabili le lesioni ossee.

Alla TC *total body* del gennaio 2016 (dopo 2 anni di terapia) remissione completa delle lesioni epatiche e parziale delle lesioni ossee asintomatiche a carattere misto, con ampie aree addensanti. Si osserva inoltre buona risposta sierologica con normalizzazione del CA15.3 = 281 UI/ml → 21 UI/ml e CEA = 35 UI/ml → 1,8 UI/ml. Nel marzo 2016 comparsa di herpes zoster a lenta risoluzione agli arti inferiori e sindrome mano-piede (*hand-foot syndrome*, HFS) G2; si sospende quindi momentaneamente capecitabina e la paziente prosegue con solo lapatinib 1250 mg/die. Alla risoluzione delle lesioni erpetiche, su esplicita richiesta della paziente e in considerazione della buona risposta clinico-radiologica, si sospende definitivamente capecitabina. Prosegue quindi con solo lapatinib 1250 mg/die + denosumab sc ogni 28 giorni per oltre 1 anno, con ottima tolleranza. I controlli radiologici attestano la persistente assenza di malattia viscerale e costante riduzione delle lesioni ossee. Al controllo periodico ecocardiografico, odontostomatologico e orto-panoramico non si evidenziano tossicità.

Alla TC *total body* di controllo del gennaio 2017 stabilità ossea ma progressione epatica con multiple lesioni; il trattamento con lapatinib ha pertanto consentito un buon controllo soggettivo e oggettivo della malattia per circa 3 anni [*time to progression* (TTP) 35 mesi].

La *Tabella 1* presenta i dettagli del trattamento presso la nostra divisione.

La paziente ha quindi iniziato terapia con T-DM1/21 giorni con buona tolleranza, senza ricomparsa di reazioni avverse come precedentemente osservato durante la somministrazione di trastuzumab.

Tabella 1. Caso clinico in sintesi. Terapia presso la nostra divisione

Data	Diagnosi	Terapia	Istologico	Risposta
Febbraio 2014	Metastasi epatiche diffuse, la maggiore 20 mm Ossee con cedimento del soma di T11-L1-L2	Vertebroplastica con biopsia ossea	HER2 3+	
Marzo 2014- Gennaio 2016		Lapatinib 1250 mg/die Capecitabina 2000 mg/m ² /die 1°-14° giorno ogni 21giorni Denosumab/28 giorni		A 21 mesi CR epatico PR osseo (gennaio 2016)
Marzo 2016- Gennaio 2017		Lapatinib Denosumab		CR epatico PR osseo Durata 14 mesi
Gennaio 2017	TC stabilità ossea progressione epatica con multiple lesioni di 12 mm (< 5)	T-DM1		TTP 35 mesi

Discussione e conclusioni

Recentemente, lo sviluppo di nuove strategie per il trattamento del cancro al seno si è concentrato sull'ampia identificazione del bersaglio e sulla comprensione dell'espressione e ha portato a significativi progressi nello sviluppo delle terapie mirate anti-HER2, che a sua volta si è tradotto in un significativo aumento della sopravvivenza mediana per le pazienti con tumore alla mammella metastatico con overespressione di HER2^[4-6]. Questo caso evidenzia l'utilità, in alcuni casi, della ri-biopsia dei tessuti nelle sedi metastatiche accessibili, data l'eterogeneità della popolazione cellulare neoplastica^[7,8]. La metanalisi di Aurilio et al. del 2014 sottolinea come in circa il 5% dei casi HER2 IHC negativi e nel 10% IHC-FISH negativi all'esordio si osservi comparsa di positività di HER2 nella malattia recidivata^[9].

La seconda evidenza è la possibilità di ottenere una buona e prolungata risposta clinica con lapatinib, con un ottimo profilo di tollerabilità. Ciò permette un efficace trattamento anti-HER2 anche nei casi di severa intolleranza a trastuzumab^[2,3,8].

Altro aspetto interessante è l'ottimo profilo di tollerabilità e la buona risposta al trattamento con T-DM1^[10]. Recenti indagini retrospettive suggeriscono come ottimale, con una più lunga sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), la sequenza che prevede T-DM1 in terza linea dopo trattamento con lapatinib + capecitabina nelle pazienti HER2-positivo recidivate dopo il doppio blocco trastuzumab-pertuzumab^[11]. Questa osservazione è coerente con le prove *in vitro* riportate da Scaltriti et al. riguardo alla capacità di lapatinib di contrastare il degrado del recettore per HER2 e indurre la formazione di dimeri HER2 inattivi sulla superficie cellulare, incrementando il legame del recettore con trastuzumab e potenziandone la risposta^[12].

Bibliografia

1. Trastuzumab. Scheda tecnica registrativa - paragrafo 4.4. <http://www.ema.europa.eu>. Ultima consultazione: novembre 2017
2. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2999-3005
3. Ritter CA, Perez-Torres M, Rinehart C, et al. Human breast cancer cells selected for resistance to trastuzumab *in vivo* overexpress epidermal growth factor receptor and ErbB ligands and remain dependent on the ErbB receptor network. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4909-19
4. Bartlett JMS, Ahmed I, Regan MM, et al.; Translational Aromatase Inhibitor Overview Group (Trans-AIOG). HER2 status predicts for upfront AI benefit: A TRANS-AIOG meta-analysis of 12,129 patients from ATAC, BIG 1-98 and TEAM with centrally determined HER2. *Eur J Cancer* 2017; 79: 129-38
5. 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: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2078-99
6. Palumbo R, Sottotetti F, Riccardi A, et al. Which patients with metastatic breast cancer benefit from subsequent lines of treatment? An update for clinicians. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5: 334-50
7. Amir E, Clemons M, Purdie CA, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 708-14
8. Gori, Inno A, Rossi V, et al. Predictive factors of lapatinib and capecitabine activity in patients with HER2-positive, trastuzumab-resistant metastatic breast cancer: results from the Italian Retrospective Multicenter HERLAPAC Study. *PLoS One* 2016; 11: e0156221
9. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer* 2014; 50: 277-89
10. Shen K, Ma X, Zhu C, et al. Safety and Efficacy of trastuzumab emtansine in advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 23262
11. 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
12. Scaltriti M, Verma C, Guzman M, et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. *Oncogene* 2009; 28: 803-14

Lapatinib nel trattamento del carcinoma avanzato della mammella HER2+

Giulia Di Piero, Silvia Montelatici, Lorenzo Dreoni, Catia Angiolini

SOD Oncologia della Mammella, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Indirizzo per la corrispondenza

angiolic@ou-careggi.toscana.it

Abstract

Grazie ai trattamenti a bersaglio molecolare, il carcinoma della mammella HER2-positivo ha modificato la propria storia naturale, passando da una neoplasia biologicamente aggressiva, a cattiva prognosi, a una malattia con ampie possibilità di cura, permettendo lunghe sopravvivenze anche in pazienti con malattia metastatica^[1,2]. Si presenta il caso di una giovane paziente che, a seguito di ripresa di malattia, ha ricevuto diverse linee di trattamento con agenti anti-HER2.

Presentazione del paziente

Il caso clinico si riferisce a una paziente che nel 2008, alla diagnosi della neoplasia mammaria primitiva, aveva 42 anni, era in premenopausa, nullipara, senza comorbidità di rilievo, con storia familiare positiva per carcinoma della mammella (due zie paterne, entrambe diagnosticate in età premenopausale). Nel marzo 2008, a seguito di riscontro di nodulo all'autopalpazione, viene diagnosticato un carcinoma della mammella sinistra con interessamento linfonodale; riscontrata mutazione in BRCA2, la paziente viene sottoposta a mastectomia bilaterale con posizionamento di espansori e a linfadenectomia ascellare sinistra.

La diagnosi istopatologica conferma un carcinoma duttale infiltrante, NOS, G3, pT1c pN1a (3 linfonodi positivi su 15 esaminati); la caratterizzazione immunoistochimica evidenzia la debole positività per espressione di entrambi i recettori ormonali (ER e PgR, 10%), elevato indice proliferativo (Ki-67, 50%) e positività dell'HER2 (c-erbB2, *score* 3+). La paziente riceve chemioterapia adiuvante secondo schema sequenziale FEC100 × 3 cicli – docetaxel 100 × 3 cicli, e, successivamente, trastuzumab trisettimanale per la durata di 1 anno. In amenorrea chemioindotta, come trattamento ormonale adiuvante la paziente assume tamoxifene 20 mg/die, al quale viene associato analogo dell'LHRH dalla ricomparsa del ciclo mestruale; il trattamento ormonale adiuvante, proseguito fino al termine dei 5 anni previsti, termina alla fine del 2013.

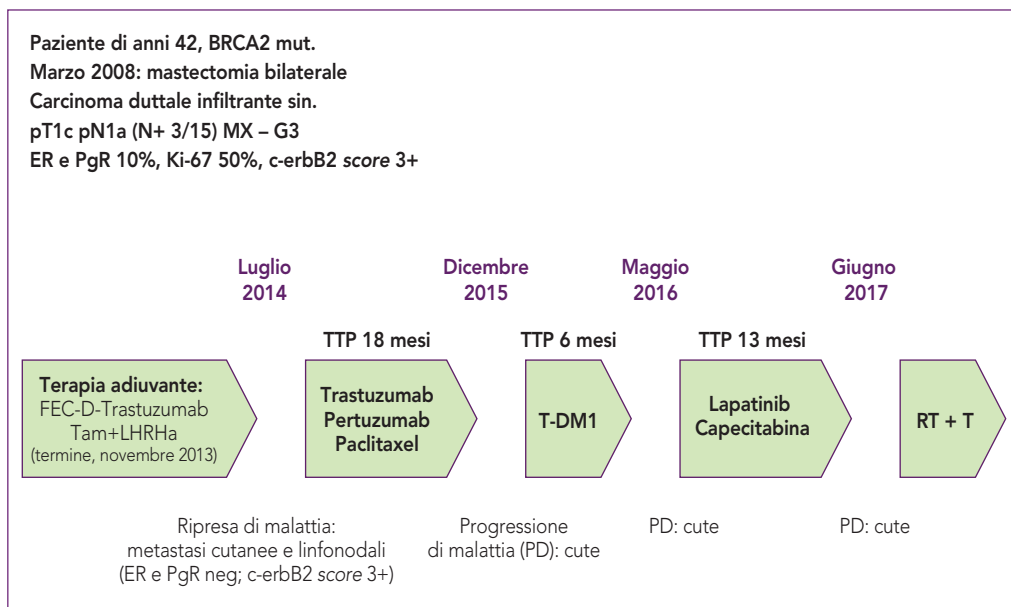
Il caso clinico è riassunto nella *Figura 1*.

Trattamento e decorso clinico

Nel giugno 2014, a circa 7 mesi dal termine del trattamento ormonale adiuvante, la paziente si presenta con ripresa di malattia cutanea e linfonodale (lesioni cutanee della parete toracica in sede mammaria bilaterale, linfonodi sovra- e sottoclaveari sinistri e ascellari destri). La biopsia di una lesione cutanea e di una delle linfadenopatie conferma la ripresa di malattia HER2-positiva, con negatività dei recettori ormonali. La paziente, che in questo momento ha 48 anni ed è in menopausa, si presenta asintomatica e in ottime condizioni generali [*performance status* (PS) secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) = 0].

Da luglio 2014, come da linee guida nazionali e internazionali^[3-5] e secondo i dati dello studio CLEOPATRA^[6-8],

Figura 1. Caso clinico in sintesi.



inizia trattamento di prima linea con trastuzumab, pertuzumab e paclitaxel, ottenendo una risposta completa clinica e strumentale già dopo il terzo ciclo. Da novembre 2014, dopo il sesto ciclo, prosegue il trattamento con trastuzumab-pertuzumab.

La rivalutazione clinica e strumentale conferma lo stato di risposta completa fino a dicembre 2015, quando, a seguito della comparsa di arrossamenti a carico dell'areola mammaria destra, e in sede mammaria e della regione sternale e parasternale destra, la RM evidenzia la comparsa di alcune lesioni, localizzate nel piano cutaneo-sottocutaneo a sede mammaria e areolare destra. La paziente interrompe quindi il trattamento con trastuzumab-pertuzumab, e da gennaio 2016 ad aprile 2016 viene sottoposta a trattamento con trastuzumab emtansine (T-DM1), con iniziale stabilità, ma successivo ulteriore incremento dell'interessamento cutaneo e sottocutaneo. La TC di ristadiazione del maggio 2016, pur confermando il permanere della risposta completa a carico delle stazioni linfonodali sovra- e sottoclaveari sinistre e ascellari destre e l'assenza di progressione di malattia in sedi viscerali, dimostra invece un'evoluzione della malattia cutanea e sottocutanea a livello della parete toracica destra.

Nel giugno 2016 la paziente inizia pertanto terapia di terza linea con lapatinib + capecitabina (lapatinib 1250 mg/die continuativamente per os; capecitabina 2000 mg/m²/die per 14 giorni, seguiti da 7 giorni di pausa), ottenendo ottima risposta clinica con discreta tollerabilità: il trattamento è infatti proseguito per 13 mesi, senza necessità di riduzione di dosi.

Nel corso dei primi quattro cicli di trattamento si sono verificati diarrea e nausea di grado 1; l'occorrenza di ipertransaminasemia G2 ha richiesto un rinvio di 1 settimana dei cicli 8 e 9. Alla rivalutazione del marzo 2017 esita a livello dell'area del capezzolo destro, QII, un nodulo sottocutaneo di mm 8. Successivamente, nel giugno 2017, a seguito di comparsa di ispessimento sospetto a carico del complesso areola-capezzolo, con arrossamento della cute circostante, viene effettuata rivalutazione strumentale con RM mammaria, che evidenzia progressione locale di malattia con ispessimento della cute del complesso areola-capezzolo delle dimen-

sioni di 18 × 35 mm. La TC torace-addome, effettuata a scopo di ristadiatione di un'eventuale progressione a malattia sistemica, risulta negativa per lesioni a distanza.

Alla luce della progressione di malattia, il trattamento è stato interrotto e il caso clinico portato alla discussione multidisciplinare, dove, alla luce dell'esclusiva progressione locale, del tempo intercorso dalla diagnosi di ripresa di malattia, dei trattamenti sistemici ricevuti e della presenza di malattia in unica e delimitata sede, si decide di sottoporre la paziente a un trattamento locale con tomoterapia sulla parete toracica destra. Come trattamento sistemico, è stata condivisa l'opportunità di proseguire trattamento con agente anti-HER2, pertanto la paziente riprende trastuzumab in monoterapia, che assume anche in corso di radioterapia e che sta ancora proseguendo. La radioterapia termina nell'agosto 2017, senza eventi avversi, a eccezione di tossicità cutanea G2 sulla zona irradiata. È prevista a breve una nuova rivalutazione di malattia, sia con RM mammaria sia con TC. La paziente è in ottime condizioni generali, ottimo PS (ECOG 0) e non lamenta disturbi di rilievo. Da notare che il monitoraggio cardiologico è sempre stato negativo e che nel corso degli anni non sono mai stati osservati declino della funzione sistolica ventricolare né alterazioni del tracciato ECG, in particolare durante il trattamento con lapatinib, né la paziente ha mai riferito sintomatologia suggestiva per disturbi cardiaci.

Discussione e conclusioni

Le acquisizioni nella conoscenza della biologia e dei meccanismi molecolari legati al *pathway* di HER2/neu hanno permesso di sviluppare farmaci a bersaglio molecolare per la malattia HER2-positiva che hanno radicalmente cambiato la storia naturale della malattia.

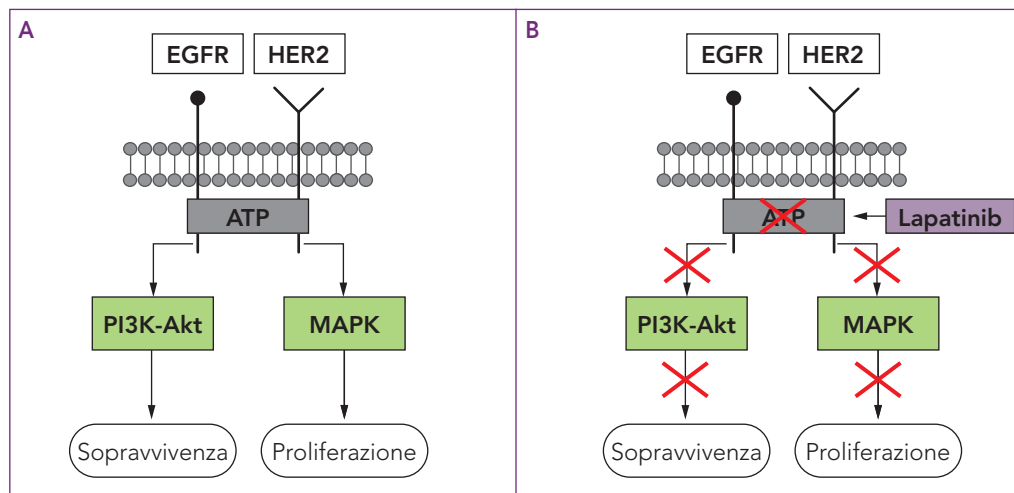
L'utilizzo di trastuzumab nel trattamento adiuvante ha avuto un importante impatto sulla prognosi della malattia, riducendo in maniera significativa il rischio di recidiva e di morte^[2]. Il blocco dell'HER2, e quindi l'utilizzo di farmaci a bersaglio molecolare, è di fondamentale importanza anche per il trattamento della malattia in fase metastatica: pertuzumab, trastuzumab^[6-8], lapatinib^[9], per lo più in combinazione a chemioterapia, e T-DM1^[10] hanno permesso di ritardare le progressioni di malattia, tanto che la sopravvivenza mediana complessiva può spesso superare i 5 anni anche in caso di malattia in stadio avanzato.

Le linee guida dell'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), così come le linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)^[3,4], raccomandano l'associazione di trastuzumab, pertuzumab e un taxano quale trattamento di prima linea e T-DM1 per la seconda linea. Le linee guida raccomandano che il blocco dell'HER2 venga proseguito nei trattamenti oltre la progressione tranne in caso di tossicità inaccettabile e che la durata della chemioterapia sia almeno di 4-6 mesi, o fino a massima risposta, tenendo conto della tollerabilità e, chiaramente, in assenza di progressione.

Lapatinib è il farmaco anti-HER2 di elezione successivamente alla seconda linea. In casi selezionati, in pazienti con malattia HER2-positiva e con espressione di recettori ormonali, può essere presa in considerazione, in alternativa alla terapia di prima linea standard, l'ormonoterapia con inibitore dell'aromatasi in associazione a una terapia anti-HER2 (trastuzumab o lapatinib)^[11-13].

Lapatinib è un inibitore reversibile e selettivo della tirosinchinasi intracellulare di entrambi i recettori EGFR (ErbB1) e HER2 I (ErbB2)^[14]. In particolare, lapatinib inibisce i domini intracellulari tirosinchinasici di questi due recettori e induce apoptosi e inibizione della crescita delle cellule tumorali (*Figura 2*). Il farmaco è registrato in associazione a capecitabina per il trattamento del carcinoma mammario avanzato o metastatico, il cui tumore sovraesprime ErbB2, in progressione dopo trattamento che abbia incluso antracicline e taxani e una terapia con trastuzumab per malattia metastatica. Rispetto a trastuzumab, anticorpo monoclonale che ha come target la proteina HER2 sulla parte esterna della cellula, lapatinib è una piccola molecola che entra nella cellula e ne blocca la funzione.

Figura 2. Meccanismo d'azione di lapatinib. **A)** EGFR induce la formazione dell'eterodimero EGFR/HER2 e la successiva autofosforilazione ATP-mediata attiva le *pathways* PI3K/Akt e MAPK. Questi eventi inducono proliferazione e sopravvivenza cellulare. **B)** Lapatinib, che agisce in competizione per ATP nei confronti di EGFR e HER2, previene la fosforilazione e le successive trasduzioni di segnale di entrambe le *pathways* PI3K/Akt e MAPK, inibendo quindi la proliferazione e inducendo apoptosi cellulare^[15].



Per questo motivo, lapatinib è attivo in alcuni tumori HER2-positivi che sono stati trattati con trastuzumab e che non possono più beneficiare del trattamento con l'anticorpo monoclonale.

Il caso clinico qui presentato conferma che l'associazione lapatinib + capecitabina è certamente una valida opzione terapeutica a disposizione dell'armamentario terapeutico dell'oncologo per il trattamento della malattia HER2-positiva in stadio avanzato. La paziente peraltro, nonostante l'esito della seconda linea con T-DM1, ha ottenuto un beneficio clinico di oltre 12 mesi dalla terza linea di trattamento con lapatinib + capecitabina. Il trattamento è stato ben tollerato, con scarsi effetti collaterali, e la nostra paziente ha favorevolmente accolto un trattamento esclusivamente per via orale.

Allo stato attuale, lapatinib è l'agente anti-HER2 che trova la sua collocazione nella terza linea di trattamento della malattia avanzata. È auspicabile che la ricerca clinica prosegua verso l'identificazione di fattori predittivi di risposta allo scopo di selezionare i pazienti che potrebbero trarre maggiormente beneficio dalla combinazione terapeutica di lapatinib + capecitabina.

Bibliografia

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpressed HER2. *New Engl J Med* 2001; 344: 783-92
2. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD006243
3. Giordano SH, Temin S, Kirshner J, et al.; American Society of Clinical Oncology. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2078-99
4. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida "Neoplasia della mammella". Edizione 2016
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2017: Breast Cancer [4/6/2017]. <http://www.nccn.org>. Ultima consultazione: novembre 2017

6. 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
7. 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
8. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al.; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 724-34
9. 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
10. 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
11. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLECTRA trial. *Breast* 2012; 21: 27-33
12. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5529-37
13. 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
14. Opdam FL, Guchelaar HJ, Beijnen JH, Schellens JH. Lapatinib for advanced or metastatic breast cancer. *Oncologist* 2012; 17: 536-42
15. D'Amato V, Raimondo L, Formisano L, et al. Mechanism of lapatinib resistance in HER2-driven breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 877-83

Recidiva cerebrale di carcinoma mammario HER-2+

Francesca Rita Ogliari, Antonino Carmelo Tralongo, Rossana Gueli, Linda Bascialla, Graziella Pinotti

ASST Sette Laghi, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese

Indirizzo per la corrispondenza

graziella.pinotti@asst-settelaghi.it

Abstract

Il caso clinico riguarda una donna affetta da carcinoma mammario HER2-positivo in progressione encefalica in corso di trattamento adiuvante con trastuzumab, trattata con capecitabina e lapatinib in combinazione con radioterapia encefalica, mantenendo un buon controllo di malattia per circa 16 mesi, in accordo con i dati presenti in letteratura. Lapatinib ha mostrato inoltre un buon profilo di sicurezza dal punto di vista cardiaco, nonostante la paziente avesse avuto un peggioro declino della frazione di eiezione in corso di trattamento con antracicline.

Presentazione del paziente

Questo caso clinico riguarda una donna di 50 anni, in ottime condizioni generali, casalinga, senza comorbidità di rilievo, che in seguito all'autopalpazione di un nodulo mammario esegue un'ecomammografia con riscontro di multipli noduli sospetti alla mammella destra.

L'agoaspirato dei due noduli di maggiori dimensioni (QII, QSE) risulta maligno (C5), pertanto la paziente viene sottoposta a mastectomia destra e dissezione ascellare con esito di carcinoma duttale infiltrante G3 pT2m, is (2,7 cm max) pN3a (15/20), ER/PgR negativo, Ki-67 22%, HER2-positivo (FDA 3+). Gli esami di stadiazione (Rx torace, eco-addome, scintigrafia ossea) risultano negativi per secondarismi a distanza.

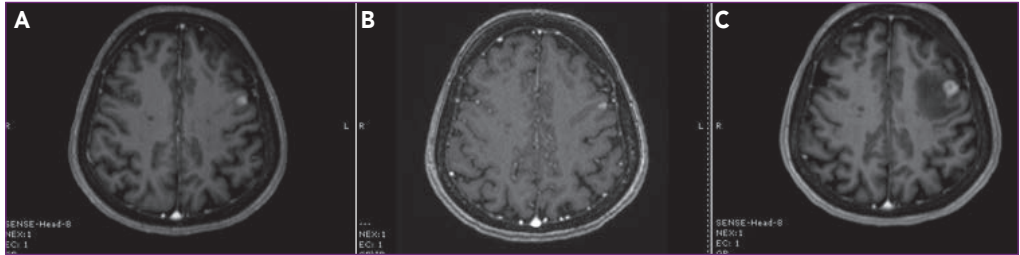
Trattamento e decorso clinico

La paziente viene quindi candidata a terapia adiuvante con antraciclina + ciclofosfamide per 4 cicli, paclitaxel + trastuzumab per 12 cicli e successivo trastuzumab di mantenimento sino a 1 anno totale di terapia. L'ecocardiografia basale documenta stenosi e insufficienza mitralica moderata, verosimilmente su base reumatica, con frazione di eiezione nella norma (54%).

Dopo i primi 4 cicli di chemioterapia con antraciclina e ciclofosfamide si osserva una depressione della frazione di eiezione fino al 40%, pertanto si rimanda l'avvio della terapia con trastuzumab. La paziente esegue quindi 12 cicli di paclitaxel in monoterapia con progressiva ripresa della funzione di eiezione in corso di terapia con ACE-inibitore e ubidecarenone fino al 50%. La paziente inizia quindi trastuzumab in monoterapia di mantenimento ed esegue radioterapia di completamento su parete toracica destra e stazioni linfonodali satelliti fino a 50 Gy totali. Esegue RM dell'encefalo (*Figura 1A*).

Dopo circa 4 mesi di terapia con trastuzumab di mantenimento, la paziente si presenta in ambulatorio lamentando vertigini e disturbi dell'equilibrio. Alla TC dell'encefalo si riscontrano almeno due lesioni cerebrali. Il completamento mediante TC torace e addome esclude la presenza di altri secondarismi a distanza. La RM dell'encefalo mostra due lesioni cerebellari (una a destra e una a sinistra) e una parietale/frontale sinistra

Figura 1. RM dell'encefalo. **A)** All'esordio. **B)** Dopo circa 4 mesi di trattamento. **C)** Alla progressione dopo circa 14 mesi di trattamento.



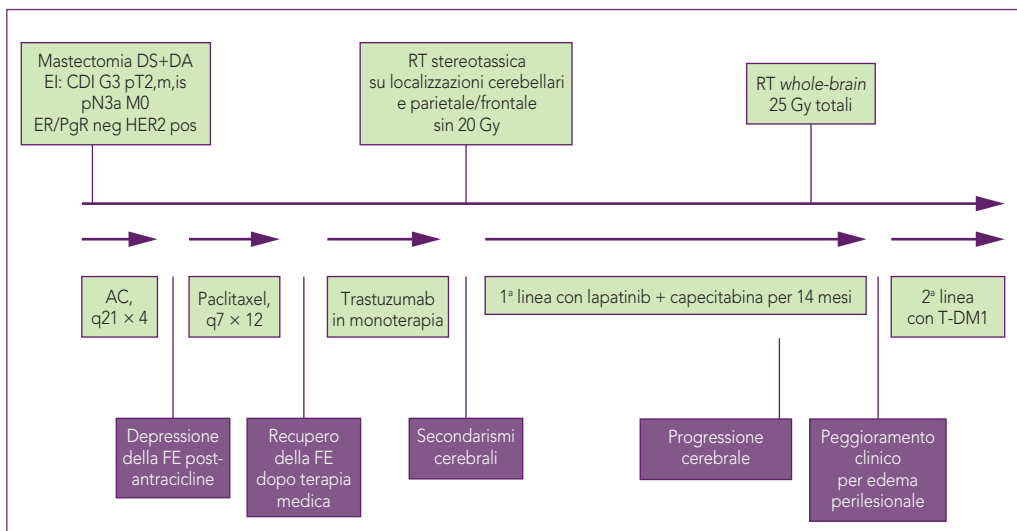
(Figura 1B). La paziente inizia quindi terapia di prima linea con lapatinib + capecitabina e viene sottoposta a trattamento di RT stereotassica sulle lesioni cerebrali fino a 20 Gy totali. Il trattamento risulta ben tollerato, senza tossicità di grado 3/4, con frazione di eiezione ripetutamente controllata e stabile superiore al 50%.

Dopo 14 mesi di trattamento con lapatinib + capecitabina, la paziente è ancora asintomatica, ma la TC *total body* e la RM dell'encefalo evidenziano la comparsa di multipli secondarismi cerebrali confermando l'assenza di altre localizzazioni sistemiche (Figura 1C). Viene quindi eseguita radioterapia *whole-brain* con erogazione di 25 Gy in 10 frazioni.

Poco dopo il termine del trattamento radioterapico, la paziente accede al pronto soccorso del nostro ospedale per sintomatologia neurologica. Alla TC dell'encefalo si evidenziano multipli espansi cerebrali con alterazioni edemigene, pertanto si imposta terapia con mannitolo e desametasone per via endovenosa, con miglioramento dei disturbi neurologici. Si esegue TC *total body* di ristadiazione, che si conferma negativa per altri secondarismi. Avvia quindi in regime ambulatoriale chemioterapia con trastuzumab emransine (T-DM1). Attualmente la paziente è in corso di trattamento da 5 mesi, le condizioni cliniche si mantengono stazionarie, è autonoma nelle attività della vita quotidiana e nella deambulazione e non manifesta segni o sintomi riferibili alle localizzazioni encefaliche. È in programma una rivalutazione globale di malattia.

Nella Figura 2 è riportata la linea temporale dell'andamento clinico.

Figura 2. Caso clinico in sintesi.



Discussione e conclusioni

Lapatinib è una molecola in grado di inibire l'attività della tirosin-chinasi intracellulare di due recettori: EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2). La loro sovraespressione, come noto, è particolarmente rilevante nel meccanismo di proliferazione cellulare del tumore della mammella^[1].

L'attività clinica dell'associazione lapatinib + capecitabina è stata dimostrata in donne con carcinoma mammario HER2-positivo, in progressione durante o dopo trattamento con antracicline, taxani e trastuzumab. Nel trattamento della malattia metastatica tale associazione si è dimostrata più efficace rispetto al trattamento con sola capecitabina, in termini sia di sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) sia di sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS)^[2].

Anche nella condizione clinica della nostra paziente, in presenza di secondarismi encefalici e alla luce di una recidiva precoce in corso di trattamento con trastuzumab adiuvante, lapatinib ha comunque dimostrato un buon controllo di malattia. È noto che nel carcinoma mammario l'iperespressione di HER2 rappresenta un fattore indipendente per lo sviluppo di metastasi cerebrali, poiché conferisce alle cellule cancerose la capacità di oltrepassare la barriera ematoencefalica non danneggiata^[3]. In questo contesto è stato dimostrato che anche lapatinib è in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica intatta esercitando un'attività antiproliferativa, come dimostrano i dati dell'associazione con capecitabina^[4].

Il profilo di sicurezza cardiologica di lapatinib è inoltre migliore di quello di trastuzumab, poiché è in grado di attivare la 5-adenosina-monofosfato-proteinchinasi (AMPK), che svolge una funzione protettiva sul miocardio, contrariamente a trastuzumab che invece ne causa la necrosi^[5,6]. La nostra paziente, nonostante la tossicità cardiaca sviluppata dopo il trattamento con antracicline, ha infatti mostrato un ottimo profilo di tolleranza a lapatinib, con frazione di eiezione conservata a ecocardiogrammi seriati.

Lapatinib si è dimostrato utile nel controllo della neoplasia mammaria avanzata HER2-positiva, con un buon profilo di tollerabilità, particolarmente rilevante in relazione alla disfunzione cardiaca pregressa della paziente. Il suo utilizzo rimane giustificato anche nel trattamento delle metastasi cerebrali da tumore mammario HER2-positivo. Nel nostro caso clinico, il trattamento ha determinato una PFS di circa 14 mesi e ha consentito di impedire lo sviluppo di metastasi in altre sedi e di posticipare la comparsa di sintomi, garantendo un'accettabile qualità di vita. Questi risultati rappresentano obiettivi rilevanti nella gestione della malattia in fase metastatica.

Bibliografia

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast Cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82
2. 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
3. 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; 5: 30
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. Choi HD, Chang MJ. Cardiac toxicities of lapatinib in patients with breast cancer and other HER2-positive cancers: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166: 927-36
6. Shell SA, Lyass L, Trusk PB, et al. Activation of AMPK is necessary for killing cancer cells and sparing cardiac cells. *Cell Cycle* 2008; 7: 1769-75

Impiego in prima linea dell'associazione lapatinib e ormonoterapia in paziente anziana con carcinoma mammario metastatico HER2+ con severa comorbidità cardiaca

Luigi Leo, Carmine D'Aniello, Francesca Andreozzi, Vincenzo Montesarchio

UOC Oncologia Ospedale V. Monaldi-AORN dei Colli, Napoli

Indirizzo per la corrispondenza

ginoleo6363@gmail.com

Abstract

Viene descritto il caso di una paziente anziana affetta da carcinoma mammario metastatico ER e HER2-positivo con severa comorbidità cardiaca, trattata con lapatinib e letrozolo in prima linea di terapia, con buona risposta e tollerabilità.

Presentazione del paziente

Donna di 76 anni, casalinga, attuale fumatrice, BPCO, diabete mellito di tipo 2, cardiomiopatia dilatativa con funzione sistolica depressa (frazione di eiezione 35%).

Trattamento e decorso clinico

Nel novembre 2004 la paziente è stata sottoposta a intervento chirurgico di mastectomia radicale sinistra per carcinoma duttale infiltrante pT2 pN2a M0, ER 75%, PgR 60%, Ki-67 60%, HER2 3+ alla immunoistochimica. Vengono praticate chemioterapia adiuvante con antracicline e taxani, ormonoterapia con tamoxifene ed exemestane per 5 anni in totale fino al giugno 2010 e radioterapia al termine della chemioterapia.

Nel dicembre 2016 la paziente giunge alla nostra osservazione per la comparsa di una tumefazione in regione ascellare sinistra di 4 × 5 cm di diametro massimo, clinicamente qualificata come sospetta recidiva ascellare di neoplasia mammaria come in anamnesi.

L'esame clinico evidenzia anche un linfonodo in regione sovraclaveare sinistra di 2 cm di diametro massimo fisso ai piani profondi, non dolente, e null'altro di clinicamente significativo.

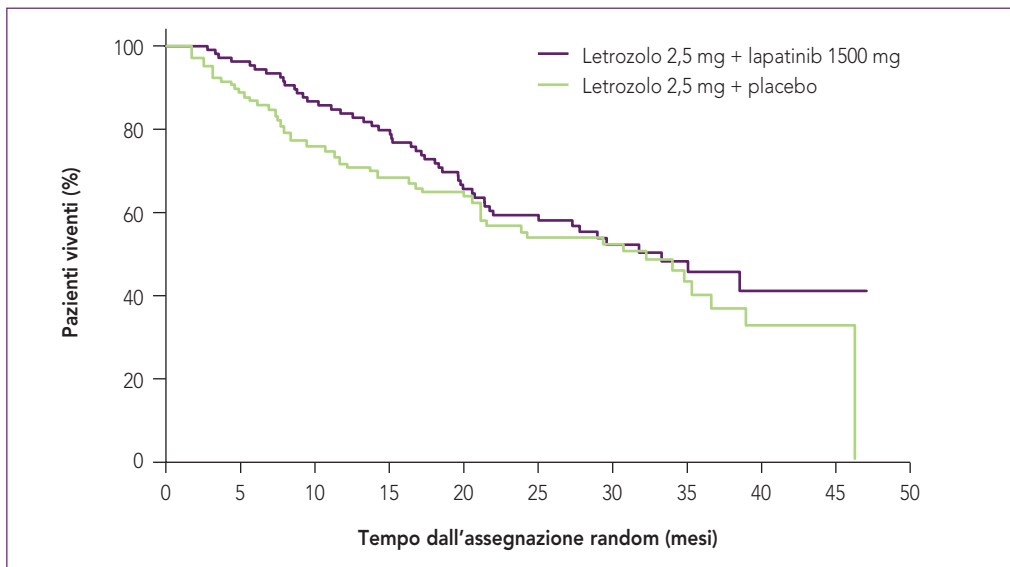
La paziente riferisce dolore VAS 5 a sede dorsale bassa, con irradiazione a destra.

Viene programmata una micro-biopsia (TRU-CUT) che evidenzia la presenza di cellule neoplastiche da carcinoma a medio grado di differenziazione G2 riferibili a primitività mammaria: mammoglobina +, ER 80%, PgR 10%, Ki-67 20%, HER2 3+.

La TC *total body* con mezzo di contrasto (mdc) di stadiazione evidenzia multipli noduli sparsi in entrambi i polmoni da ascrivere a secondarismi del diametro variabile tra 5 e 12 millimetri e nelle finestre per osso presenza di multiple metastasi scheletriche del tipo misto litico e addensante.

La scintigrafia ossea conferma la presenza di multiple lesioni secondarie scheletriche, localizzate alla teca cranica, coste bilateralmente, clavicola sinistra, rachide dorsale (D7, D8) e bacino.

Figura 1. Curve di Kaplan Meier per la sopravvivenza complessiva (*overall survival*) in pazienti HER2+ trattate con letrozolo + lapatinib versus letrozolo + placebo^[1].



CEA = 26 ng/ml (vn < 5) e CA15.3 = 187 UI/ml (vn < 32).

Per l'evidente severa comorbilità cardiologica e in accordo ai dati emersi dallo studio EGF30008^[1], nel febbraio 2017 la paziente inizia prima linea di terapia per malattia metastatica con letrozolo 2,5 mg/die più lapatinib 1250 mg/die^[2] (dosaggio ridotto a scopo prudenziale), con stretto monitoraggio della funzionalità cardiaca mediante controllo cardiologico ed ecocardiografico mensile (*Figura 1*).

Viene inoltre indirizzata a consulenza radioterapica per eseguire eventuale trattamento radiante sulle vertebre dorsali (D7, D8), avviata bonifica del cavo orale in previsione dell'impiego di *bone target therapy* (denosumab) e iniziata terapia analgesica con oppioidi deboli.

Dopo ogni mese di terapia la paziente viene rivalutata ambulatorialmente mediante esame clinico, registrazione delle eventuali tossicità manifestatesi, prelievi per esami ematochimici generali e marcatori.

Dopo il primo ciclo si sono osservati miglioramento dell'obiettività clinica, sia a sede ascellare sinistra che sovraclaveare sinistra, miglioramento della sintomatologia algica e discesa dei marcatori di circa il 20%.

La tollerabilità del trattamento è risultata ottimale, registrandosi solo diarrea di grado 1.

Viene pertanto suggerito alla paziente di proseguire il trattamento a dosaggio immodificato e impostata terapia sintomatica per la diarrea.

Dopo 3 mesi di trattamento è stata effettuata la prima ristadiazione mediante TC *total body* con mdc, che evidenzia riduzione di numero e dimensioni delle nodulazioni polmonari, scomparsa del linfonodo in sede sovraclaveare sinistra e riduzione superiore al 50% della recidiva a sede ascellare sinistra.

Normalizzazione del CEA, CA15.3 = 80 UI/ml.

Le rivalutazioni cardiologiche mensili non hanno evidenziato un peggioramento della *performance* cardiaca (frazione di eiezione stabile intorno a 35-38%).

L'ulteriore rivalutazione con TC + mdc e scintigrafia ossea praticata nel settembre 2017 evidenzia un'ulteriore risposta sulle sedi note di malattia, in assenza di nuove localizzazioni metastatiche.

La paziente attualmente sta proseguendo il trattamento a dosi immutate e una nuova rivalutazione strumentale è prevista per dicembre 2017.

La valutazione clinica attuale evidenzia: analgesia con sospensione di farmaci oppioidi deboli, pressoché scomparsa della tumefazione in regione ascellare sinistra, stabilità delle condizioni cardiache.

Discussione e conclusioni

Nel caso clinico riportato una paziente anziana con severa comorbilità cardiaca è stata trattata in prima linea di terapia per carcinoma mammario metastatico ormono-responsivo HER2-positivo con l'associazione lapatinib + letrozolo.

Il trattamento è risultato efficace, avendo ottenuto la paziente una risposta parziale superiore al 50%, a cui si aggiungono un notevole beneficio clinico e una tollerabilità ottimale.

L'unica tossicità registrata è stata la diarrea, di grado 1, peraltro agevolmente gestita con terapia sintomatica.

Non è stato registrato alcun tipo di tossicità cardiologica, con sostanziale stabilità della funzionalità cardiaca.

La sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) attuale è di 8+ mesi, confermando i dati provenienti dalla letteratura.

La paziente prosegue il trattamento immutato.

Bibliografia

1. 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
2. RCP Tyverb*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Luglio 2017

Lapatinib e capecitabina nel trattamento di prima linea in paziente con metastasi cerebrali da carcinoma mammario HER2+

Vita Leonardi

UOC Oncologia Medica ARNAS Civico, Palermo

Indirizzo per la corrispondenza

vitaleonardi@yahoo.it

Abstract

Circa un terzo dei pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo sviluppa metastasi cerebrali. Studi clinici sembrerebbero dimostrare che l'associazione lapatinib + capecitabina potrebbe essere attiva in questa tipologia di pazienti. Qui di seguito viene riportato il caso clinico relativo a una donna con sole metastasi cerebrali da carcinoma mammario, in progressione dopo 2 mesi dalla conclusione del trattamento adiuvante con trastuzumab e trattata con l'associazione lapatinib + capecitabina.

Presentazione del paziente

Il caso clinico presentato riguarda una donna di 49 anni al momento della diagnosi, con menopausa fisiologica a 45 anni.

Nel novembre 2012 in seguito al riscontro di tumefazione mammaria destra si sottopone a mammografia bilaterale ed ecografia mammaria, che pongono il sospetto di eteroplasia mammaria con interessamento linfonodale omolaterale (cT3 cN1).

La paziente, dopo essere stata valutata nell'ambito della commissione interdisciplinare di patologia mammaria della nostra Azienda, viene sottoposta a TRU-CUT con il seguente esito istologico: "Carcinoma duttale infiltrante G3, ER 5%, PgR 40%, Ki-67 20%, c-erbB2 3+".

Viene sottoposta alle indagini di stadiazione con TC *total body* con mezzo di contrasto (mdc) e scintigrafia dello scheletro, che non mostrano presenza di malattia a distanza.

Trattamento e decorso clinico

Il 14 dicembre 2012 la paziente intraprende chemioterapia neoadiuvante secondo schema epidoxorubicina + docetaxel per 3 cicli e a seguire trastuzumab e docetaxel per altri 3 cicli fino al 28 marzo 2013, ottenendo la netta regressione della lesione mammaria e linfonodale. In attesa del trattamento chirurgico prosegue con trastuzumab e letrozolo.

La ristadiatione preoperatoria (marzo 2013) con TC *total body*, mammografia ed ecografia mammaria conferma la risposta clinica e l'assenza di malattia a distanza.

Nel giugno 2013 viene sottoposta a mastectomia destra (e posizionamento di espansore) con il seguente esame istologico: "non residuo tumorale a livello mammario; metastasi in 4 su 14 linfonodi asportati con estensione ai tessuti molli perilinfonodali".

Nel luglio 2013 riprende il trattamento con trastuzumab e ormonoterapia.

Esegue inoltre radioterapia su parete toracica anteriore destra, cavo ascellare e regione sovraclaveare omolaterale (52 + 48 Gy).

La paziente completa il trattamento con trastuzumab il 6 marzo 2014 sottoponendosi trimestralmente ai controlli clinico-strumentali previsti.

Nel maggio 2014 comparsa di sintomatologia vertiginosa, cefalea e diplopia; per tale motivo la paziente viene sottoposta a TC encefalo con mdc e successivamente a RM encefalo con mdc con evidenza di multiple metastasi cerebrali. La TC collo-torace-addome non mostra altre localizzazioni di malattia, negativo l'esame obiettivo. Viene immediatamente instaurata terapia depletiva e intrapresa radioterapia panencefalica con buon controllo della sintomatologia.

In considerazione della ripresa di malattia esclusivamente a livello cerebrale e del breve intervallo libero di malattia (inferiore a 6 mesi dal completamento del trattamento adiuvante con trastuzumab), si decide di intraprendere trattamento con lapatinib + capecitabina secondo la legge 648 (AIFA 18 maggio 2011, GU n. 118 del 23 maggio 2011). Il 30 giugno 2014 la paziente intraprende il primo ciclo.

Nell'agosto 2014, dopo due cicli di trattamento, a causa della comparsa di dispnea e tosse la paziente esegue ecocardiogramma, che esclude alterazione della cinesi cardiaca, e TC *total body*, che evidenzia un quadro di tromboembolia polmonare bilaterale e, contestualmente, la riduzione numerico-dimensionale delle lesioni cerebrali. Viene interrotto il trattamento e intrapresa terapia con EBPM a dosi terapeutiche, che permette il controllo della sintomatologia e del quadro trombo-embolico.

Dopo rivalutazione strumentale e valutazione cardiologica, considerato il risultato ottenuto a livello cerebrale, a ottobre 2014 riprende il trattamento chemioterapico con lapatinib + capecitabina, senza registrare alcuna tossicità né ripresa della sintomatologia dispnoica.

Nel novembre 2014, dopo 5 cicli di trattamento, la paziente si sottopone a nuovo controllo con TC *total body* con mdc, che mostra l'ulteriore riduzione numerico-dimensionale delle lesioni cerebrali e l'assenza di altre sedi di malattia.

La paziente prosegue il trattamento riducendo, da dicembre 2014, la dose di capecitabina del 25% per la comparsa di epatotossicità e proseguendo a dosaggio pieno lapatinib fino a marzo 2015 (9 cicli completi).

Il 12 aprile 2015 la paziente viene ricoverata in ambiente ospedaliero per comparsa di crisi comiziale; esegue TC encefalo con mdc e RM encefalo con mdc, con evidenza di progressione di malattia caratterizzata dalla comparsa di nuove lesioni.

Il trattamento viene interrotto e viene programmata terapia di seconda linea, che la paziente non ha mai intrapreso per rapido decadimento delle condizioni generali. L'exitus è stato registrato dopo 2 mesi.

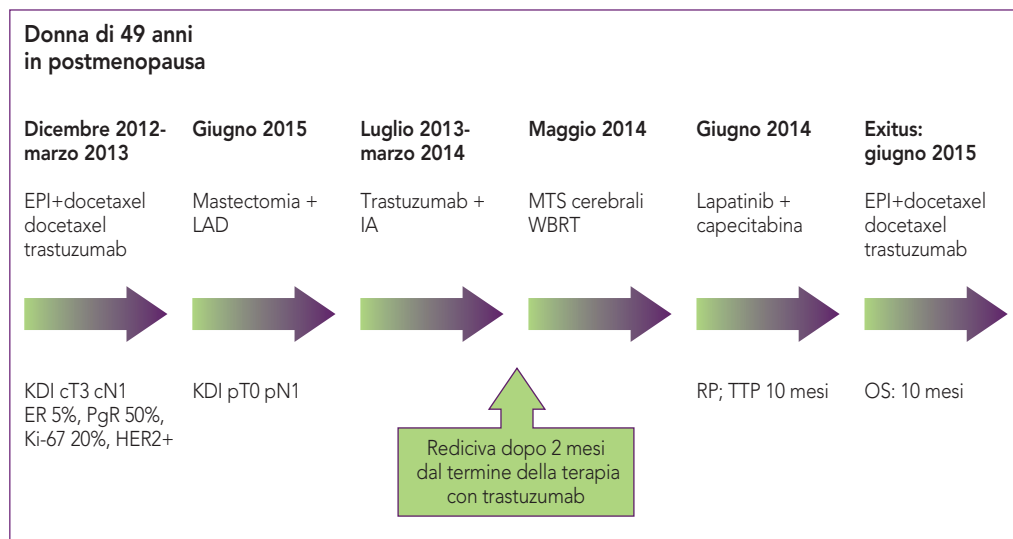
Il caso clinico è riassunto schematicamente nella *Figura 1*.

Discussione e conclusioni

Sebbene tutte le pazienti con carcinoma mammario siano a rischio di sviluppare metastasi cerebrali, quelle con malattia HER2-positiva hanno un rischio maggiore che si aggira intorno al 30%. Studi clinici^[1,2] hanno dimostrato che l'iperespressione di HER2 è un fattore prognostico indipendente per lo sviluppo di metastasi cerebrali, ma con una sopravvivenza maggiore rispetto alle pazienti HER2-negative, probabilmente proprio per l'introduzione nella pratica clinica degli anti-HER2.

Lapatinib è una piccola molecola (inibitore tirosin-chinasico) diretta contro i domini intracellulari dei recettori HER1 e HER2; in associazione a capecitabina è approvato per il trattamento del carcinoma mammario metastatico dopo trattamento con trastuzumab (+ pertuzumab) e, dopo i risultati dello studio EMILIA^[3],

Figura 1. Caso clinico in sintesi.



dopo trattamento con trastuzumab emtansine (T-DM1). Nel 2014, quando ancora non disponevamo del T-DM1, l'associazione lapatinib + capecitabina era utilizzata in seconda linea o, grazie alla legge 648 (AIFA 18 maggio 2011, GU n. 118 del 23 maggio 2011), in prima linea in caso di recidiva entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante con trastuzumab.

Lapatinib e capecitabina penetrano in modo significativo, anche se variabile, nelle metastasi cerebrali. Studi preclinici e clinici supporterebbero tale ipotesi^[4,5]. L'efficacia a livello cranico con lapatinib in monoterapia è modesta, ma tale efficacia aumenta considerevolmente quando viene utilizzato in combinazione con capecitabina, riportando, in uno studio di fase II, una percentuale di risposta del 66% in pazienti trastuzumab-naïve^[6] rimandando anche il tempo di inizio della radioterapia *whole-brain*. Anche nello studio registrativo EGF100101^[7] e nello studio EGF105084^[8] l'associazione lapatinib + capecitabina permette un maggiore controllo delle metastasi cerebrali con conseguente impatto sulla PFS. Una recente metanalisi^[9] di 12 studi per un totale di 799 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo già sottoposte a radioterapia ha documentato un tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR) a livello cerebrale pari al 29%, con una sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) e una sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) di 4,1 (IC 95% 3,1-6,7) e 11,2 (IC 95% 8,9-14,1) mesi, rispettivamente. Meno entusiasmanti sono stati i risultati dello studio di fase III CEREBEL^[10]. È il primo studio randomizzato che ha confrontato l'associazione trastuzumab + capecitabina con l'associazione lapatinib + capecitabina nella prevenzione delle metastasi cerebrali in una popolazione omogenea affetta da carcinoma mammario HER2-positivo in fase metastatica, ma senza localizzazioni cerebrali al momento dell'inclusione. Lo studio è stato inconclusivo, in quanto non ha raggiunto l'*endpoint* primario probabilmente legato al minor numero di metastatizzazioni cerebrali registrate. Per quanto riguarda la paziente presentata nel caso clinico, si trattava di una donna andata incontro a sola metastatizzazione cerebrale diagnosticata alla fine del trattamento adiuvante, fortemente sintomatica e trattata in prima battuta con radioterapia cerebrale. Il trattamento scelto ha permesso un buon controllo della malattia con una PFS di 10 mesi e la possibilità di condurre una vita "normale" grazie al buon controllo della sintomatologia e alla somministrazione orale dei farmaci, che non necessitavano di frequenti accessi in ospedale con tutti i disagi che ciò comporta.

Bibliografia

1. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5658-63
2. Kallioniemi OP, Holli K, Visakorpi T, et al. Association of c-erbB-2 protein overexpression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis, and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer* 1991; 49: 650-5
3. Diéras 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
4. Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of palatine for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor-2 positive with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1993-9
5. Morikawa A, Peereboom DM, Thorsheim HR, et al. Capecitabine and lapatinib uptake in surgically resected brain metastases from metastatic breast cancer patients: a prospective study. *Neuro Oncol* 2015; 17: 289-95
6. Bachelot T, Romieu G, Campane 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
7. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010; 15: 924-34
8. Lin N, Carey L, Liu M, et al. Phase II Trial of Lapatinib for Brain Metastases in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1993-9
9. 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. *EJC* 2017; 84: 141-8
10. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1564-73

