

Titolo del caso clinico:

Beneficio clinico di lunga durata in paziente con carcinoma mammario metastatico HER-2 positivo trattato con lapatinib e capecitabina.

Dati Autori

Francesco Giotta, *Rosanna Mallamaci,

U.O.C. di Oncologia Medica, IRCCS Oncologico "Giovanni Paolo II", Bari

*Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica

Indirizzo per corrispondenza:

Dottor Francesco Giotta

U.O.C. Oncologia Medica, IRCCS Oncologico "Giovanni Paolo II", Via Orazio Flacco 65, 70125 BARI francescogiotta@libero.it

Abstract: Viene descritto il caso di una paziente affetta da carcinoma mammario metastatico, HER2 positivo che, in corso di trattamento di seconda linea con Lapatinib + Capecitabina, ha ottenuto un beneficio clinico di lunga durata. La paziente tuttora in risposta, prosegue la terapia con riduzione del dosaggio dei farmaci in grado di garantire una ottima qualità di vita e compliance al trattamento.

Presentazione della paziente: 48 anni, impiegata, pregresso intervento all'età di 35 anni per acalasia esofagea, non familiarità neoplastica.

Trattamento e decorso clinico: Nell'ottobre 2008 la paziente viene sottoposta ad intervento di mastectomia radicale destra con dissezione ascellare omolaterale per adenocarcinoma duttale infiltrante, scarsamente differenziato, focale invasione neoplastica vascolare peritumorale, ER < 15%, PgR 1%, MIB-1 80%, HER-2 = negativo. pT1c pN1a[2/22] M0. In considerazione delle caratteristiche clinico-biologiche della malattia e dello stato pre-menopausale alla diagnosi, la paziente viene avviata a trattamento chemioterapico complementare con EC x 4 cicli e successiva ormonoterapia con tamoxifene.

Nel settembre 2013, nel corso del follow-up, vengono riscontrati secondarismi epatici diagnosticati con esame TAC ed ecografia epatica oltre che comparsa di recidiva cutanea in sede di pregressa mastectomia destra. Al fine di procedere a una caratterizzazione istopatologica e rivalutazione delle caratteristiche biologiche della malattia, la paziente viene sottoposta a biopsia mediante *tru cut* del nodulo cutaneo. L'esame istologico documentava la presenza di carcinoma solido, moderatamente differenziato morfologicamente coerente con derivazione mammaria di tipo

duttale, positività per ER e PgR (25% e 10%, rispettivamente), Ki67 =35%, ed intensa immunoreattività per HER-2 (antisiero policlonale DAKO) nel 95% delle cellule neoplastiche. (+++). A fini stadiativi veniva proposta l'esecuzione di una ¹⁸FDG-PET/TC che documentava la presenza di aree di captazione del radiotracciante diffusamente sparse nel parenchima epatico con SUV max di 6.8. Pertanto la paziente veniva avviata a terapia di prima linea con l'associazione trastuzumab + docetaxel cominciata nell'ottobre 2013. Tale trattamento proseguiva fino al raggiungimento di 12 cicli e successivo "mantenimento" con trastuzumab per altri 6 mesi fino a gennaio 2015. A febbraio 2015 si riscontrava obiettivamente una progressione delle lesioni cutanee (fig.1), mentre la ¹⁸FDG-PET/TC rilevava un aumento delle aree di captazione a livello epatico ed incremento del SUV fino a 8.7. Pertanto nel mese di marzo 2015, la paziente iniziava trattamento con lapatinib (1250 mg/die) + capecitabina (2000 mg/mq, gg-1-14 ogni tre settimane) e dopo 6 mesi di trattamento una ¹⁸FDG-PET/TC mostrava una significativa riduzione del SUV a carico delle multiple localizzazioni epatiche e progressiva riduzione della recidiva cutanea; successive rivalutazioni clinico-strumentali documentavano un significativo beneficio clinico finché l'ultima ¹⁸FDG-PET/TC rilevava la totale scomparsa dell'ipercaptazione con risposta completa (effettuata in data 27 febbraio 2017), mentre obiettivamente si riscontrava una netta regressione della localizzazione cutanea (fig. 2). Nel corso del trattamento è comparsa eristro-disestesia palmo-plantare persistentemente di grado II e diarrea di grado II per le quali si è apportata una riduzione di dosaggio della capecitabina impiegata secondo modalità metronomica (1500 mg die) e del lapatinib somministrato al dosaggio di 1000 mg/die a partire dal 12° ciclo di terapia. Veniva associata, inoltre, adeguata terapia di supporto con piridossina e creme emollienti. Ad oggi la paziente è ancora in trattamento con tale schedula.

Discussione e conclusioni:

Il trastuzumab, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore per l'HER-2, ha rappresentato un'innovazione importante nel trattamento del carcinoma mammario HER-2 positivo, in grado di migliorare la sopravvivenza libera da recidiva e la sopravvivenza globale (1-4); tuttavia la sua efficacia dopo progressione è controversa (5). Il lapatinib agisce come inibitore irreversibile del dominio tirosin-chinasico di EGFR ed HER-2, bloccando le vie di trasduzione del messaggio che si trovano a valle di questo segnale; può agire nel revertare la resistenza al trastuzumab inducendo il processo di apoptosi, inibendo il segnale mediato da IGFR1 (insulin-like growth factor 1 receptor) in linee cellulari resistenti al trastuzumab e prevenendo l'attivazione di HER-2 troncato (6,7). Evidenze sempre più numerose portano a considerare la necessità di rivalutare l'assetto biologico della malattia in fase avanzata; infatti viene descritta una discordanza mediamente di circa il 32%

tra lo stato dell'HER-2 del tumore primitivo e le corrispondenti cellule tumorali circolanti, suggerendo quindi la possibilità di uno *switch* biomolecolare tra tumore primitivo e metastasi (8,9). Il controllo della malattia di lunga durata ottenuto con un ottimo profilo di tollerabilità grazie alla modulazione del dosaggio, in particolare potendo utilizzare la capecitabina in modalità metronomica (10), rendono il trattamento con lapatinib e capecitabina una valida opzione di terapia di seconda linea in pazienti con malattia metastatica HER-2 positiva, pretrattate con antracicline, taxani e trastuzumab, in grado di competere con nuove opzioni terapeutiche quali TDM-1.

Bibliografia essenziale

- 1) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28, 355(26):2733-43.
- 2) Sonpavde G.: Lapatinib plus capecitabine in breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Apr 5, 356(14):1471-2.
- 3) Muss HB.: Targeted therapy for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2006, 355(26):2783-5.
- 4) Lorusso V, Marech I, Giampaglia M et al.: Lapatinib, a TKI dual inhibitor of Her1 and Her2 receptors: review of the literature. *Journal of Cancer Therapy* 2012, 3:1132-1139.
- 5) Petrelli F, Barni S : A pooled analysis of 2618 patients treated with trastuzumab beyond progression for advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013, 13: 81-98.
- 6) Nishimura R, Toh U, Tanaka M, et al.: Role of HER2-Related Biomarkers (HER2, p95HER2, HER3, PTEN, and PIK3CA) in the Efficacy of Lapatinib plus Capecitabine in HER2-Positive Advanced Breast Cancer Refractory to Trastuzumab. *Oncology* 2017, May 6: 93(1).
- 7) Thuy Vu and Francois X. Claret: Trastuzumab: Updated Mechanisms of Action and Resistance in Breast Cancer. *Front Oncol* 2012, 2: 62.
- 8) Lindstron LS, Karlsson E, Wilking UM et al.: Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factors receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol* 2012, 30:2601-2608.
- 9) Amir E, Miller N, Geddie W et al.: Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev* 2012, 38:708-714.
- 10) Fedele P, Marino A, Orlando L, et al.: Efficacy and safety of low-dose metronomic chemotherapy with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. Efficacy and safety of low-dose metronomic chemotherapy with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2012 Jan, 48(1):24-9.

Fig. 1: Localizzazione cutanea in sede di pregressa mastectomia prima dell'inizio della terapia con lapatinib e capecitabina (Marzo 2015)



Fig. 2 Risposta clinica dopo 26 mesi di trattamento con lapatinib e capecitabina (maggio 2017)

