

Paziente con carcinoma mammario metastatico, HER2-positivo, resistente a trastuzumab e pertuzumab ma responsivo a lapatinib

Daniela Cianniello, Roberta Caputo

Oncologia Senologica, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS – Fondazione Pascale, Napoli

Abstract

Lapatinib è un inibitore della tirosin-chinasi intracellulare dei recettori EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2), approvato nel trattamento del carcinoma mammario metastatico pretrattato con anticorpi anti-HER2. Si riporta il caso clinico di una donna di 60 anni affetta da neoplasia della mammella metastatica, HER2-positiva, in progressione dopo trattamento con trastuzumab, pertuzumab e T-DM1, che ha ottenuto una regressione delle metastasi epatiche dopo trattamento con lapatinib-capecitabina.

Situazione clinica iniziale e terapia adiuvante

La paziente è una donna di 60 anni, non fumatrice e senza particolari comorbidità eccetto una lieve ipertensione ben controllata dalla terapia farmacologica. La signora è sottoposta a quadrantectomia supero-esterna della mammella sinistra e dissezione linfonodale ascellare omolaterale in data 4 ottobre 2011 con diagnosi di carcinoma duttale infiltrante, grado (G)2, diametro massimo 4 cm, metastasi carcinomatose in 10/13 linfonodi, pT2 pN3(10/13). Istologicamente il tumore è caratterizzato da positività per i recettori degli estrogeni (ER) 90%; recettori progesteronici (PgR) 70%; Ki67 15% e DAKO Herceptest 2+ (FISH amplificata). Successivamente la paziente viene avviata alla chemioterapia adiuvante secondo lo schema FEC (fluoruracile, epirubicina e ciclofosfamide) per 3 cicli, seguiti da docetaxel per 3 cicli più trastuzumab e quindi da ormonoterapia (letrozolo) e trastuzumab a completamento di un anno complessivo di trattamento. Il follow-up risulta negativo fino a giugno 2016, quando una rivalutazione strumentale evidenzia metastasi epatiche.

Indirizzo per la corrispondenza:

Daniela Cianniello
e-mail: d.cianniello@breastunit.org

Accettato: 31/01/2018 - 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/

Approccio terapeutico alla malattia metastatica

A luglio 2016 la paziente inizia un trattamento chemioterapico di I linea con taxolo, trastuzumab, pertuzumab. Dopo soli 3 cicli il trattamento viene interrotto per ulteriore progressione con comparsa di nuove lesioni epatiche. A partire da dicembre si intraprende un trattamento di II linea con trastuzumab emtansine (T-DM1), che dopo il primo ciclo viene ridotto per la presenza di piastrinopenia e iper-transaminasemia di grado 3. La rivalutazione con tomografia assiale computerizzata (TAC) total body del febbraio 2017, dopo 3 cicli di trattamento, rileva un'ulteriore progressione epatica: comparsa di nuove lesioni con destrutturazione completa del parenchima epatico, con lesioni maggiori al IV segmento (dimensioni 46 × 35 mm) e al VII-VIII segmento (dimensioni 74 × 50 mm).

In considerazione del quadro clinico, a metà febbraio 2017 la paziente inizia il trattamento di combinazione lapatinib + capecitabina. Durante i primi 3 cicli di terapia la signora mostra un'ottima tollerabilità, senza alcuna tossicità gastrointestinale e cutanea; inoltre i valori pressori si mantengono stabili senza necessità di modificare la terapia antipertensiva in corso.

Le rivalutazioni eseguite a maggio e agosto 2017 indicano una riduzione volumetrica delle ubiquitarie lesioni epatiche (a maggio la lesione maggiore è di 36 mm) (**Figura 1**). Il trattamento con la combinazione a do-

saggio pieno, per 6 cicli, ottiene un'ulteriore risposta: la TAC di agosto evidenzia anche la riduzione numerica delle lesioni ripetitive epatiche (**Figura 2**). Da settembre, in seguito alla comparsa di sindrome mano-piede di grado 2, il dosaggio di capecitabina viene ridotto e ciò porta alla risoluzione della tossicità senza necessità di interrompere il trattamento. L'ultima rivalutazione, effettuata a novembre dopo 9 cicli di terapia, mostra la stabilità della malattia epatica (TAC analoga alla precedente di agosto).

Ad oggi la paziente ha effettuato 11 cicli di trattamento e prosegue la terapia senza ritardi o tossicità di rilievo. La rivalutazione strumentale di febbraio ha confermato la stabilità delle lesioni epatiche. In considerazione della tossicità cutanea ripresentatasi, nonostante un'iniziale risoluzione dopo riduzione di dosaggio della capecitabina, da febbraio la paziente assume capecitabina metronomica 2 g al giorno, mantenendo lapatinib a dosaggio pieno.

Considerazioni cliniche

Questo caso clinico è emblematico del fatto che in alcune pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo l'utilizzo di anticorpi monoclonali come trastuzumab e pertuzumab, che agiscono bloccando il dominio extracellulare del recettore Erb, può risultare inefficace. Nello specifico, i meccanismi di azione di pertuzumab

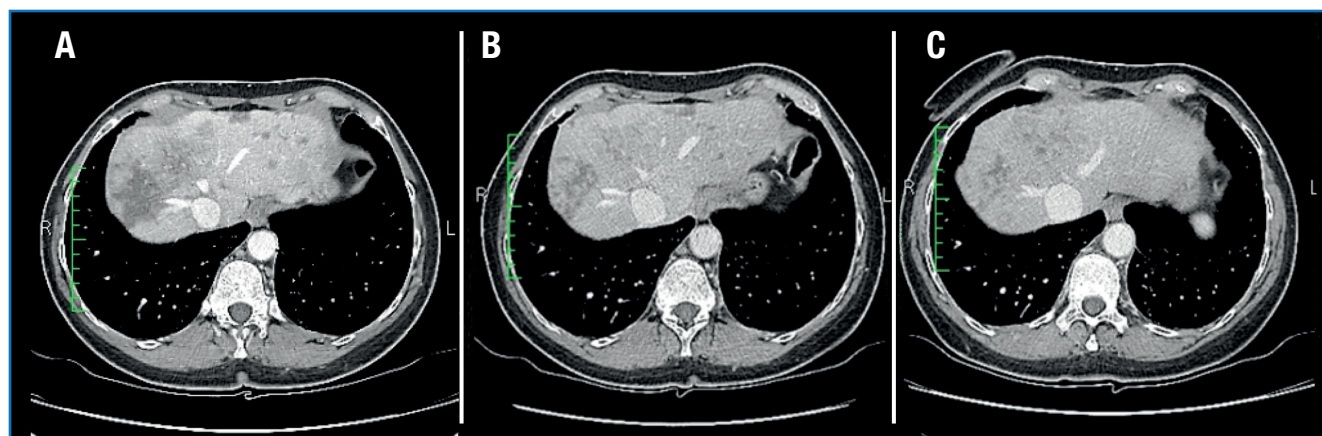


Figura 1. Riduzione volumetrica delle lesioni epatiche in corso di trattamento con lapatinib più capecitabina. (A) TAC al basale prima dell'inizio del trattamento (febbraio 2017), (B) miglioramento dopo 3 cicli di trattamento (maggio 2017) e (C) dopo 6 cicli di trattamento (agosto 2017).

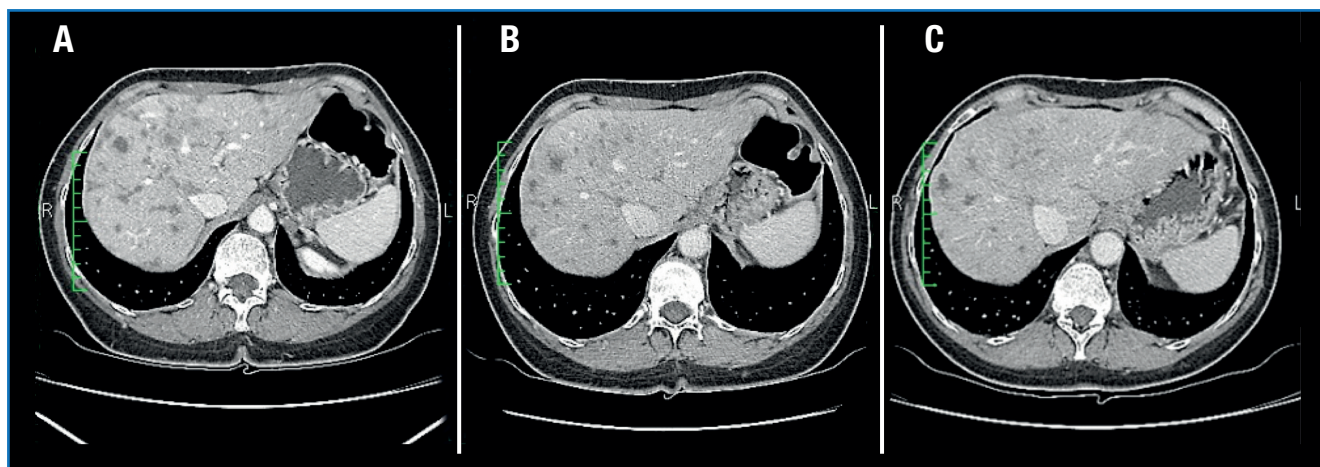


Figura 2. Riduzione numerica delle lesioni epatiche in corso di trattamento con lapatinib più capecitabina. (A) TAC al basale prima dell'inizio del trattamento (febbraio 2017), (B) dopo 3 cicli di trattamento (maggio 2017), (C) dopo 6 cicli di trattamento (agosto 2017).

e trastuzumab sono complementari tra loro: entrambi si legano al recettore HER2 ma in regioni diverse e in questo modo i due anticorpi impiegati in combinazione possono consentire un blocco più completo delle vie di trasduzione del segnale di HER2 rispetto all'uso di uno dei due agenti in monoterapia. Tuttavia, in alcuni casi queste molecole di prima scelta risultano inefficaci. Questa condizione si può verificare quando il recettore HER2 è tronco o quando a valle si innescano dei meccanismi di attivazione che rendono inutile il blocco del dominio extracellulare.

Questi meccanismi di resistenza acquisita o intrinseca hanno portato alla ricerca e allo sviluppo di nuove molecole e strategie terapeutiche come lapatinib [1,2]. Lapatinib ha un meccanismo d'azione diverso in quanto è una piccola molecola ed è un inibitore potente, re-

versibile e selettivo della tirosina-chinasi intracellulare di entrambi i recettori EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2). In particolare, lapatinib ha come bersaglio i domini intracellulari tirosina-chinasi di questi due recettori ed è in grado di indurre apoptosi e inibizione della crescita delle cellule tumorali [3].

Il farmaco ha un ruolo di primo piano nell'algoritmo terapeutico del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo ed è registrato in associazione a capecitabina dopo un trattamento che abbia incluso antracicline e taxani e una terapia con trastuzumab per malattia metastatica [4,5]. Questo caso dimostra la buona attività e tollerabilità dell'associazione lapatinib + capecitabina in una paziente con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, in progressione dopo trattamento con trastuzumab e pertuzumab.

Disclosures

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

Le dott.sse D. Cianniello e R. Caputo dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Gajria D, Chandralapaty S. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011(2):11:263-75.
2. Puglisi F, Minisini AM, De Angelis C, Arpino G. Overcoming treat-

ment resistance in HER2-positive breast cancer: potential strategies. *Drugs* 2012;72(9):1175-93.

3. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.
4. 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(9):924-34.
5. Baselga J, Coleman RE, Cortés J, Janni W. Advances in the management of HER2-positive early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;119:113-22.