

Iwona Głogowska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Zmiany skórne w przebiegu leczenia chorych na raka piersi lapatynibem

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. E: E11–E15

STRESZCZENIE

Lapatynib, podwójny inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów HER1 i HER2, ma zastosowanie w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 — w skojarzeniu z kapecytabiną po niepowodzeniu terapii antracyklinami oraz trastuzumabem i taksoidami oraz u chorych po menopauzie z uogólnionym hormonozależnym rakiem piersi w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w I rzucie leczenia. Podczas leczenia lapatynibem obserwowano typowe dla tej grupy leków działania niepożądane, w tym zmiany skórne, z których najczęstsze są wysypki grudkowo-krostkowe, zazwyczaj o niewielkim nasileniu. Toksyczności skórne mogą jednak wpływać na pogorszenie jakości życia chorych, a w przypadkach o znacznym nasileniu także na rytm, a przez to skuteczność leczenia przeciwnowotworowego. W niniejszej pracy przedstawiono mechanizm powstawania, typowo obserwowane objawy, częstości występowania oraz sposoby postępowania u pacjentów ze zmianami skórnymi w trakcie leczenia lapatynibem, w tym rolę działań profilaktycznych.

Słowa kluczowe: rak piersi, lapatynib, tolerancja, zmiany skórne, wysypka

Wstęp

Lapatynib, podwójny inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów HER1 (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) i HER2, ma zastosowanie w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 po niepowodzeniu terapii antracyklinami oraz trastuzumabem i taksoidami. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy wykazano przewagę leczenia skojarzonego lapatynibem i kapecytabiną wobec monoterapii kapecytabiną w zakresie odsetków obiektywnej odpowiedzi (RR, *response rate*) — 23,7% wobec 13,9% oraz mediany czasu do progresji (mTTP, *median time to progression*) — 27,1 tygodnia wobec 18,6 tygodnia [1–3].

W innym badaniu randomizowanym u kobiet po menopauzie chorych na zaawansowanego raka piersi o fenotypie ER/PgR+ i HER2+, tj. w przypadkach hormonozależnych z potwierdzoną nadmierną ekspresją receptora HER2, także potwierdzono większą skuteczność terapii skojarzonej lapatynibem z letrozolem wobec monoterapii letrozolem [4, 5].

Podczas leczenia lapatynibem obserwowano typowe działania niepożądane, wśród których wymienia się zmiany skórne [1–6].

Wywoływanie zmian skórných jest charakterystyczne dla wielu leków z grupy inhibitorów receptora HER1, takich jak cetuksymab, erlotynib, panitumumab, a także inhibitora HER1/HER2 — lapatynibu. Najczęściej są to wysypki grudkowo-krostkowe, nazywane również trądzikopodobnymi, umiejscawiające się na twarzy oraz górnej połowie ciała; dotyczą ponad 90% pacjentów. Mogą być dużym problemem pogarszającym jakość życia chorych, a w przypadkach o znacznym nasileniu oraz prowadzących do wtórnych zakażeń także wpływającym na rytm, a przez to skuteczność leczenia przeciwnowotworowego.

Wśród innych zdarzeń niepożądanych, określanych wspólnym pojęciem zmian skórných, należy wymienić: zaczerwienienie skóry, suchość skóry, zmiany troficzne paznokci (odbarwienia, łamliwość, bruzdowanie płytki paznokciowej), zapalenie wałów okołopaznokciowych, reakcje nadwrażliwości na światło, łuszczenie oraz świąd skóry, hipopigmentację, wypadanie włosów. Te ostatnie,

poza zmianami troficznymi paznokci, występują podczas terapii lapatynibem sporadycznie, częściej dotyczą innych, „czystych” inhibitorów EGFR [7].

Wysypka — patofizjologia, częstość i nasilenie

Zwiększona ekspresja HER1 występuje pierwotnie w keratynocytach, sebocytach oraz zewnętrznej powłoce korzeni mieszków włosowych. Aktywacja HER1 za pomocą ligandów — naskórkowego czynnika wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), transformacyjnego czynnika wzrostu alfa, amfiredulin oraz EGF wiążącego heparynę — ma wpływ na regulację proliferacji keratynocytów, ich różnicowanie, migrację i przeżycie. Zablockowanie HER1 w skórze indukuje apoptozę prawidłowych keratynocytów, która jest 5-krotnie bardziej nasilona pomiędzy dniem 4. a 12. leczenia. Koreluje to z medianą czasu wystąpienia wysypki u pacjentów. Wzrost ekspresji chemokin po zablockowaniu receptora HER1 prowadzi do zwiększonej reakcji zapalnej skóry. Biopsje zmienionej skóry potwierdzają obecność nacieków zapalnych w warstwie powierzchniowej, głównie z limfocytów T i neutrofilii. Zablockowanie HER1 indukuje wcześniejsze różnicowanie markerów końcowych — keratyn, co wraz z nasileniem sygnału transdukcji i aktywatorów transkrypcji w warstwie podstawnej naskórka, prowadzi do przedwczesnego różnicowania komórek [8].

W badaniach klinicznych częstość występowania wysypki podczas leczenia lapatynibem jest niższa niż podczas terapii anty-HER1 (41% wobec 75–90%) [5, 9]. Podobnie jest ze stopniem nasilenia zmian, który jest niższy i rzadziej bywa powodem redukcji dawki leku w przypadku podwójnego blokera HER1/HER2 wobec EGFR. Mechanizm powstawania zmian skórnych związanych z leczeniem lapatynibem nie jest zupełnie jasny, chociaż uważa się, że podobny do opisanego dla blokerów HER1 [8].

Przeprowadzono analizę 9 badań klinicznych II i III fazy, w których zastosowano lapatynib w leczeniu zaawansowanego miejscowo lub rozlanego nowotworu [9]. Pięć badań dotyczyło raka piersi, po jednym raka jelita grubego, niedrobnokomórkowego raka płuca, pęcherzyka żółciowego i raka nerki. W siedmiu badaniach zastosowano lapatynib w monoterapii albo w skojarzeniu z paklitaksemem lub kapecytabiną w leczeniu chorych na raka piersi. Lapatynib podawano w formie doustnej, w postaci tabletek, w dawce dobowej 1000–1500 mg. Oceniono 2093 chorych, w tym 1413 chorych na raka piersi. Monoterapię zastosowano u 926 chorych, u 490 leczenie skojarzone z paklitaksemem lub kapecytabiną. Mediana wieku chorych wyniosła 55 lat (zakres 19–87 lat), w 79% przypadkach były to kobiety, w 78%

— rasy białej. Stan sprawności oceniono na bardzo dobry lub dobry (PS 0–1) w 96% przypadkach.

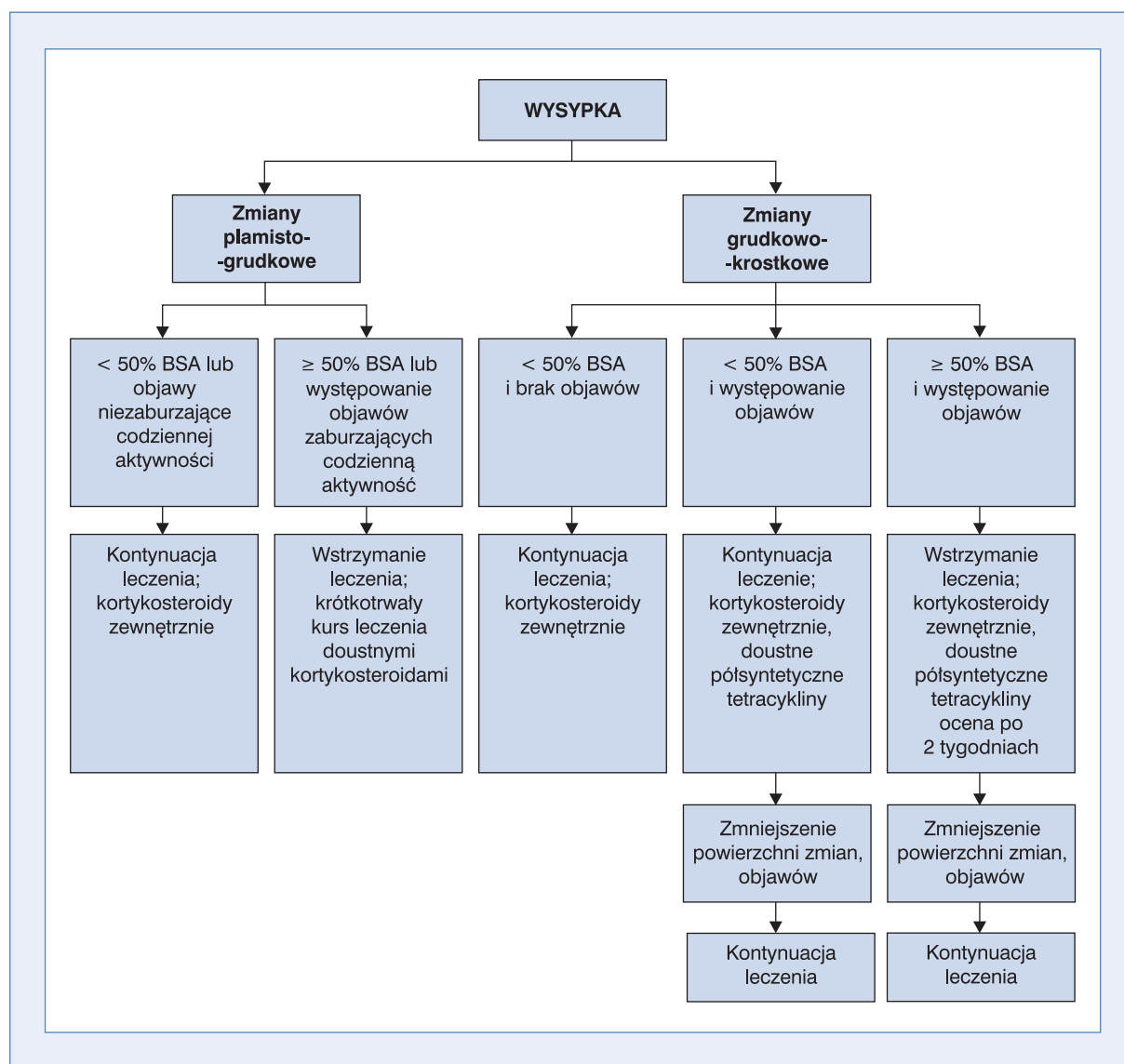
Powikłania dermatologiczne zaobserwowano u 58% pacjentów otrzymujących lapatynib w monoterapii, u 70% chorych leczonych lapatynibem z kapecytabiną i u 76% chorych leczonych lapatynibem z paklitaksemem. U większości osób leczonych w monoterapii (55%) działania niepożądane miały nasilenie w stopniu 1. lub 2., jedynie u 3% chorych wystąpiły objawy w stopniu 3., nie obserwowano toksyczności w stopniu 4. U większości chorych (61%) leczonych lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną występowały zmiany w stopniu 1. lub 2., w stopniu 3. obserwowano je u 12% chorych. Wśród chorych poddanych terapii lapatynibem z paklitaksemem powikłania skórne w stopniach 1. lub 2. odnotowano u 66% pacjentów, a w stopniu 3. — w 10% przypadków. Najczęstszym objawem skórny był wysypka, dotycząca 43% chorych, zwykle występująca na tułowiu, kończynach górnych, a w nielicznych przypadkach na twarzy.

Wśród innych objawów wymieniano: zmiany dotyczące włosów (3% przypadków), suchość skóry (3%), pokrzywkę (3%), bliżej nieokreślone zmiany skórne (1%), zakażenia skóry (< 1%), zmiany paznokci (< 1%).

Wymienione zmiany skórne występowały zwykle pomiędzy 1. a 14. dniem leczenia. Mediana czasu trwania zmian wyniosła 29 dni. W 88% przypadków objawy niepożądane nie powodowały ani redukcji dawki lapatynibu, ani przerwania terapii, w pozostałych przypadkach redukcję dawki zastosowano u 3% chorych, odroczenie leczenia u 7%, natomiast zakończenia terapii wymagało 1% chorych. Występowanie niepożądanych objawów skórnych znamienne częściej obserwowano u chorych pochodzenia latynoskiego niż u innych grup [9].

W badaniu randomizowanym III fazy oceniającym tolerancję i skuteczność leczenia skojarzonego kapecytabiną z lapatynibem wobec monoterapii kapecytabiną u chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 po niepowodzeniu leczenia antracyklinami, taksoidami i trastuzumabem częstość występowania zmian skórnych (wysypki) w ramieniu z lapatynibem oceniono na: 20% w stopniu 1., 7% w stopniu 2., 2% w stopniu 3., nie obserwowano zmian w stopniu 4. [2]. Z kolei w badaniu porównującym skuteczność i tolerancję lapatynibu z letrozolem wobec monoterapii letrozolem u kobiet po menopauzie z nadmierną ekspresją receptora HER2, z dodatnim statusem receptora estrogenowego i/lub progesteronowego w pierwszej linii leczenia uogólnionego raka piersi, częstość wysypki oceniono na 46%, w tym 30% w stopniu 1., 16% w stopniu 2. [5].

Zespół „ręka–stopa” (*hand–foot syndrome*) jest objawem niepożądanym charakterystycznym dla leczenia kapecytabiną i postępowanie w razie jego wystąpienia jest typowe jak podczas terapii tym cytostatykiem.



Rycina 1. Proponowany algorytm postępowania w przebiegu wysypki podczas leczenia lapatynibem [9, 10]

Postępowanie

Rozpoczynając terapię lapatynibem, należy poinformować pacjentkę o możliwych, wskazanych zachowaniach prewencyjnych. Zalicza się do nich, przede wszystkim, unikanie ekspozycji na promienie słoneczne, stosowanie kremów ochronnych z filtrami UV, nawilżanie i natłuszczenie skóry za pomocą balsamów i kremów niezawierających alkoholu [6, 7].

W razie wystąpienia wysypki należy przede wszystkim ocenić jej typ — plamisto-grudkowy czy grudkowo-krostkowy, stopień nasilenia, czas trwania, obecność lub brak nadkażenia, reakcję na leczenie. W razie zmian o dużym nasileniu — w stopniu 3. — zajmowania dużej powierzchni ciała należy przerwać leczenie lapatynibem do czasu ustąpienia objawu lub zmniejszenia do stop-

nia 1. Podczas leczenia zmian zaleca się także nawilżanie i natłuszczenie skóry, stosowanie miejscowo żeli lub płynów z antybiotykiem, np. klindamycyną, a w bardziej nasilonych lub opornych przypadkach — kremów ze steroidami i antybiotyku w postaci ogólnej, doustnej [6, 7, 9, 10].

Opracowano algorytmy postępowania w zależności od stopnia nasilenia zmian. Jedną z propozycji przedstawionych w literaturze zamieszczono poniżej (ryc. 1) [9, 10]. Zgodnie z tym algorytmem w przypadku zmian o charakterze plamisto-grudkowym, które obejmują mniej niż 50% powierzchni ciała, lub zmian niedających objawów klinicznych można kontynuować dotychczasowe leczenie lapatynibem, stosując jednocześnie kremy czy maści z kortykosteroidami na najbardziej nasilone wykwity. Jeśli wysypce plamisto-grudkowej towarzyszą

objawy kliniczne lub wysypka ta zajmuje co najmniej 50% powierzchni ciała, należy wstrzymać czasowo leczenie lapatynibem, aż do ustąpienia objawów lub znacznego zmniejszenia zajmowanej przez zmiany skórne powierzchni ciała, stosując w tym czasie krótkotrwałe leczenie objawowe doustnymi kortykosteroidami.

W przypadku wysypki o charakterze grudkowo-krostkowym jedynie w sytuacjach, gdy wysypka ta nie daje objawów i zajmuje mniej niż 50% powierzchni ciała, można kontynuować leczenie lapatynibem z jednoczesnym stosowaniem na najbardziej nasilone wykwity maści i kremów z kortykosteroidami. W momencie wystąpienia objawów klinicznych, nawet jeśli zmiany nie przekraczają 50% powierzchni ciała, można wyjątkowo kontynuować terapię lapatynibem z zachowaniem szczególnej ostrożności, ale wskazane jest jednoczesne włączenie antybiotyku doustnego z grupy tetracyklin oraz stosowanie na zmienione, niewielkie powierzchnie skóry kortykosteroidów. Częściej przerywa się terapię lapatynibem na czas leczenia objawów. Po uzyskaniu poprawy terapię lapatynibem można kontynuować w niezmienionej dawce. Jeżeli wysypka grudkowo-krostkowa zajmuje co najmniej 50% powierzchni ciała i towarzyszą jej objawy kliniczne, zaleca się wstrzymanie terapii lapatynibem oraz włączenie doustnych tetracyklin i zastosowanie kortykosteroidów na najbardziej nasilone zmiany skórne. Po ponownej ocenie, po około 2 tygodniach leczenia objawowego, można wznowić terapię pod warunkiem ustąpienia objawów i zmniejszenia powierzchni zmienionej skóry [9, 10].

Przy kolejnym epizodzie zmian skórnych postępowanie jest identyczne, a leczenie lapatynibem może być kontynuowane, pod warunkiem że zmiany przybierają niewielkie nasilenie i nie wpływają na rytm terapii. Jeśli objawy kliniczne nawracają i każdorazowo zajmują dużą powierzchnię skóry (> 50%), a w szczególności mają charakter grudkowo-krostkowy, należy rozważyć konsultację dermatologiczną, redukcję dawki leku, a nawet zaprzestanie terapii [6, 10].

W najnowszej wersji kryteriów NCI-CTC AE — wersji 4.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0*) opisano stopnie nasilenia zmian skórnych w zależności od wielkości zajmowanej powierzchni ciała. I tak, za stopień 3. uważa się już zajęcie powyżej 30% powierzchni skóry, o ile upośledza to codzienną, normalną aktywność. Nie musi temu towarzyszyć występowanie objawów takich jak świąd, ból, obrzęk skóry, łuszczenie itp.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla lapatynibu w każdym przypadku wystąpienia toksyczności w 2. stopniu nasilenia lub wyższym należy rozważyć czasowe przerwanie terapii lapatynibem do czasu ustąpienia objawów lub zmniejszenia ich nasilenia. W takich przypadkach zazwyczaj wdraża się leczenie objawowe dostosowane do objawu.

W przypadku zmian skórnych będą to — w zależności od sytuacji klinicznej — kortykosteroidy, antybiotyki, w uzasadnionych przypadkach także leki przeciwwgrzybicze i przeciwbólowe. W razie nasilonego świądu proponuje się stosowanie leków antyhistaminowych. Postępowanie miejscowe, zgodne z opisanym powyżej, obejmuje stosowanie maści, kremów, żelów ze steroidami lub antybiotykami, np. klindamycyną [10]. Ponowne wdrożenie terapii lapatynibem możliwe jest po całkowitym ustąpieniu toksyczności lub zmniejszeniu jej do stopnia 1.

Wyjątki w klasyfikacji nasilenia zmian i w postępowaniu stanowią łysienie, w przypadku którego dopiero utrata powyżej 50% owłosienia klasyfikowana jest jako stopień 2., oraz zmiany pigmentacji skóry klasyfikowane jako stopień 2. przy zajęciu > 10% powierzchni. Te, z oczywistych względów, poza dyskomfortem psychicznym chorego, nie są wskazaniem do przerwania terapii lapatynibem [7].

Tak jak w przypadku każdej terapii doustnej, którą pacjentka stosuje sama w domu, bardzo ważna jest współpraca z chorą, jej odpowiednia edukacja, pewność co do umiejętności rozpoznawania przez nią objawów niepożądanych oraz postępowania w przypadku ich wystąpienia. Istotne jest, aby chora wiedziała, kiedy może bezpiecznie kontynuować terapię oraz w jakich sytuacjach powinna jej zaprzestać i zgłosić się do lekarza. Zrozumienie istoty choroby, zasadności leczenia przeciwnowotworowego oraz jego działań niepożądanych stanowi podstawę powodzenia terapii doustnej.

Prawidłowe postępowanie prewencyjne, takie jak: mycie ciała w letniej wodzie z preferencją korzystania z prysznicy, a nie długotrwałych kąpeli w wannie, stosowanie nawilżających, bezalkoholowych balsamów i kremów oraz kremów z filtrem UV (SPF > 30) i unikanie nadmiernego nasłonecznienia, ma zasadnicze znaczenie w aspekcie jakości życia [11, 12].

Podsumowanie

Charakter i mechanizm powstawania zmian skórnych w przebiegu leczenia lapatynibem jest bardzo zbliżony do występujących podczas leczenia wszystkimi lekami z grupy inhibitorów EGFR, jednak ich nasilenie zwykle jest mniejsze.

Najczęstszym powikłaniem terapii lapatynibem jest wysypka, tzw. trądzikopodobna. Na drugim miejscu wymieniana się zmiany troficzne paznokci. Pozostałe zmiany skórne występują sporadycznie, a zespół „ręka–stopa” występuje w przebiegu leczenia skojarzonego z kapecytabiną i należy go raczej wiązać ze stosowaniem tego cytostatyku.

W momencie wdrażania terapii lapatynibem należy dokładnie poinformować chorą o zasadach działań

prewencyjnych występowania zmian skórnych, a także postępowania w razie ich pojawienia się. Leczenie jest uzależnione od stopnia nasilenia zmian. Stosowanie się do proponowanych i zalecanych algorytmów postępowania pozwala niejednokrotnie ograniczyć konieczność redukcji dawki czy przerwania terapii, a przez to potencjalnie negatywny wpływ na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego.

Piśmiennictwo

1. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
2. Cameron D., Casey M., Press M. i wsp. 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: 533–543.
3. Ryan Q., Ibrahim A., Cohen M.H. i wsp. FDA drug approval summary: lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer the overexpress HER2. *The Oncologist* 2008; 13: 1114–1119.
4. Johnston S., Pippen J., Pivot X. i wsp. 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: 5538–5546.
5. Schwartzberg L.S., Franco S.X., Florence A. i wsp. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2010; 15: 122–129.
6. Moy B., Goss P.E. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *The Oncologist* 2007; 12: 756–765.
7. Balagula Y., Garbe C., Myskowski P.L. i wsp. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitor. *International Journal of Dermatology* 2011; 50: 129–146.
8. Nardone B., Nicholson K., Newman M. i wsp. Histopathologic and immunohistochemical characterization of rash to Human Epidermal Growth Factor Receptor 1 (HER1) and HER1/2 inhibitors in cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2011; 16: 4452–4460.
9. Lacouture M.E., Laabs S.M., Koehler M. i wsp. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 114: 485–493.
10. Chatsipros D. Safety profile and clinical recommendations for the use of lapatinib. *Breast Care* 2010; 5 (supl. 1): 16–21.
11. Lacouture M.E., Anadkat M.J., Bensadoun R.-J. i wsp. Clinical practice guidelines for prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1079–1095.
12. Joshi S.S., Ortiz S., Witherspoon J.N. i wsp. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer* 2010; 116: 3916–3923.