

Izabella Dębicka, Emilia Filipczyk-Cisarż

Oddział Onkologii Klinicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Istotne korzyści kliniczne wynikające z zastosowania leczenia antagonizującego receptor HER2 u chorej na zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. E: E19–E21

Wstęp

U około 20–25% chorych na raka piersi stwierdza się nadmierną aktywność receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), co wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby [1, 2]. Dotychczas dopuszczono do leczenia dwa leki antagonizujące receptor HER2 — trastuzumab i lapatynib. Lapatynib — niskocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych — jest stosowany w leczeniu raka piersi w stadium rozsiewu, w schemacie z kapecytabiną lub letrozolem [3–6]. Rzadkim powikłaniem leczenia jest toksyczność wątrobowa w postaci wzrostu aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemii. U większości chorych po zmniejszeniu dawki lapatynibu dochodzi do ustąpienia lub zmniejszenia nasilenia tych działań niepożądanych i możliwe jest dalsze prowadzenie leczenia [3–6].

Opis przypadku

Chora w wieku 57 lat zgłosiła się do tutejszego ośrodka w listopadzie 2007 roku z powodu guza lewej piersi. W badaniu przedmiotowym stwierdzono guz wielkości 9,5 cm, ruchomy względem klatki piersiowej, skóra z objawem „skórki pomarańczy”, węzeł chłonny wielkości 2,5 cm w lewym dole nadobojczykowym, pakiet węzłowy wielkości 3,5 cm w dole pachowym lewym. Wykonano biopsję gruboigłową i rozpoznano raka przewodowego G3. W badaniu immunohistochemicznym: ER (receptor estrogenowy) (+), PgR (receptor progesteronowy) (–),

HER2/neu (+2). Metodą hybrydyzacji fluorescencyjnej (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) wykazano amplifikację genu *HER2*. W wywiadzie internistycznym — poza przebyłym leczeniem radioizotopem jodu z powodu nadczynności tarczycy — pacjentka nie podała istotnych chorób towarzyszących. Stopień zaawansowania klinicznego ustalono na IIIC.

W grudniu 2007 roku rozpoczęto chemioterapię neoadiuwantową według schematu AT (w dawkach: docetaxel 75 mg/m², doksorubicyna 50 mg/m², co 21 dni). Wobec braku obiektywnej odpowiedzi po 2 cyklach leczenia, zmieniono schemat chemioterapii na NF (w dawkach: fluorouracyl 500 mg/m², d. 1. i 8.; winorelbina 25 mg/m², d. 1. i 8., co 21 dni). W ocenie po 4 cyklach stwierdzono częściową regresję guza lewej piersi i całkowitą regresję węzłów chłonnych obwodowych. Dnia 30 kwietnia 2008 roku wykonano lewostronną radykalną mastektomię. W badaniu histopatologicznym wykazano znaczne uszkodzenie komórek guza oraz drobne nacieki raka w 2 węzłach chłonnych. Ze względu na dobrą odpowiedź patologiczną, chora otrzymała 2 kolejne cykle chemioterapii według schematu NF w leczeniu uzupełniającym.

W lipcu 2008 roku stwierdzono nawrót w bliźnie, a w dole nadobojczykowym lewym pojawiło się zgrubienie wielkości 1 cm. Guz w bliźnie wycięto. W badaniu mikroskopowym potwierdzono nawrót miejscowy. W sierpniu 2008 roku przeprowadzono radykalne napromienianie ściany klatki piersiowej po lewej stronie i regionalnych węzłów chłonnych, w technice konformalnej.

Od września 2008 roku chora rozpoczęła leczenie skojarzone trastuzumabem (w dawce 8 mg/kg mc.

— dawka nasycająca; 6 mg/kg mc. — dawka podtrzymująca, co 21 dni) i paklitaksem (w dawce 80 mg/m² co 7 dni). W rentgenogramie i tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej we wrześniu 2008 roku wykazano obecność zmian budzących podejrzenie rozsiewu do węzłów chłonnych śródpiersia i do segmentu 4. prawego płuca. Z powodu utrudnionego dostępu do żył obwodowych w grudniu 2008 roku chorej wszczepiono port naczyniowy, który umożliwiał dalsze prowadzenie leczenia systemowego. W kontrolnej TK klatki piersiowej, w listopadzie 2008 roku, wykazano stabilizację zmian w płucach i śródpiersiu.

W lutym 2009 roku chora leczona była z powodu posocznicy *Enterococcus faecium*, co spowodowało konieczność usunięcia portu naczyniowego. Ze względu na mielotoksyczność związaną z chemioterapią i poważne powikłanie, zdecydowano o kontynuacji leczenia samym trastuzumabem. W kontrolnym badaniu rentgenowskim klatki piersiowej w kwietniu 2009 roku potwierdzono niemal całkowitą regresję zmiany w płucu. Po 10 miesiącach leczenia trastuzumabem w lipcu 2009 roku doszło do progresji w zakresie węzłów chłonnych w lewym dole nadobojczykowym, przy stabilizacji zmian w płucach i węzłach chłonnych śródpiersia. Ponownie dołączono do trastuzumabu paklitaksel, z wtórną profilaktyką czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). Uzyskano całkowitą remisję zmian węzłowych w dole nadobojczykowym potwierdzoną w badaniu ultrasonograficznym we wrześniu 2009 roku. Od października 2009 roku chora kontynuowała monoterapię trastuzumabem, przy utrzymującej się stabilizacji choroby.

Leczenie anti-HER2 zakończono w lutym 2010 roku, ze względu na wyczerpanie chorej i jej niechęć do kontynuacji terapii drogą pozajelitową. Wobec ekspresji ER rozpoczęto hormonoterapię tamoksyfenem.

W lipcu 2010 roku wystąpił kolejny nawrót w bliźnie. Przeprowadzono doszczętną resekcję zmiany. W badaniu patologicznym potwierdzono nawrót raka piersi z zatorami komórek nowotworowych w naczyniach skóry. W sierpniu 2010 roku pojawiły się nacieki w skórze klatki piersiowej po stronie lewej, powiększone węzły chłonne w dole pachowym prawym i w prawym dole nadobojczykowym; w płucach nie stwierdzono progresji.

Rozpoczęto leczenie lapatynibem z kapecytabiną (w dawkach: lapatynib 1250 mg i kapecytabina 2000 mg/m²/d., w 2 dawkach). W ocenie po drugim cyklu we wrześniu 2010 roku stwierdzono znaczną regresję zmian na skórze i w węzłach chłonnych, natomiast wystąpił zespół dłoniowo-podeszwowy w II stopniu według kryteriów *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE v. 4.0) i wzrost stężenia bilirubiny w II stopniu, co uznano za działanie niepożądane związane z kapecytabiną. Chora kontynuowała leczenie lapatynibem w dawce 1250 mg,

natomiast dawkę kapecytabiny zredukowano do 75% dawki należącej. Stężenie bilirubiny zmniejszyło się (do I stopnia według CTCAE v. 4.0), nie uzyskano natomiast poprawy w zakresie toksyczności skórnych. Dawkę kapecytabiny zredukowano wówczas do 50% dawki należącej, utrzymując dotychczasowe dawkowanie lapatynibu. Po 5. cyklu leczenia w listopadzie 2010 roku, ze względu na ponowny wzrost stężenia bilirubiny (w II stopniu wg CTCAE v. 4.0), przy zmniejszeniu nasilenia powikłań skórnych (zespół dłoniowo-podeszwowy w I stopniu wg CTCAE v. 4.0), przerwano leczenie. Wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, w którym nie wykazano zmian patologicznych. Po tygodniu stężenie bilirubiny się zmniejszyło, ale nadal spełniało kryteria powikłania w II stopniu (wg CTCAE v. 4.0). Uznano za celowe wznowienie leczenia, utrzymując dotychczasowe dawkowanie lapatynibu i zredukowaną do 50% dawkę kapecytabiny. W grudniu 2010 roku ponownie wystąpił wzrost stężenia bilirubiny w II stopniu (wg CTCAE v. 4.0). W styczniu 2011 roku zmniejszono dawkę lapatynibu do 1000 mg na dobę, utrzymując zredukowaną do 50% dawkę kapecytabiny. Zespół dłoniowo-podeszwowy ustąpił całkowicie, a stężenie bilirubiny utrzymywało się na poziomie toksyczności I stopnia (CTCAE v. 4.0). Do marca 2011 roku chora otrzymała 10 cykli kapecytabiny z lapatynibem. Uzyskano częściową remisję zmian naciekowych na ścianie klatki piersiowej i całkowitą remisję w zakresie węzłów chłonnych.

W marcu 2011 roku u chorej rozpoznano zatorowość płucną, której wystąpienia nie wiązano z działaniem stosowanych leków. Chora przerwała wówczas przyjmowanie leków przeciwnowotworowych i była leczona na oddziale kardiologii interwencyjnej. Gdy zgłosiła się ponownie, w kwietniu 2011 roku, stwierdzono progresję nacieku w ścianie klatki piersiowej. Ponieważ założenia programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia nie dopuszczają możliwości ponownego leczenia lapatynibem lub trastuzumabem, niezależnie od przyczyny przerwania leczenia, chora rozpoczęła kolejną linię chemioterapii według schematu Coopera (cyklofosamid 100 mg/m² p.o. w dniach 1.–7., metotreksat 30 mg/m² i.v. w 1. dniu, winkrystyna 1 mg i.v. w dniu 1, 5-fluorouracyl 500 mg/m² i.v. w 1. dniu, co 7 dni prednizon w dawce 45 mg p.o. w dniach 1.–14., w dawce 30 mg p.o. w dniach 15.–28., w dawce 15 mg p.o. w dniach 29.–63.). Leczenie kontynuuje.

Komentarz

Paliatywne leczenie anti-HER2 powinno być prowadzone do progresji lub wystąpienia poważnych powikłań. W przypadku postępu choroby korzyści przynoszą kolejne linie terapii antagonizujących HER2. W praktyce przewlekłe leczenie, związane z koniecznością regular-

nego zgłaszania się do ośrodka oraz ryzykiem działań niepożądanych, nie zawsze jest akceptowane przez chore. W tym przypadku przyczyną przerwania leczenia trastuzumabem był brak zgody chorej na jego kontynuację. W konsekwencji doszło do szybkiej progresji podczas hormonoterapii 1. linii.

Toksyczność wątrobowa związana z leczeniem lapatynibem występuje rzadko [6]. U opisaney chorej początkowo wiązano ją z leczeniem kapecytabiną. Redukcja dawki lapatynibu spowodowała zmniejszenie nasilenia tego powikłania i umożliwiła dalsze prowadzenie leczenia.

Podsumowanie

U chorej z rozpoznaniem rozsialego, HER-2 dodatniego raka piersi uzyskano znaczące korzyści kliniczne po zastosowaniu leczenia ukierunkowanego molekularnie. Czas trwania odpowiedzi na leczenie trastuzumabem wynosił 18 miesięcy. Po leczeniu lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, pomimo zmniejszenia dawek obu leków z powodu powikłań, uzyskano częściową odpowiedź, a następnie stabilizację choroby. Dzięki temu, że lapatynib i kapecytabina mają postać doustną, możliwe było prowadzenie przewlekłego leczenia u chorej z utrudnionym dostępem do żył obwodowych. U przedstawionej chorej wystąpiły działania niepożądane typowe dla lapatynibu i kapecytabiny. Dane z badań klinicznych potwierdzają znacząco częstą hiperbilirubinemię (około 45%) wśród chorych leczonych

lapatynibem z kapecytabiną, przy czym tylko u 4% występuje hiperbilirubinemia w stopniu III (wg NCICTC). Podobną częstość hiperbilirubinemii obserwowano u chorych otrzymujących kapecytabinę w monoterapii (30%, w tym 3% w stopniu III) [3, 7, 8]. Dane te wskazują na konieczność starannego monitorowania leczenia.

Piśmiennictwo

1. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
2. Witton C.J., Reeves J.R., Going J.J., Cooke T.G., Bartlett J.M. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *J. Pathol.* 2003; 200: 290–297.
3. Ryan Q., Ibrahim A., Cohen M.H., Johnson J., Ko C.-W., Sridhara R. FDA Drug approval summary: lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The Oncologist* 2008; 13: 1114–1119.
4. Johnston S., Pippen J. Jr, 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., Florance A., O'Rourke L., Maltzman J., Johnston S. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER2-positive hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2010; 15: 122–129.
6. Moy B., Rappold E., Williams L. i wsp. Hepatobiliary abnormalities in patients with metastatic cancer treated with lapatinib. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27, 15S (streszczenie 1043).
7. 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.
8. 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.