

Lubomir Bodnar

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Długotrwała stabilizacja choroby u chorej na rozsiały raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, z obniżoną sprawnością ogólną po operacji neurochirurgicznej, leczonej lapatynibem z kapecytabiną

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. E: E22–E24

Mimo niewątpliwego postępu, jaki osiągnięto na polu diagnostyki i leczenia chorych na raka piersi we wczesnych stadiach zaawansowania, u istotnego odsetka pacjentów nadal dochodzi do rozsiewu choroby. Rak piersi pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce [1]. Nadmierna ekspresja receptora HER2 u chorych na raka piersi wiąże się gorszym rokowaniem [2, 3] i jest wskazaniem do zastosowania leków ukierunkowanych na receptor HER2, takich jak trastuzumab i lapatynib [4].

W trakcie długotrwałego leczenia o charakterze paliatywnym szczególnie istotne są jego wpływ na jakość życia chorego oraz monitorowanie możliwych działań niepożądanych. Poniżej przedstawiono przypadek chorej z rozsiałym rakiem piersi, z deficytem neurologicznym po operacji neurochirurgicznej, u której w trakcie leczenia lapatynibem z kapecytabiną wystąpiły działania niepożądane w postaci nasilonej erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej.

Opis przypadku

Chora w wieku 44 lat zgłosiła się do Poradni Chorób Piersi we wrześniu 2003 roku z powodu guza piersi lewej.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono w piersi lewej guz, w kwadrancie górnym zewnętrznym, o wielkości około 3 cm oraz pojedyncze, ruchome, powiększone węzły chłonne pachowe lewe. W ocenie mammograficznej

guz z cechami złośliwości według systemu *Breast Imaging Reporting and Data System* (BIRADS) przyporządkowano do kategorii 5. W wykonanej biopsji cienkoigłowej stwierdzono komórki rakowe. Stan hormonalny pacjentki określono jako przedmenopauzalny.

W ramach przeprowadzonej diagnostyki, w wykonanych badaniach: rentgenogramie (RTG) klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, scyntygrafii kości nie stwierdzono obecności przerzutów odległych.

Chora dotychczas nie była leczona z powodu poważniejszych schorzeń. W rodzinie pacjentki nie występowały zachorowania na nowotwory złośliwe.

Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. W październiku 2003 roku wykonano radykalną mastektomię lewostronną sposobem Pateya. W badaniu histopatologicznym rozpoznano: raka przewodowego inwazyjnego, G2, wśród 20 usuniętych węzłów chłonnych w 5 stwierdzono przerzuty raka, guz wielkości 2,2 × 1,8 × 2,5 cm w bezpośredniej bliskości powięzi (wątpliwa radykalność zabiegu), pT2N1. Status receptorów: ER dodatni w 50% komórek, PgR dodatni w 100% komórek, HER2 (+++).

Po operacji chorą zakwalifikowano do chemioterapii adiuwantowej według schematu FAC (5-fluorouracyl 500 mg/m², doksorubicyna 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m², podawane co 21 dni). Pacjentka otrzymała łącznie 6 cykli leczenia oraz napromienianie na obszar lewej strony klatki piersiowej oraz obwodowych okolic węzłowych (fotony X 4MeV w dawce łącznej 50 Gy oraz

miejscowe podwyższenie dawki tzw. „boost” elektronami w dawce 10 Gy na okolicę blizny po mastektomii). Następnie włączono hormonoterapię uzupełniającą tamoksyfenem w dawce 20 mg/d.

Chora pozostawała w obserwacji klinicznej do marca 2005 roku, gdy w trakcie wizyty kontrolnej u pacjentki bez objawów stwierdzono regularnie wówczas monitorowane w ramach badania klinicznego znacznie podwyższone stężenie markera CA-15-3 (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Zlecono rozszerzenie diagnostyki o badania obrazowe: RTG klatki piersiowej, tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, scyntyografię kości, mammografię (MMG) drugiej piersi. Z wykonanych badań wynikało, że u chorej doszło do rozsiewu choroby nowotworowej, pojawiły się liczne osteolityczne zmiany przerzutowe do kości oraz do płuc.

W maju 2005 roku chora została zakwalifikowana do chemioterapii paliatywnej docetakselem (w dawce 75 mg/m^2 co 21 dni) w skojarzeniu z trastuzumabem (w dawce nasycającej 4 mg/kg mc., a następnie podtrzymującej 2 mg/kg mc. w odstępach tygodniowych) oraz leczenia pamidronianem (w dawce 90 mg *i.v.* co 4 tygodnie). Po podaniu 6 cykli leczenia skojarzonego uzyskano częściową odpowiedź według kryteriów RECIST (wersja 1.0.) Zdecydowano o zakończeniu podawania docetakselu i prowadzono dalej monoterapię trastuzumabem do czerwca 2009 roku.

W lipcu 2009 roku chora zgłosiła pojawienie się bólów głowy. W badaniu TK mózgowia stwierdzono obecność ogniska o charakterze przerzutu w lewej półkuli mózdzku o wielkości 3,4 cm. W badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) mózgowia stwierdzono ponadto dwie zmiany w prawej półkuli mózdzku o wielkości 9 i 11 mm. W związku z cechami progresji choroby zakończono leczenie trastuzumabem. W lipcu 2009 roku wykonano kraniotomię oraz zabieg całkowitego wycięcia największego guza z lewej półkuli mózdzku. Po operacji, w sierpniu 2009 roku chora została napromieniona na mózgowie (dawka całkowita 20 Gy). Równoległe prowadzono rehabilitację usprawniającą pacjentki z powodu deficytu neurologicznego po operacji neurochirurgicznej w postaci częściowego niedowładu połowicznego lewostronnego i zawrotów głowy. Rehabilitacja przynosiła wprawdzie poprawę, lecz stan sprawności ogólnej chorej spełniał kryteria 3. stopnia według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

Od września 2009 roku rozpoczęto leczenie kapecytabiną w dawce 2000 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$. przez 14 dni w cyklach co 3 tygodnie oraz wystąpiono z wnioskiem do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na pokrycie kosztów leczenia lapatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej. Po uzyskaniu zgody z NFZ od listopada 2009 roku dołączono do trzeciego cyklu kapecytabiny lapatynib podawany w sposób ciągły w dawce 1250 mg/d .

Początkowo obserwowano bardzo dobrą tolerancję leczenia kapecytabiną i lapatynibem oraz wyraźny pozytywny efekt prowadzonej rehabilitacji. U chorej uzyskano poprawę stanu sprawności ogólnej do 1 stopnia według WHO, znaczne zmniejszenie objawów niedowładu połowicznego lewostronnego i zawrotów głowy oraz stabilizację choroby według kryteriów RECIST (wersja 1.1).

Po 6 miesiącach prowadzonej terapii skojarzonej u chorej wystąpiły działania niepożądane w postaci zmian rumieniowo-złuszczających z pojedynczymi owrzodzeniami wokół paznokci, tak zwanej erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej w 3. stopniu nasilenia w skali *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI CTC), co doprowadziło do wydłużenia odstępu w podawaniu kapecytabiny po 8. cyklu. Po włączeniu leczenia wspomagającego (zastosowanie maści opartych na cholesterolu i steroidach oraz podawanie doustne witaminy B6) uzyskano zmniejszenie nasilenia tych objawów do 1. stopnia według NCI CTC. Kolejny cykl kapecytabiny podano w dawce zredukowanej o około 25%.

W kwietniu 2011 roku stwierdzono cechy progresji choroby w OUN, przy utrzymującej się stabilizacji zmian w płucach i układzie kostnym. W związku z tym po 18 miesiącach terapii skojarzonej kapecytabiną z lapatynibem zakończono leczenie przyczynowe i skierowano chorą do dalszego leczenia objawowego w warunkach hospicjum domowego, w miejscu zamieszkania.

Podsumowanie

Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną wykazuje skuteczność w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii schematami zawierającymi trastuzumab [5, 6].

W niniejszym opisie przypadku na szczególne podkreślenie zasługuje długotrwałe utrzymywanie się stabilizacji choroby po zastosowaniu kapecytabiny wraz z lapatynibem przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych u chorej, która znajdowała się wyjściowo w stanie sprawności ogólnej 3. według WHO, głównie z powodu deficytu neurologicznego po operacji neurochirurgicznej.

W trakcie terapii nastąpiła wyraźna poprawa stanu neurologicznego chorej, ze zmniejszeniem objawów niedowładu połowicznego oraz zawrotów głowy. Uzyskany wynik terapii jest zbliżony z rezultatami analizy przeprowadzonej wśród chorych włączonych do programu rozszerzonego dostępu do lapatynibu [7], opublikowanej przez Sutherland i wsp., dotyczącej 356 pacjentów leczonych w Wielkiej Brytanii skojarzeniem lapatynibu z kapecytabiną z powodu rozlanego raka piersi [8]. W podgrupie 34 chorych z obecnością przerzutów do OUN oceniono efekty prowadzonej terapii. Autorzy

zaobserwowali w tej grupie wystąpienie obiektywnych odpowiedzi u 21% chorych [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 9–39%] oraz wyraźną poprawę stanu neurologicznego z medianą czasu do progresji wynoszącą 22 tygodnie (95% CI: 15–28%) [8].

Leczenie lapatynibem z kapecytabiną może być powikłane wystąpieniem działań niepożądanych, spośród których najczęstsze są zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz dotyczące skóry, a wśród nich erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa (*palmar-plantar erythrodysesthesia*) [6, 9]. Częstość występowania zespołu dłoniowo-podeszwowego (*hand-foot syndrome*) u chorych leczonych lapatynibem w skojarzeniu kapecytabiną wynosiła 53%, w tym 12% w 3. stopniu nasilenia, i była zbliżona do obserwowanej u chorych otrzymujących kapecytabinę w monoterapii (51%, w tym 14% w 3. stopniu nasilenia) [6, 9]. Najprawdopodobniej zespół „ręka–stopa” jest działaniem niepożądanym kapecytabiny, a nie lapatynibu (obserwowany w < 1% przypadków w monoterapii lapatynibem), dlatego w pierwszym rzędzie przy wystąpieniu tego objawu powinno myśleć się o redukcji dawki i/lub odroczeniu podawania kapecytabiny, a nie lapatynibu [10].

Prowadzenie monitorowania pod kątem działań niepożądanych oraz terapia wspomagająca, a zwłaszcza, jak u powyżej opisanej chorej, współpraca z dermatologiem, mogą wpłynąć na poprawę efektów leczenia, nawet u pacjentów będących wyjściowo w gorszej sprawności ogólnej.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2008.
2. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. i wsp. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
3. Witton C.J., Reeves J.R., Going J.J. i wsp. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *J. Pathol.* 2003; 200: 290–297.
4. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 rok. Praca zbiorowa pod redakcją Macieja Krzakowskiego. Via Medica, Gdańsk 2011.
5. 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.
6. 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.
7. Capri G., Chang J., Chen S.C. i wsp. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 474–480.
8. Sutherland S., Ashley S., Miles D. i wsp. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases — the UK experience. *Br. J. Cancer* 2010; 102: 995–1002.
9. 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.
10. 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.