

Roman Dubiański, Iwona Głogowska, Izabela Lemańska

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

Zredukowana dawka lapatynibu z powodu toksyczności — nadal skuteczna opcja terapeutyczna

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. E: E25–E27

Wstęp

Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną to racjonalna opcja dalszej terapii chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, wcześniej leczonych trastuzumabem. Typowymi działaniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem lapatynibu są biegunki i toksyczności skórne. Poniżej przedstawiono przypadek pacjentki z uogólnionym rakiem piersi, u której w przebiegu leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną wystąpiły działania niepożądane. Pomimo konieczności zmniejszenia dawek obu leków właściwe leczenie wspomagające pozwoliło na kontynuację terapii przeciwnowotworowej.

Opis przypadku

U 61-letniej kobiety w badaniu mammograficznym stwierdzono obecność guza piersi prawej o średnicy 3,5 cm. W listopadzie 2005 r. na podstawie oceny cytologicznej z biopsji cienkoigłowej rozpoznano raka piersi. Chora zgłosiła się do Centrum Onkologii w Warszawie, gdzie wykonano biopsję gruboigłową zmiany. W badaniu histopatologicznym guza rozpoznano raka przewodowego inwazyjnego, z ekspresją receptorów estrogenowych na komórkach raka (ER +), brakiem ekspresji receptorów progesteronowych (PgR –) oraz nadmierną ekspresją receptora HER2 (3+ w badaniu immunohistochemicznym). W badaniu przedmiotowym stwierdzono guz piersi prawej o średnicy 3,5 cm oraz pakiet węzłowy w dole pachowym prawym o średnicy

3,5 cm. Stopień zaawansowania klinicznego określono na IIIA.

W związku z tym 12 stycznia 2006 r. rozpoczęto leczenie o założeniu przedoperacyjnym według schematu AT (doksorubicyna 50 mg/m² dożylnie, docetaksel 75 mg/m² dożylnie). Po podaniu 5 kursów chemioterapii stwierdzono progresję choroby — zwiększenie się guza piersi prawej oraz pakietu węzłowego w dole pachowym prawym, a także pojawienie się 3-centymetrowego pakietu węzłów chłonnych w dole pachowym lewym.

Wobec potwierdzenia rozsiewu choroby zakończono dotychczasowe leczenie i ze względu na nadmierną ekspresję receptora HER2 rozpoczęto 2 czerwca 2006 r. terapię paliatywną trastuzumabem w skojarzeniu z winorelbiną. Zastosowano typowy schemat leczenia, podając trastuzumab w dawce nasycenia 4 mg/kg mc., następnie w dawkach podtrzymujących 2 mg/kg mc. co 7 dni, w skojarzeniu z winorelbiną w dawce 25 mg/m² podawaną także co 7 dni. Uzyskano częściową remisję zmian miejscowych.

W marcu i kwietniu 2007 r. pacjentka była hospitalizowana w szpitalu rejonowym z powodu ostrego zapalenia trzustki na tle kamicy pęcherzyka żółciowego. Zastosowano leczenie objawowe, a następnie wykonano cholecystektomię. W badaniu histopatologicznym rozpoznano zaostyczny proces zapalny pęcherzyka żółciowego. W dniu 24 maja 2007 r. chora ponownie otrzymała dawkę nasycającą trastuzumabu i kontynuowała leczenie trastuzumabem w monoterapii.

W październiku 2009 r., po 40 miesiącach leczenia trastuzumabem, stwierdzono progresję choroby. U chorej pojawił się objaw skórki pomarańczy obu piersi

(bez klinicznej obecności guza), ponadto stwierdzono obecność pakietów węzłowych obu dołów pachowych o średnicy 3 cm, pakietu węzłów chłonnych prawej okolicy nadobojczykowej o średnicy 2 cm oraz powiększonych węzłów chłonnych szyi o średnicy 1,5 cm. Progresję potwierdzono w wykonanym 12 października 2009 r. badaniu ultrasonograficznym (USG) szyi, piersi i dołów pachowych. Zakończono leczenie trastuzumabem.

W dniu 29 października 2009 r. chora rozpoczęła leczenie kolejnego rzutu lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. Zastosowano dawki należne: lapatynib 1250 mg/dobę doustnie codziennie oraz kapecytabina 2000 mg/m²/dobę doustnie w dniach 1–14 co 21 dni. Już po pierwszym kursie leczenia zaobserwowano częściową regresję zmian w obu piersiach.

W trakcie drugiego kursu leczenia u pacjentki wystąpiły nudności w 1. stopniu toksyczności według kryteriów *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0* (NCICTC), wymioty w stopniu 1., zespół „ręka–stopa” w stopniu 2. oraz biegunka w stopniu 2. (5 luźnych stolców w ciągu doby, bez domieszki krwi). Jako leczenie wspomagające zastosowano ondansetron w dawce 2 × 8 mg oraz loperamid w dawce początkowej 4 mg, następnie 2 mg po każdym luźnym stolcu, nie przekraczając maksymalnej dobowej dawki wynoszącej 16 mg. Uzyskano ustąpienie nudności i wymiotów oraz powolne całkowite ustąpienie biegunki. Miejscowo na zaczerwienioną i popękaną skórę rąk i stóp zalecono stosowanie maści intensywnie natłuszczających. Z powodu biegunki pacjentka przez 2 dni nie przyjmowała obu leków. W związku z wystąpieniem opisanych działań niepożądanych odroczone podanie kolejnego kursu o tydzień. Przypomniano także chorej o konieczności stosowania diety bezresztkowej, bez zawartości laktozy, a także o spożywaniu posiłków w małych porcjach oraz przynajmniej 3 litrów płynów na dobę w przypadku wystąpienia biegunki.

W dniu 17 grudnia 2009 r. rozpoczęto podawanie trzeciego kursu w dawkach zredukowanych z powodu toksyczności: lapatynib w dawce zredukowanej o 20% (1000 mg/dobę codziennie) oraz kapecytabinę w dawce zredukowanej o 25% (1500 mg/m² w dniach 1–14) co 21 dni. W kontrolnym badaniu USG opisano znaczną remisję zmian węzłowych szyi oraz okolicy nadobojczykowej. Kontynuowano leczenie.

Po czwartym kursie ponownie wystąpił zespół „ręka–stopa” w stopniu 2. według NCICTC oraz biegunka w stopniu 2. Zastosowano leczenie objawowe (maści natłuszczające oraz maści ze steroidami na zmiany skórne, loperamid w dawkach jak poprzednio) z dobrym efektem klinicznym i po tygodniowej przerwie podano kolejny, piąty, cykl leczenia w dotychczasowych

dawkach. Pacjentka kontynuowała leczenie skojarzone lapatynibem i kapecytabiną z dobrą tolerancją. W trakcie kolejnych cykli leczenia obserwowano jedynie biegunki w stopniu 1. według NCICTC oraz zespół „ręka–stopa” w stopniu 1. W kontrolnym badaniu USG z 10 marca 2010 r. nadal obserwowano odpowiedź radiologiczną. Stwierdzono jedynie jeden powiększony węzeł chłonny w dole pachowym prawym. Także w badaniu przedmiotowym zaobserwowano remisję zmian na skórze piersi o 50%.

W maju 2010 r. doszło do miejscowej progresji choroby, potwierdzonej także w wykonanym 26 maja 2010 r. badaniu USG. Leczenie zakończono po podaniu dziewięciu kursów, 7 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

Następnie rozpoczęto leczenie paklitaksemem w monoterapii w dawce 90 mg/m² w dniach 1., 8., 15. co 28 dni. Po 6. cyklu leczenia, w grudniu 2010 r., chora zgłosiła objawy nietrzymania stolca, zaburzenia równowagi oraz bóle głowy. W badaniu tomografii komputerowej głowy opisano obecność licznych zmian przerzutowych w mózgu, wobec czego pacjentka została przyjęta do Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Warszawie w celu paliatywnego napromieniania mózgu. Ze względu na pogarszający się stan ogólny chorej zakończono napromienianie mózgu na dawce 2100 cGy/t, zdyskwalifikowano pacjentkę od dalszego leczenia przyczynowego i skierowano w dniu 18 lutego 2011 r. do hospicjum.

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek jest przykładem długotrwałego leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną pacjentki z uogólnionym rakiem piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2. Pomimo wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu właściwego leczenia objawowego oraz redukcji dawek obu leków przeciwnowotworowych możliwa była kontynuacja leczenia. Toksyczności pojawiające się w trakcie terapii są z reguły niewielkiego stopnia [1–3] i w większości przypadków stosunkowo łatwo poddają się leczeniu objawowemu [4, 5]. W opisywanym przypadku chorej, u której w trakcie leczenia wystąpiła biegunka i zespół „ręka–stopa”, zastosowanie łatwo dostępnych leków (loperamid, maści dermatologiczne) oraz, w przypadku wystąpienia biegunki, także zmiany sposobu odżywiania (dieta ubogoresztkowa) pozwoliło na kontynuację przynoszącego korzyść kliniczną leczenia. Właściwe monitorowanie chorych oraz wczesne rozpoczęcie odpowiedniego postępowania wspomagającego sprawia, że przerwy w leczeniu są zwykle krótkie.

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: 533–5343.
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. Moy B., Goss P.E. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007; 12: 756–765.
5. Benson A.B., Ajani J.A., Catalano R.B. Recommended guidelines for treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2918–2926.