

Joanna Streb, Izabela Glanowska

Oddział Kliniczny Kliniki Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Typowe działania niepożądane u pacjentki leczonej lapatynibem z kapecytabiną z powodu rozsialego raka piersi

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. E: E31–E33

Nadmierna ekspresja receptora HER2 u chorych na raka piersi występuje u około 20% pacjentów i stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy [1]. Wprowadzenie terapii celowanej wpłynęło na poprawę rokowania w tej grupie chorych [2–6]. Obecnie po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem u chorych na rozsialego raka piersi stosuje się lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną. W trakcie długotrwałego leczenia paliatywnego ważne jest monitorowanie profilu toksyczności. W niniejszym opisie przedstawiono przypadek chorej, u której w trakcie leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną obserwowano typowe dla tego schematu terapii działania niepożądane.

Opis przypadku

U pacjentki w wieku lat 49, w grudniu 2004 roku w badaniu mammograficznym wykryto policykliczną zmianę w piersi prawej oraz powiększone węzły chłonne w dole pachowym prawym. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) i w badaniu cytologicznym stwierdzono *cellulae carcinomatosae*.

W badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej oraz ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej nie stwierdzono zmian patologicznych. Na początku lutego 2005 roku u pacjentki wykonano mastektomię prawostronną sposobem Pateya. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym potwierdzono rozpoznanie: *carcinoma ductale infiltrans*, Bloom II, pT1cN2. Określono stopień ekspresji receptorów dla estrogenów i progestagenu na 60%, a HER2 — na 3+.

Chora otrzymała 6 cykli uzupełniającej chemioterapii według schematu AT (doksorubicyna w dawce 50 mg/m², docetaksel — 75 mg/m² w rytmie co 21 dni) oraz została napromieniona na obszar ściany klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych dawką całkowitą 5000 cGy w 25 frakcjach fotonami X o energii 6 MeV oraz 10 MeV z miejscowym podwyższeniem dawki elektronami o energii 10 MeV. Tolerancja leczenia była dobra. Następnie włączono leczenie tamoksyfenem w dawce 20 mg/dobę.

W pierwszym tygodniu stycznia 2007 roku, po 15 miesiącach obserwacji, pacjentka zgłosiła się na badanie kontrolne. W wykonanym wówczas badaniu USG jamy brzusznej, stwierdzono rozsiew do wątroby. W diagnostyce rozszerzonej o tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono w całości powiększoną wątrobę z licznymi ogniskami o charakterze przerzutowym w obrębie miąższu; średnica największej zmiany wynosiła 12 × 7 cm. Wykonano BAC, w której stwierdzono komórki raka piersi.

Pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii według schematu trastuzumab (dawka nasycająca 8 mg/kg mc., a następnie 6 mg/kg) + paklitaksel (dawka 175 mg/m²), podawanego co 3 tygodnie. Tolerancja leczenia była dobra.

Po trzecim cyklu w kontrolnym badaniu TK jamy brzusznej stwierdzono zmniejszenie wielkości zmian przerzutowych w wątrobie spełniające kryteria częściowej regresji zmian według RECIST. W wykonanym badaniu echokardiograficznym serca (ECHO) frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wynosiła 65%. Pacjentka kontynuowała lecze-

nie według dotychczasowego schematu. Po kolejnych 3 cyklach chemioterapii w kontrolnych badaniach TK wykazano dalszą regresję zmian w wątrobie (PR według RECIST).

Po podaniu 6 cykli leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitaksemem i uzyskaniu znacznej częściowej regresji zmian, u chorej kontynuowano leczenie trastuzumabem w monoterapii, z dobrą tolerancją oraz utrzymującą się częściową regresją, potwierdzaną w badaniach obrazowych.

W wykonanym po 22 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kolejnym badaniu TK jamy brzusznej rozpoznano progresję zmian w wątrobie. Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, które rozpoczęto w grudniu 2008 roku. Tolerancja leczenia była dość dobra. Po drugim cyklu leczenia wystąpiła wysypka drobnogrudkowa na twarzy i tułowiu, w 1. stopniu nasilenia według skali NCI CTC, niewymagająca żadnej interwencji. Po 3 cyklach leczenia w wykonanym kontrolnym badaniu TK jamy brzusznej wykazano zmniejszenie zmian przerzutowych w wątrobie (częściowa regresja wg RECIST). Pacjentka kontynuowała leczenie. Po 6 cyklach leczenia wystąpiły objawy zespołu „ręka–stopa” (mrowienie, drętwienie, bolesność, obrzęk, zaczerwienienie powierzchni dłoniowej rąk i podeszwy stóp, suchość, swędzenie skóry) w 2. stopniu nasilenia według NCI CTC, z powodu których odroczone podanie kapecytabiny o 7 dni. Chora stosowała natłuszczanie dłoni i stóp. Po 8 cyklach leczenia obserwowano nasilenie zmian na stopach — łuszczenie skóry stóp, pęknięcia wzdłuż wałów paznokci (3. stopień wg NCI CTC). Z tego powodu zmniejszono dawkę kapecytabiny do 75%. W kolejnym badaniu TK jamy brzusznej obserwowano dalsze zmniejszenie zmian przerzutowych w wątrobie (nadal częściowa regresja wg RECIST), w kontrolnym badaniu ECHO serca LVEF wynosiła 60%. Pacjentka kontynuowała leczenie.

Po 28 cyklach leczenia lapatynibem z kapecytabiną u pacjentki wystąpił wzrost stężenia bilirubiny do 1,5-krotności górna granica normy oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych nieprzekraczający 2-krotności górnej granicy normy. Chora nie przyjmowała wówczas innych leków. W badaniu ECHO serca stwierdzono nieznaczne bezobjawowe obniżenie LVEF — do 54%. Uwzględniając życzenie chorej, skierowano ją na konsultację kardiologiczną — kardiolog nie stwierdził wskazań do leczenia kardiologicznego, lecz zalecił dalsze monitorowanie LVEF. U pacjentki włączono leczenie objawowe (HepaMerz 3000 j. 2 × d.) oraz zalecono dietę wątrobową i skierowano chorą na kontrolne badanie TK jamy brzusznej, w celu wykluczenia progresji w wątrobie. W okresie oczekiwania na badanie chora nie otrzymywała lapatynibu z kapecytabiną. W kontrolnym badaniu TK jamy brzusznej wykazano dalszą regresję zmian w wątrobie.

W wyniku zastosowanego postępowania — leczenia objawowego i odroczenia terapii systemowej — uzyskano normalizację wartości aminotransferaz wątrobowych (AlAT i AspAT), natomiast stężenie bilirubiny pozostało nieznacznie podwyższone (do 1,5 × górnej granicy normy). W kontrolnym badaniu ECHO serca wykazano zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory do 56%.

Pacjentka kontynuowała leczenie przez kolejne 5 miesięcy, z dość dobrą tolerancją oraz dalszą regresją zmian w wątrobie.

Łącznie podano 33 cykle leczenia lapatynibem z kapecytabiną, uzyskując częściową regresję zmian. Leczenie lapatynibem z kapecytabiną zakończono po 27 miesiącach leczenia z powodu progresji zmian przerzutowych w wątrobie.

Podsumowanie

Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną wskazany jest w terapii pacjentów, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu zawierającym antracykliny, taksoidy oraz trastuzumab [7]. Skuteczność tego schematu leczenia wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy obejmującym 399 chorych na rozlanego raka piersi z nadekspresją HER2 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii antracyklinami, taksoidami oraz trastuzumabem, w którym uzyskano znamienne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, w porównaniu z chorymi otrzymującymi kapecytabinę w monoterapii [5, 6].

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia tym schematem są: biegunka, nudności i wymioty, zespół „ręka–stopa” oraz wysypka [5–8]. Obserwowano także zmiany parametrów laboratoryjnych, w tym wątrobowych, takich jak podwyższenie aktywności transaminaz czy zwiększenie stężenia bilirubiny. Zaburzenia te występują stosunkowo często — u około 40–50% chorych, jednak ich nasilenie jest zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane [8]. W trakcie terapii lekami blokującymi aktywność receptora HER2 wskazane jest monitorowanie frakcji LVEF [9].

W opisanym przypadku monitorowano przebieg leczenia zgodnie ze standardami postępowania oraz z wymogami NFZ. U pacjentki wystąpiły typowe działania niepożądane po zastosowanym leczeniu. Nasilenie obserwowanych działań niepożądanych było niewielkie i nie wymagało zaprzestania leczenia oraz redukcji dawek lapatynibu. U chorej zredukowano dawkę kapecytabiny, w związku z wystąpieniem zespołu „ręka–stopa” w 3. stopniu nasilenia. Wystąpienie objawów tego zespołu wiązano z leczeniem kapecytabiną i nie zredukowano dawki lapatynibu. Zasadność takiego postępowania uzasadniają dane z piśmiennictwa, z cytowanego badania

klinicznego, w którym zespół ten występował również często u leczonych w sposób skojarzony, jak u otrzymujących kapecytabinę w monoterapii [5–8]. Pacjentka ściśle przestrzegała zaleceń lekarskich oraz diety. Potwierdza to, jak ważną rolę w długotrwałym leczeniu, zwłaszcza doustnym, odgrywa edukacja pacjentki i dobra współpraca lekarza z chorą.

Piśmiennictwo

1. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ulrich 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. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 783–792.
3. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. i wsp. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4265–4274.
4. Gasparini G., Gion M., Mariani L. i wsp. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 101: 355–365.
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. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Tyverb, 2012 (www.ema.eu).
8. 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.
9. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 rok. Praca zbiorowa pod redakcją Macieja Krzakowskiego. *Via Medica*, Gdańsk 2011.