

Justyna Wietrzyńska

Oddział Chemioterapii Nowotworów, Wojewódzki Szpital Zespolony w Toruniu

## Powikłania skórne u chorej z zaawansowanym rakiem piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 leczonej lapatynibem z kapecytabiną

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. E: E34–E37

### Wstęp

U chorych na rozlanego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 ukierunkowane leczenie pierwszego rzutu polega na podaniu schematów terapii zawierających trastuzumab [1]. Lapatynib jest doustnym lekiem powodującym odwracalne zahamowanie kinazy tyrozynowej związanej z receptorem ErbB1 (EGFR) i ErbB2 (HER2) [2]. W badaniu trzeciej fazy u pacjentów leczonych uprzednio trastuzumabem wykazano jego aktywność w połączeniu z kapecytabiną [2, 3]. W badaniu tym u chorych leczonych w sposób skojarzony uzyskano medianę czasu wolnego od progresji wynoszącą 6,2 miesiąca, znamienne statystycznie dłuższą niż u osób z grupy kontrolnej otrzymujących kapecytabinę w monoterapii (4,3 miesiąca) [3]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w trakcie terapii lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną są: biegunki, nudności, wysypki, zespół dłoniowo-podeszwy i zmęczenie [2–4].

Leczenie inhibitorami receptora EGFR (*epidermal growth factor receptor*), w tym lapatynibem, jest często związane z objawami ze strony skóry, włosów i paznokci [5–7]. Uważa się, że objawy te zależą od hamowania receptora EGFR w keratynocytach naskórka, mieszkach włosowych i macierzy paznokci [7].

W niniejszym artykule przedstawiono powikłania skórne o bardzo rzadkim umiejscowieniu na owłosionej skórze głowy u chorej z zaawansowanym rakiem piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, leczonej lapatynibem z kapecytabiną.

### Opis przypadku

U 50-letniej kobiety w czerwcu 2008 roku rozpoznano nowotwór piersi lewej w IV stadium zaawansowania klinicznego (cT4N1M1 — cecha M — stwierdzone w scyntygrafii kośćca przerzuty do mostka). Wyniki dalszych badań diagnostycznych klatki piersiowej i jamy brzusznej nie wykazały innych cech rozsiewu choroby. Na podstawie badania histopatologicznego wykonanego z materiału z biopsji gruboigłowej (czerwiec 2008 r.) rozpoznano raka przewodowego inwazyjnego G3; stan receptorowy guza: receptory dla estrogenów ER (–), dla progesteronu PgR (+), HER2 (+++).

Od lipca do października 2008 roku zastosowano u chorej chemioterapię według schematu FEC (5-fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicyna 100 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>; podawane w rytmie co 3 tygodnie) — podano 6 cykli leczenia. Za pomocą powyższej terapii uzyskano znaczną regresję guza piersi i węzłów chłonnych pachowych lewych. W scyntygrafii kości stwierdzano jednak nadal nieprawidłowy obraz odpowiadający przerzutowi do mostka.

Ze względu na młody wiek chorej, dobry stan sprawności ogólnej i dobrą odpowiedź na chemioterapię, mimo rozsiewu do kości mostka, podjęto decyzję o wykonaniu mastektomii radykalnej lewostronnej; zabieg przeprowadzono w listopadzie 2008 roku. Na podstawie badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego stwierdzono raka przewodowego inwazyjnego, pT2N1M1. Powyższe leczenie odbyło się poza ośrodkiem, w którym pracuje Autor niniejszej pracy, na terenie Wielkiej Brytanii.

Ze względu na rozsianą chorobę nowotworową do układu kostnego (2-krotnie potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym kości) i obecność nadmiernej ekspresji receptora HER2 w styczniu 2009 roku rozpoczęto u chorej leczenie trastuzumabem z docetakselem. Przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem wykonano rutynowe badanie echokardiograficzne serca z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction* > 50%). Wywiad w kierunku chorób sercowo-naczyniowych był negatywny.

W maju 2009 roku pacjentkę poddano paliatywnej radioterapii na obszar rękojeści i trzonu mostka — podano dawkę całkowitą 8 Gy/g.

Podczas 3. cyklu leczenia trastuzumabem z docetakselem, w czasie wlewu dożylnego docetakselu u chorej wystąpiła reakcja alergiczna (nagła duszność spoczynkowa, której towarzyszył niepokój, skóra złana zimnym potem, tachykardia 110/min i spadek ciśnienia tętniczego do 100/70 mm Hg). Po przerwaniu wlewu docetakselu i włączeniu leków przeciwalergicznych (podano dożylnie 200 mg hydrokortyzonu i 5 mg diazepam) dolegliwości ustąpiły. Ze względu na wystąpienie objawów silnej reakcji alergicznej podczas podania leku podjęto decyzję o zakończeniu terapii docetakselem. Kontynuowano leczenie trastuzumabem w monoterapii z dobrą tolerancją leczenia do czerwca 2011 roku. W kontrolnych badaniach echokardiograficznych serca wartość LVEF wynosiła ponad 50%.

W kontrolnym badaniu radiologicznym klatki piersiowej, wykonanym rutynowo w trakcie leczenia trastuzumabem w czerwcu 2011 roku, stwierdzono liczne zmiany przerzutowe do płuc, które potwierdzono w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej.

Z powodu progresji choroby w płucach, po 27 miesiącach terapii, zakończono leczenie trastuzumabem i w sierpniu 2011 roku rozpoczęto terapię lapatynibem z kapecytabiną. Lapatynib zastosowano w dawce 1250 mg/d. codziennie, a kapecytabinę w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup>/d. w dniach 1–14, w rytmie co 21 dni. W wykonanym rutynowo badaniu echokardiograficznym serca LVEF wynosiła ponad 50%.

Po pierwszym cyklu leczenia wystąpiło powikłanie w postaci zmian na skórze owłosionej głowy — zmiany plamisto-grudkowe z pęcherzami ropnymi oraz z towarzyszącym silnym zaczerwienieniem skóry głowy, złuszczeniem jej i świądem, co odpowiadało toksyczności w stopniu 3. według kryteriów NCI CTC.

W związku z nasilonymi objawami toksycznymi przerwano leczenie lapatynibem z kapecytabiną na 14 dni. Włączono terapię wspomagającą — leki przeciwhistaminowe podawane doustnie (clemastinum 1 × 1 mg *p.o.*), antybiotyki (doxycyclinum 1 × 100 mg przez 7 dni *p.o.*), clindamycinum żel do smarowania miejscowego), emolienty do mycia, zalecono unikanie słońca. Po 14 dniach

zmiany prawie całkowicie ustąpiły. Na skórze owłosionej głowy pozostał rumień bez objawów towarzyszących, w stopniu 1. według kryteriów NCI CTC.

Wznowiono leczenie lapatynibem z kapecytabiną — podano drugi cykl w dawkach rutynowych, bez redukcji dawki.

Chora zgłosiła się w 21. dobie 2. cyklu z powodu ponownego wystąpienia objawów toksyczności (3. stopień wg NCI CTC) na skórze owłosionej głowy — zmiany plamisto-grudkowe na całej powierzchni z sączącymi ropą pęcherzykami oraz z erytrodermią. Ponownie wstrzymano leczenie lapatynibem z kapecytabiną. Włączono terapię doksycykliną (doxycyclinum 1 × 100 mg przez 7 dni), klindamycynę w żelu i emolienty do mycia skóry. Po 7 dniach dolegliwości skórne ponownie się zmniejszyły. Pozostał rumień o niewielkim nasileniu (1. stopień wg NCI CTC).

Rozpoczęto trzeci cykl leczenia ze zredukowaną dawką lapatynibu — 1000 mg/d. w sposób ciągły oraz kapecytabiną w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup>/d. w dniach 1–14, co 21 dni. Po trzecim cyklu leczenia na podstawie badań kontrolnych stwierdzono stabilizację zmian przerzutowych w płucach. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym serca LVEF wynosiła powyżej 50%. Tolerancja leczenia była dość dobra, a zmiany na skórze owłosionej głowy o nasileniu w 1. stopniu według NCI CTC.

Kontynuowano leczenie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną — podano czwarty cykl leczenia ze zredukowaną dawką lapatynibu (1000 mg/d.) i kapecytabinę w pełnej dawce (2000 mg/m<sup>2</sup>/d. w dniach 1–14, w cyklu 21-dniowym).

W 12. dobie czwartego cyklu terapii chora zgłosiła się ze znacznie nasilonymi objawami toksyczności skórnej — na całej owłosionej skórze głowy wystąpiła erytrodermia, wysypka grudkowa ze zmianami ropnymi. Ponadto pacjentka zgłaszała silny świąd i ból, które były dla niej trudne do zniesienia. Objawom tym towarzyszyła gorączka do 38°C.

Ponownie przerwano leczenie przeciwnowotworowe. Włączono postępowanie wspomagające: doksycyklinę doustnie (1 × 100 mg przez 7 dni) i steroidoterapię (prednizon doustnie 2 × 5 mg przez 10 dni). W trakcie badania przeprowadzonego po 10 dniach leczenia wspomagającego stwierdzano nadal uogólnioną erytrodermię i wypadanie plackowate włosów. Zmniejszyły się nasilenie zmian ropnych i gorączka.

Ze względu na nawracającą nasiloną toksyczność dotyczącą owłosionej skóry głowy (3. stopień wg NCI CTC), nieustępującą mimo zastosowania terapii wspomagającej, przerwano leczenie i redukcji dawki lapatynibu, podjęto decyzję o definitywnym zakończeniu terapii lapatynibem. Kontynuowano stosowanie kapecytabiny w monoterapii; podano kolejne trzy cykle leczenia z dobrą tolerancją, bez dalszych powikłań. W 30. dobie od zakończenia podawania lapatynibu zmiany na owłosio-

nej skórze głowy były w trakcie gojenia — występował rumień, złuszczenie się skóry o mniejszym nasileniu (1. stopień wg NCI CTC).

W kontrolnym badaniu CT klatki piersiowej wykonanym po 3 cyklach kapecytabiny w monoterapii stwierdzono utrzymującą się stabilizację choroby. Chora kontynuuje leczenie kapecytabiną w monoterapii.

## Podsumowanie

Leczenie inhibitorami receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) wiąże się z występowaniem powikłań dotyczących skóry i jej przydatków, do których należą wysypka plamisto-grudkowa, świąd skóry, zmiany zapalne wokół paznokci, suchość skóry, wypadanie włosów, a także wzmożony wzrost rzęs i owłosienia na twarzy [5–7].

Lapatinib jest inhibitorem wewnątrzkomórkowych domen kinazy tyrozynowej receptora EGFR i HER2. Działania niepożądane dotyczące skóry zaobserwowane w trakcie leczenia lapatinibem wykazują jednak różnice w porównaniu ze stwierdzanymi podczas stosowania leków skierowanych wyłącznie przeciwko EGFR, takich jak cetuksymab, erlotynib czy gefitynib. Zmiany skórne zaobserwowane podczas stosowania tych leków są zazwyczaj bardziej nasilone [6]. Wysypka związana z podawaniem lapatinibu występuje zazwyczaj na tułowiu, rzadko jest zlokalizowana na twarzy, podczas gdy w trakcie leczenia gefitynibem lub cetuksymabem najczęstszą lokalizacją wysypki jest skóra twarzy [8]. Ponadto, odmiennie niż w przypadku innych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, nasilenie wysypki wydaje się nie wykazywać korelacji ze stężeniem lapatinibu w osoczu [9].

W analizie obejmującej 2093 chorych z miejscowo zaawansowanymi lub rozsiazanymi nowotworami, włączonych do badań klinicznych z lapatinibem wykazano, że zmiany skórne związane z leczeniem lapatinibem mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie (1. lub 2. stopień wg NCI CTC); ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony skóry (stopień 3.) występowały u 6% chorych; nie obserwowano zdarzeń w 4. stopniu nasilenia [6]. Zmiany skórne występują na ogół wcześniej w trakcie leczenia i zazwyczaj ustępują (mediana czasu trwania 29 dni) [6]. Najczęściej występujący objaw toksyczności ze strony skóry — wysypkę — stwierdzono u 43% chorych leczonych lapatinibem, w tym u 4% pacjentów wysypka była w 3. stopniu nasilenia [6]. Zmiany dotyczące owłosionej skóry głowy, przebiegające z nasilonym odczynem zapalnym i wypadaniem włosów, obserwowano incydentalnie [10].

Zmiany skórne rzadko wymagają przerywania leczenia lapatinibem lub redukcji jego dawki. W cytowanej analizie wśród chorych leczonych lapatinibem konieczność modyfikacji dawkowania lapatinibu zaszła w około

10% przypadków wszystkich zdarzeń dotyczących skóry, a konieczność zaprzestania terapii z powodu powikłań skórnych — w 1% przypadków [6].

Chociaż objawy toksyczności skórnej nie zagrażają życiu i rzadko charakteryzują się ciężkim stopniem nasilenia, dolegliwości fizyczne i dyskomfort psychiczny związane z tymi objawami może negatywnie wpływać na przebieg leczenia inhibitorami receptora EGFR oraz jakość życia chorych [11].

W związku ze znanym i stosunkowo częstym występowaniem toksyczności skórnych w trakcie leczenia lapatinibem, zalecane postępowanie obejmuje unikanie ekspozycji na światło słoneczne i ochronę skóry przed działaniem słońca, w tym używanie preparatów z filtrem przeciwsłonecznym, a także używanie do pielęgnacji wrażliwej skóry środków myjących niezawierających mydła, hypoalergicznym [6, 12]. W przypadku nasilonej toksyczności skórnej można podjąć próbę stosowania doustnych steroidów, leków przeciwhistaminowych, a także antybiotyków [6, 12, 13]. Ważna jest współpraca z dermatologiem w celu opracowania optymalnego postępowania [12].

W opisanym przypadku, mimo zastosowania kompleksowego postępowania wspomagającego, a także okresowego przerywania leczenia, a następnie zmniejszenia dawki lapatinibu, uzyskano jedynie przejściowe ustąpienie nasilonej toksyczności skórnej. Chociaż zmiany ograniczone były wyłącznie do owłosionej skóry głowy, to ich nasilenie, charakter i uciążliwość dla chorej były tak znaczne, że spowodowało to konieczność zakończenia leczenia lapatinibem, mimo korzystnego efektu terapeutycznego.

## Piśmiennictwo

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Balagula Y., Garbe C., Myskowski P.L. i wsp. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int. J. Dermatol.* 2011; 50: 129–146.
- 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.
- Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat. Rev. Cancer* 2006; 6: 803–812.
- Jacot W., Bessis D., Jorda E. i wsp. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br. J. Dermatol.* 2004; 151: 238–241.

9. Burris H.A., Hurwitz H.I., Dees E.C. i wsp. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5305–5313.
10. Ena P., Fadda G.M., Ena L., Farris A., Santeufemia D.A. Tufted hair folliculitis in a woman treated with lapatinib for breast cancer. *Clin. Exp. Dermatol.* 2008; 33:790–791.
11. 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.
12. Moy B., Goss P.E. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007; 12: 756–765.
13. Lacouture M.E., Anadkat M.J., Bensadoun R.J. i wsp. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1079–1095.