

Anna Czerepińska, Elżbieta Starosławska, Anna Twardosz

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

## Uzyskanie całkowitej remisji u chorej na rozsialego raka piersi z nadekspresją HER2 po leczeniu lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną — opis przypadku

Complete remission in metastatic HER2-positive breast cancer patient after lapatinib with capecitabine treatment — a case report

### Adres do korespondencji:

Lek. Anna Czerepińska  
 Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej  
 I Oddział Chemioterapii  
 z Pododdziałem Radioterapii  
 Pododdział Chemioterapii Dzielnej  
 ul. Dr. K. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin  
 Tel.: +48 (81) 747 75 11 w. 229  
 Faks: +48 (81) 747 75 11 w. 123  
 e-mail: aczerepinska@cozl.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2009, tom 5, nr 5, 211–214  
 Copyright © 2009 Via Medica  
 ISSN 1734–3542  
 www.opk.viamedica.pl

### STRESZCZENIE

Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną jest skuteczną metodą leczenia chorych z zaawansowanym lub rozsialegim rakiem piersi z nadekspresją HER2, u których doszło do progresji choroby po uprzednim leczeniu zawierającym antracykliny, taksoidy oraz trastuzumab. Jednak przypadki uzyskania całkowitej remisji są sporadyczne. Prezentowany przypadek dotyczy chorej, u której uzyskano długotrwałą całkowitą remisję zmian przerzutowych po 7 miesiącach terapii lapatynibem z kapecytabiną.

**Słowa kluczowe:** rozsialegi rak piersi, HER2/neu, lapatynib z kapecytabiną

### ABSTRACT

Lapatinib in combination with capecitabine is an effective treatment modality in metastatic HER2-positive breast cancer patients progressing after the treatment with anthracyclines, taxanes and trastuzumab. However, the complete remissions are incidental. In this case report we present the patient who achieved durable complete remission after 7 months of lapatinib in combination with capecitabine treatment.

**Key words:** metastatic breast cancer, HER2/neu, lapatinib with capecitabine

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 5: 211–214

### Wstęp

Receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2/ErbB2) należy do rodziny receptorów ErbB wykazujących aktywność kinazy tyrozynowej. Nadekspresję HER2 stwierdza się w około 25–30% przypadków pierwotnych raków piersi i wiąże się ona z gorszym rokowaniem [1]. Zastosowanie trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, które wiąże się z zewnątrzkomórkową domeną HER2, w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszej linii chorych na rozsialego raka piersi z nadekspresją HER2

pozwała na uzyskanie odpowiedzi klinicznej u znacznego odsetka chorych, w tym całkowitej remisji u około 3–22% chorych [2–6], a także umożliwia wydłużenie czasu do progresji w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii (mediana 7,4–12 miesięcy w porównaniu z 4,6–9 miesięcy) [2, 3, 5].

Jednak opcje terapeutyczne dla chorych, u których doszło do niepowodzenia uprzedniego leczenia z udziałem antracyklin, taksoidów oraz trastuzumabu, są ograniczone [7, 8].

Lapatynib, drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej o podwójnym mechanizmie działania, spe-

cyficznie ukierunkowany na wewnątrzkomórkową domenę receptora HER1/ErbB-1 i HER-2/ErbB-2, wykazuje zarówno synergizm, jak i aktywność w przypadku oporności na trastuzumab [9, 10]. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną wykazano w randomizowanym badaniu III fazy z udziałem chorych z zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi z nadekspresją HER2, u których doszło do progresji choroby po uprzednim leczeniu zawierającym antracykliny, taksoidy oraz trastuzumab. W badaniu wykazano, że zastosowanie lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną powoduje w sposób statystycznie znamienne wydłużenie czasu do progresji w porównaniu z monoterapią kapecytabiną [mediana odpowiednio 6,2 miesiąca i 4,3 miesiąca; współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) — 0,7; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) — 0,43–0,77;  $p = 0,001$ ] [11, 12].

W niniejszej pracy omówiono przypadek chorej z rozpoznaniem HER2-dodatniego rozsianego raka piersi, u której po uprzednim niepowodzeniu leczenia z udziałem trastuzumabu uzyskano całkowitą remisję zmian przerzutowych po zastosowaniu leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.

## Opis przypadku

Chora w wieku 36 lat zgłosiła się do Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, gdzie została objęta leczeniem od lipca 2002 r. z powodu raka lewej piersi, wyjściowo w stopniu zaawansowania klinicznego według TNM IIIB (T4N1M0). Rozpoznanie ustalono na podstawie badania fizykalnego, w którym stwierdzono guz o średnicy 4 cm naciekający skórę na pograniczu kwadrantów dolnych lewej piersi oraz ruchomy węzeł chłonny w dolnym pięttrze lewej pachy o średnicy 2 cm, potwierdzonego wynikiem biopsji cienkoigłowej (*Cellulae et foci carcinomatosi w badaniu cytologicznym*).

Po ustaleniu stopnia zaawansowania klinicznego pacjentkę zakwalifikowano do indukcyjnej chemioterapii według schematu FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid). W okresie od 24 lipca 2002 r. do 3 września 2002 r. chora otrzymała 3 cykle wymienionej chemioterapii w dawkach należnych, po czym po stwierdzeniu częściowej remisji zmian w dniu 7 października 2002 r. przeprowadzono u niej radykalne leczenie chirurgiczne, czyli lewostronną radykalną mastektomię.

W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono guz lewej piersi o utkaniu *Ca ductale apocrinale partim desmoplasticum et necroticans* Bloom III, MBR IV, G III, w węzłach chłonnych wszystkich piętter lewej pachy — *Ca ductale apocrinale metastaticum* (przerzuty w 7 z 12 przebadanych węzłów chłonnych).

W przeprowadzonym badaniu immunohistochemicznym (IHC, *immunohistochemistry*) uzyskano dodatni odczyn w kierunku obecności receptorów estrogenowych, ujemny w kierunku obecności receptorów progesteronowych oraz stwierdzono nadekspresję receptora HER2 [wynik badania immunocytochemicznego (ICH, *immunocytochemistry*) — 3+].

W okresie od 30 października 2002 r. do 14 lutego 2003 r. u pacjentki przeprowadzono leczenie uzupełniające. Ze względu na wystąpienie w czasie stosowania schematu FAC w leczeniu neoadiuwantowym ostrego zapalenia pęcherza moczowego z towarzyszącymi dolegliwościami dyzurycznymi, zdecydowano o zaprzestaniu leczenia według tego schematu z powodu nieakceptowalnej toksyczności cyklofosfamidu. W leczeniu uzupełniającym zastosowano 4 cykle chemioterapii według schematu NA (winorelbina, doksorubicyna), oraz napromienianie na obszar lewej strony klatki piersiowej i obwodowych okolic węzłowych [fotony X 4 MeV w dawce łącznej 50 Gy + miejscowe podwyższenie dawki (*boost*) elektronami w dawce 10 Gy na okolicę blizny po mastektomii], a następnie pacjentkę zakwalifikowano do adiuwantowej hormonoterapii z zastosowaniem gosereliny (3,6 mg co 4 tygodnie).

W październiku 2003 r. u chorej stwierdzono wznowę procesu nowotworowego w postaci zmian przerzutowych w węzłach chłonnych prawej pachy (przeciwległej), potwierdzoną wynikiem biopsji cienkoigłowej (*Cellulae et foci carcinomatosi multiplices metastatici*). Z tego powodu przeprowadzono u niej radioterapię prawej okolicy pachowej (fotonami X 4 MeV w dawce łącznej 30 Gy), po czym w okresie od 17 grudnia 2003 r. do 15 kwietnia 2004 r. chora otrzymała 5 cykli chemioterapii według schematu TN (docetaksel, winorelbina), co umożliwiło uzyskanie przejściowej stabilizacji zmian przerzutowych.

W związku ze stwierdzoną w maju 2004 r. progresją procesu nowotworowego (nowe zmiany przerzutowe w postaci wysiewu drobnych zmian guzkowych w skórze prawej piersi obok utrzymujących się zmian w węzłach chłonnych prawej pachy) pacjentkę zakwalifikowano do terapii celowanej trastuzumabem (w dawce nasycającej 4 mg/kg mc., a następnie 2 mg/kg mc. w odstępach tygodniowych) w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> podawanej w odstępach 3-tygodniowych. Wybór takiego schematu podyktowany był uprzednio stosowanym leczeniem (u chorej wyczerpano inne możliwości terapeutyczne) i dokonano go na podstawie danych z piśmiennictwa donoszących o synergistycznym działaniu trastuzumabu i pochodnych platyny [13–16].

W okresie od 19 maja 2004 r. do 18 września 2004 r. chora otrzymała 6 cykli powyższego leczenia, po czym — po stwierdzeniu całkowitej remisji zmian przerzutowych — zakwalifikowano ją do kontynuacji podawa-

nia trastuzumabu w monoterapii. W październiku 2007 r. na podstawie wykonanego profilu hormonalnego, typowego dla okresu menopauzy, do leczenia dołączono inhibitor aromatazy — anastrozol.

Terapię celowaną trastuzumabem zakończono w kwietniu 2008 r. (po upływie 46,8 miesiąca) z powodu wykazania w badaniu tomograficznym klatki piersiowej progresji procesu nowotworowego w postaci wystąpienia nowych zmian przerzutowych w węzłach chłonnych okołotchawicznych i wnęk obu płuc, przy utrzymującej się całkowitej remisji obwodowych zmian przerzutowych.

W związku z niepowodzeniem leczenia trastuzumabem pacjentkę zakwalifikowano do terapii celowanej II linii z zastosowaniem lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną. W momencie kwalifikacji do leczenia tym schematem stan ogólny chorej był dobry [stan sprawności według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) — 1] bez cech wznowy miejscowej. W badaniu tomograficznym klatki piersiowej (CT, *computed tomography*), będącym podstawą kwalifikacji chorej do leczenia, stwierdzono obecność zmian przerzutowych w węzłach chłonnych okołotchawicznych o średnicy około 30 mm oraz w węzłach chłonnych wnęk obu płuc o średnicy 16–20 mm. W badaniu CT jamy brzusznej i miednicy wykonanym przed rozpoczęciem leczenia nie wykazano obecności cech aktywnej choroby nowotworowej. W wykonanych badaniach laboratoryjnych (morfologia krwi z rozmazem, pełny panel biochemiczny) nie stwierdzano odchyleń od normy. Według przeprowadzonej oceny stanu układu krążenia (EKG, badanie echokardiograficzne, konsultacja kardiologiczna) nie występowały przeciwwskazania internistyczne do rozpoczęcia leczenia lapatynibem. Wartość wyjściowa frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wynosiła 58%.

Chora rozpoczęła leczenie celowane według schematu lapatynib z kapecytabiną w czerwcu 2008 r. Lapatynib podawano w dawce 1250 mg/dobę w sposób ciągły, a kapecytabinę w dawce 2000 mg/dobę przez 14 dni w cyklach co 3 tygodnie.

W ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia u pacjentki wystąpiły działania niepożądane w postaci erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej III stopnia, biegunki I stopnia oraz nudności II stopnia oceniane według skali *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI CTC), co doprowadziło do wydłużenia odstępów czasu pomiędzy kolejnymi cyklami kapecytabiny oraz redukcji jej początkowej dawki o ponad 35%, przy zachowaniu dawki należącej lapatynibu i utrzymaniu ciągłego sposobu podawania tego leku. Po zastosowaniu omówionego postępowania oraz włączeniu leczenia wspomagającego (leki dermatologiczne, ondansetron, leki przeciwbiegunkowe, niestereoidowe leki przeciw-

zapalne) wymienione działania niepożądane ustąpiły w 3 miesiącu terapii i dotychczas chora bez dalszych powikłań kontynuuje leczenie.

W pierwszym monitorującym skuteczność leczenia badaniu CT klatki piersiowej wykonanym w sierpniu 2008 r. stwierdzono stabilizację opisywanych wyjściowo zmian przerzutowych, co stanowiło podstawę do kontynuacji leczenia. Następną oceną tomograficzną narządów klatki piersiowej wykonana 20 stycznia 2009 r. (po ok. 7 miesiącach terapii) wykazała całkowitą remisję zmian przerzutowych w węzłach chłonnych, potwierdzoną także w badaniu CT klatki piersiowej wykonanym w maju 2009 r. oraz w badaniu radiologicznym klatki piersiowej wykonanym w sierpniu 2009 r.

Obecnie, po prawie 15 miesiącach leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, stan ogólny chorej pozostaje dobry (stan sprawności według WHO — 1), bez cech wznowy miejscowej i przerzutów odległych oraz bez istotnych odchyleń w badaniach laboratoryjnych, wykonywanych w miesięcznych odstępach. Na szczególne podkreślenie zasługuje wysoka aktualnie jakość życia chorej umożliwiająca jej kontynuowanie aktywności zawodowej.

## Dyskusja

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek obecnie 43-letniej chorej na raka piersi z nadekspresją receptora HER2 w stadium uogólnienia choroby nowotworowej, u której po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem zastosowano lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, uzyskując całkowitą remisję zmian po 7 miesiącach leczenia. Obecnie po 15 miesiącach obserwacji chora kontynuuje leczenie, stan całkowitej remisji utrzymuje się.

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsia- nego raka piersi z nadekspresją receptora HER2 w fazie progresji po uprzednim leczeniu zawierającym taksony, antracykliny i trastuzumab, wykazano, że zastosowanie lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną powoduje w sposób statystycznie znamieny wydłużenie czasu do progresji w porównaniu z monoterapią kapecytabiną (mediana odpowiednio 6,2 miesiąca w porównaniu z 4,3 miesiąca; HR — 0,7; 95% CI — 0,43–0,77;  $p = 0,001$ ) [11, 12]. W grupie u chorych leczonych lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną współczynnik odpowiedzi [całkowitej (CR, *complete response*) i częściowej (PR, *partial response*)] wynosił 23,7%, a u 38% chorych obserwowano stabilizację choroby. Całkowitą remisję w tej grupie chorych ob-

serwowano u mniej niż 1% ocenionych przypadków. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 7,4 miesiąca w grupie chorych otrzymujących lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną.

W piśmiennictwie dostępne są jedynie pojedyncze doniesienia o uzyskaniu całkowitej remisji u chorych na raka piersi z nadekspresją HER2 leczonych lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.

Opublikowano doniesienie o 37-letniej chorej na rozszanego raka piersi z nadekspresją receptora HER2, u której wkrótce po zakończeniu chemioterapii wystąpiło szybko postępujące ograniczenie pola, a następnie utrata widzenia związane z obustronnymi przerzutami do siatkówki [13]. Po 3 miesiącach leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną u chorej uzyskano całkowitą remisję zmian w przerzutowych oraz ustąpienie zaburzeń widzenia. Po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u chorej doszło do progresji procesu nowotworowego, przy utrzymującej się całkowitej remisji zmian przerzutowych w siatkówce.

W opublikowanej wstępnej analizie danych dotyczących wyników leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2 po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie wskazywano na brak występowania w ocenianej grupie chorych całkowitej remisji, częściowej remisji u 8,3% chorych oraz stabilizacji choroby u 66,7% chorych [18]. Całkowitą remisję zmian u opisanej powyżej chorej osiągnięto w okresie po przeprowadzeniu cytowanej analizy.

## Podsumowanie

Niniejszy opis przypadku potwierdza istotną korzyść kliniczną z zastosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozszanego raka piersi z nadekspresją HER2, u których doszło do niepowodzenia po uprzednim leczeniu celowanym z udziałem trastuzumabu. Kontynuacja blokowania receptora HER2 u chorych na rozszanego raka piersi z zastosowaniem lapatynibu pozwala na uzyskanie istotnej i długotrwałej odpowiedzi klinicznej przy dobrej tolerancji leczenia.

## Piśmiennictwo

- 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.
- 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.
- 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.
- Robert N., Leyland-Jones B., Asmar L. i wsp. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2786–2792.
- 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.
- Burstein H.J., Keshaviah A., Baron A.D. i wsp. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110: 965–972.
- Montemurro F., Donadio M., Clavarezza M. i wsp. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 2006; 11: 318–324.
- Montemurro F., Redana S., Viale G. i wsp. Retrospective evaluation of clinical outcomes in patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing on trastuzumab-based therapy in the pre-lapatinib era. *Clin. Breast Cancer* 2008; 8: 436–442.
- Konecny G.E., Pegram M.D., Venkatesan N. i wsp. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 1630–1639.
- Spector NL, Xia W, Burris H 3rd i wsp. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2502–2512.
- 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.
- Pietras R.J., Fendly B.M., Chazin V.R., Pegram M.D., Howell S.B., Slamon D.J. Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1994; 9: 1829–1838.
- Pegram M., Hsu S., Lewis G. i wsp. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999; 18: 2241–2251.
- Pietras R.J., Pegram M.D., Finn R.S. i wsp. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998; 17: 2235–2249.
- Pegram M.D., Lipton A., Hayes D.F. i wsp. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185 HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2659–2671.
- Sarti M., Pagani O., Bertoni F. i wsp. Retinal metastases treated with lapatinib (L) in a young HER2-positive breast cancer patient: Case report. *J. Clin. Oncol.* 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) Vol. 26, No. 15S (May 20 Supplement), 2008: abstract 12008.
- Starosławska E., Czerepińska A., Jankowski T., Kukielka-Budny B. Doświadczenia własne COZL w leczeniu miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka piersi z zastosowaniem schematu lapatynib z kapecytabiną po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem trastuzumabu. *Nowotwory* 2009; 9 (supl. 1): 39–40.