

Agnieszka Karpińska, Małgorzata Foszczyńska-Kłoda

Zachodniopomorskie Centrum Onkologii, Oddział Onkologii Klinicznej w Szczecinie

Hiperbilirubinemia w trakcie leczenia lapatynibem z kapecytabiną u chorej na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. E: E28–E30

Wstęp

Hiperbilirubinemia jest znanym powikłaniem leczenia lapatynibem oraz kapecytabiną, choć przypadki o dużym nasileniu występują stosunkowo rzadko [1–4]. Nieprawidłowe parametry wątrobowe mogą być także objawem progresji nowotworu, zwłaszcza w przypadku obecności przerzutów do wątroby, którym towarzyszy zwiększone stężenie bilirubiny i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych [3]. Ważne jest więc różnicowanie przyczyn hiperbilirubinemii w trakcie leczenia lapatynibem i kapecytabiną.

Poniżej przedstawiono przypadek chorej na raka piersi z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i wątroby, u której w trakcie leczenia lapatynibem z kapecytabiną wystąpił wzrost stężenia bilirubiny.

Opis przypadku

W marcu 2010 roku do Zachodniopomorskiego Centrum Onkologii w Szczecinie zgłosiła się pacjentka w wieku 49 lat z powodu wyczuwalnego guza w piersi prawej. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym (USG) piersi stwierdzono w sutku prawym na godzinie 13 w odległości około 6 cm od brodawki hipoechogeniczny guz o wymiarach 23 × 13 mm. W prawej jamie pachowej węzły chłonne o średnicy około 1 cm. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową zmiany w piersi prawej. W badaniu cytologicznym stwierdzono: *cellule carcinomatosae*.

W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczniło się liczne hipoechogeniczne zmiany o charakterze „meta”, niektóre zlewające się z sobą o średnicy do 7,7 cm.

Wykonano biopsję gruboigłową — w badaniu histopatologicznym rozpoznano *Carcinoma ductale invasivum* II B-R, ER (+), HER (3+).

Od 19.04.2010 roku do 07.10.2010 roku chora otrzymała 9 cykli chemioterapii paliatywnej wg schematu AT (doksorubicyna, docetaksel), uzyskując częściową remisję zmian w piersi prawej i węzłów chłonnych pachowych prawych oraz spełniające kryteria częściowej remisji znaczne zmniejszenie zmian w wątrobie (zmniejszenie się największej zmiany do 2,6 cm).

W kontrolnym badaniu USG jamy brzusznej wykonanym w listopadzie 2010 roku stwierdzono progresję zmian przerzutowych w wątrobie. Zdecydowano o włączeniu leczenia inhibitorem aromatazy — anastrozolem — w skojarzeniu z trastuzumabem.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka była konsultowana kardiologicznie; oceniono wówczas frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricle ejection fraction*) na 60%, bez cech zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego. Po 3 podaniach trastuzumabu wystąpiło znaczne osłabienie i zmniejszenie tolerancji wysiłku. W badaniu USG serca wykazano istotne zaburzenia relaksacji, obserwowano niewielką ilość płynu w worku osierdziowym oraz poszerzenie żyły głównej dolnej. Wartość LVEF wynosiła 60%. Stwierdzono także podwyższone stężenie NT-proBNP [1592 pg/ml (N < 110 pg/ml)]. Rozpoznano niewydolność rozkurczową serca oraz zmiany w osierdziu. Zgodnie z zaleceniem kardiologa, wdrożono leczenie ibuprofenem w dawce 2 × 200 mg oraz wstrzymano leczenie trastuzumabem. W kolejnej konsultacji kardiologicznej stwierdzono nieco mniejszą ilość płynu w worku osierdziowym; od strony ściany dolnej — 7–8 mm; od strony ściany bocznej

i prawej komory — ślad płynu. Wartość LVEF wynosiła 60%, stężenie NT-proBNP — 998 pg/ml. W związku z pogorszeniem się stanu klinicznego pacjentki oraz objawami niewydolności serca wstrzymano leczenie trastuzumabem, a kontynuowano terapię inhibitorem aromatazy. W wyniku kolejnych konsultacji kardiologicznych włączono zalecone przez kardiologa leki: ramipryl (Polpril) $1 \times 2,5$ mg, nebiwolol (Nebilet) $1 \times 2,5$ mg, dichlorowodorek trimetazydyny (Protevasc SR) 2×1 tabletka. W wykonanym w lutym 2011 roku w badaniu USG jamy brzusznej wykazano częściową regresję zmian w wątrobie.

W marcu 2011 roku u chorej wystąpiły silne zawroty głowy. W badaniu rezonansu magnetycznego (MR) mózgowia stwierdzono liczne ogniska przerzutowe. Od 18.04.2011 roku do 29.04.2011 roku zastosowano napromienianie mózgowia dawką 25 Gy, uzyskując całkowite ustąpienie objawów klinicznych.

Z powodu progresji choroby w postaci rozsiewu w obrębie mózgowia, przy utrzymującej się częściowej regresji zmian w wątrobie i w piersi prawej, zdecydowano o włączeniu leczenia lapatynibem z kapecytabiną.

Od 06.05.2011 roku rozpoczęto leczenie lapatynibem (1250 mg/d., codziennie) z kapecytabiną (2000 mg/m²/d. w dniach 1.–14., podawane co 21 dni). Przed rozpoczęciem leczenia według powyższego schematu przeprowadzono konsultację kardiologiczną (wartość LVEF 55–60%, dobra czynność skurczowa i rozkurczowa komory lewej). Oceniono także wyjściowe parametry czynności wątroby: aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) — 74 j./l ($> 2 \times$ powyżej górnej granicy normy; N = 9–31 j./l), aminotransferazy alaninowej (ALT) — 96 j./l ($> 2,5 \times$ powyżej górnej granicy normy; N = 9–33 j./l), stężenie bilirubiny całkowitej — 0,76 mg/dl (w granicach normy; N = 0,20–1,00 mg/dl).

Po 7. cyklu leczenia zaobserwowano wzrost stężenia bilirubiny całkowitej do 1,7 mg/dl ($> 1,5 \times$ powyżej górnej granicy normy), spełniający kryteria 2. stopnia toksyczności według NCI CTC. Aktywność AST wynosiła 36 j./l (1. stopień wg NCI CTC; N = 9–31 j./l), a ALT — 44 j./l (1. stopień wg NCI CTC; N = 9–33 j./l). W związku z podwyższonym o ponad 1,5-krotnie stężeniem bilirubiny wstrzymano leczenie lapatynibem i kapecytabiną. Po tygodniu w kontrolnych badaniach stwierdzono, że stężenie bilirubiny całkowitej powróciło do zakresu wartości prawidłowych (1,01 mg/dl), a nieznacznie zwiększona aktywność transaminaz spełniała kryteria 1. stopnia toksyczności według NCI CTC i wynosiła: AST — 44 j./l, a ALT — 54. Po 8. cyklu wykonano badania kontrolne w celu oceny odpowiedzi na leczenie — wykazano stabilizację zmian w wątrobie i w sutku prawym. W badaniu kardiologicznym nie stwierdzono odchyłań (LVEF 60%). Chora otrzymała 10. cykl leczenia lapatynibem z kapecytabiną w dawkach należnych. W toku dalszego leczenia nie obserwowano ponownego wzrostu stężenia bilirubiny.

Obecnie pacjentka przyjmuje zalecone przez kardiologa leki oraz kontynuuje stosowanie lapatynibu z kapecytabiną w dawkach należnych zgodnie z zaleceniami. Pacjentka pozostaje w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej (PS1 — bez objawów klinicznych choroby).

Podsumowanie

Lapatynib, inhibitor kinazy tyrozynowej receptora dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) i receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), stosowany jest w leczeniu chorych na rozsialego raka piersi z nadekspresją receptora HER2 — w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu zawierającym antracykliny, taksoidy oraz trastuzumab [5, 6] albo w I linii leczenia choroby przerzutowej, w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy u chorych po menopauzie, u których nowotwór wykazuje ekspresję receptorów dla hormonów i nie jest u nich planowane aktualnie zastosowanie chemioterapii [2, 7].

Do obserwowanych w badaniach klinicznych najczęstszych zaburzeń czynności wątroby w trakcie leczenia lapatynibem należały zwiększenie aktywności transaminaz oraz hiperbilirubinemia [2, 3, 8]. W większości przypadków powikłania te miały charakter łagodny (1. i 2. stopień wg NCI CTC) [1, 2, 8]. U leczonych lapatynibem z kapecytabiną częstość występowania hiperbilirubinemii wynosiła 45%, w tym hiperbilirubinemię w 3. stopniu obserwowano jedynie u 4% chorych. Częstość ta była porównywalna do obserwowanej u otrzymujących kapecytabinę w monoterapii (30%, w tym 3% w stopniu 3.) [8]. Nie obserwowano hiperbilirubinemii 4. stopnia [8]. U leczonych lapatynibem z letrozolem wzrost stężenia bilirubiny w stopniu 1. i 2. obserwowano u 4% chorych [2]. W programie rozszerzonego dostępu do leku lapatynib (LEAP), w ramach którego leczono lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną ponad 4 tysiące chorych, hiperbilirubinemię spełniającą kryterium ciężkiego zdarzenia niepożądanego obserwowano u 0,6% chorych, a w 0,5% przypadków była ona uznana za związaną z prowadzonym leczeniem lapatynibem z kapecytabiną [3].

Przed rozpoczęciem leczenia lapatynibem należy oznaczyć parametry czynności wątroby (aminotransferazy, bilirubina, fosfataza zasadowa) i następnie monitorować je w miesięcznych odstępach, w trakcie terapii lub tak często, jak to jest klinicznie wskazane [4].

Ocena związku leczenia lapatynibem z wystąpieniem hepatotoksyczności, w tym hiperbilirubinemii, u chorych na zaawansowane nowotwory jest utrudniona ze względu na częste upośledzenie czynności wątroby, związane z obecnością przerzutów do tego narządu lub progresją zmian, chorobami towarzyszącymi (np. marskością wą-

troby, kamicą żółciową), a także stosowaniem innych leków [3]. W szczególności, w trakcie skojarzonego leczenia lapatynibem z kapecytabiną trudno rozstrzygnąć, który z podawanych leków może być przyczyną wzrostu stężenia bilirubiny, jest to bowiem objaw obserwowany w trakcie stosowania każdego z tych leków [8]. Niemniej ustalenie przyczyny hiperbilirubinemii jest kluczowe dla właściwego postępowania i dalszego leczenia w powodu choroby zasadniczej.

W przedstawionym przypadku wstrzymanie leczenia o jeden tydzień w momencie pojawienia się podwyższonego miana bilirubiny całkowitej (2. stopień toksyczności wg NCI CTC) pozwoliło, po 7-dniowej przerwie, na kontynuację leczenia bez redukcji dawek leków. W toku przeprowadzonej diagnostyki wykluczono także progresję zmian nowotworowych w wątrobie.

Na uwagę zasługuje utrzymywanie się od 7 miesięcy remisji klinicznej zmian w obrębie OUN. U chorej nie stwierdza się obecnie żadnych objawów klinicznych zajęcia OUN. W trakcie leczenia lapatynibem z kapecytabiną nie obserwowano obniżenia LVEF; chora przyjmuje leki zalecone przez kardiologa.

Warto podkreślić istotną rolę regularnego monitorowania czynności wątroby oraz innych parametrów w trakcie leczenia lapatynibem, w celu wczesnego wykrywania ewentualnych nieprawidłowości i wdrożenia właściwego postępowania.

Piśmiennictwo

1. Moy B., Rappold E., Williams L. i wsp. Hepatobiliary abnormalities in patients with metastatic cancer treated with lapatinib. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 15S (abstrakt 1043).
2. Schwartzberg L.S., Franco S.X., Florance A., O'Rourke L., Maltzman J., Johnston S. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER2-positive hormone receptor — positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2010; 15: 122–129.
3. 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.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tyverb, 2012 (www.ema.eu).
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. Johnston S., Pippen J. Jr, Pivot X. i wsp. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538–5546.
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.