

Roman Dubiański, Anna Górniak

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

Praktyczne aspekty leczenia pertuzumabem u chorych na raka piersi — postępowanie w przypadku najczęstszych działań niepożądanych

Practical aspects of pertuzumab treatment in patients with breast cancer — management of the most common adverse events

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Dubiański R, Górniak A. Practical aspects of pertuzumab treatment in patients with breast cancer — management of the most common adverse events. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 61–66. DOI: 10.5603/OCP.2017.0010.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Roman Dubiański
 Klinika Nowotworów Piersi
 i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
 e-mail: r.dubianski@hotmail.com

STRESZCZENIE

Leczenie raka piersi z nadekspresją receptora HER2 uległo znacznej poprawie dzięki zastosowaniu pertuzumabu. Jego stosowanie wiąże się jednak z występowaniem różnych, mniej lub bardziej nasilonych, działań niepożądanych. Część z nich obserwowano już w praktyce klinicznej w trakcie stosowania innego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko receptorowi HER2 — trastuzumabu. Do nowych toksyczności, które w trakcie leczenia pertuzumabem występowały w dużym nasileniu lub znacząco częściej, należały: biegunka, neutropenia i gorączka neutropeniczna oraz powikłania skórne. Ich nasilenie jest ogólnie akceptowalne, a właściwe postępowanie w przypadku ich wystąpienia jest kluczowe dla optymalnego leczenia przyczynowego. W niniejszej pracy zaproponowano schematy postępowania w przypadku najczęściej występujących działań niepożądanych w trakcie stosowania pertuzumabu.

Słowa kluczowe: pertuzumab, rak piersi, HER2, toksyczność

ABSTRACT

Treatment outcomes of patients diagnosed with breast cancer with overexpression of the HER2 receptor have been significantly improved by the use of pertuzumab. Its use, however, is associated with the occurrence of various, more or less severe, adverse events. Some of them had already been observed in clinical practice during treatment with another monoclonal antibody directed against the HER2 receptor, trastuzumab. New toxicities, which occurred in a higher grade or significantly more frequently during treatment with pertuzumab are diarrhoea, neutropaenia and febrile neutropaenia, and skin toxicities. Their severity is generally acceptable, and proper management in the case of their occurrence is crucial for optimal causal treatment. This paper proposes schemes for management of the most common adverse events during the use of pertuzumab.

Key words: pertuzumab, breast cancer, HER2, toxicity

Pertuzumab — mechanizm działania oraz skuteczność

Pertuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, skierowanym przeciwko subdomenie II zewnątrzkomórkowej domeny dimeryza-

cji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor 2*) [1]. Receptor HER2 dzięki swej konstytutywnej gotowości do dimeryzacji, niezależnej od ligandu, w stanie nadekspresji ma łatwość tworzenia homo- i heterodimerów. Główny mechanizm aktywności receptora HER2

w komórce jest związany z jego heterodimeryzacją, a heterodimerem najsilniej przekazującym sygnał jest HER2/HER3. Trastuzumab blokuje subdomenę IV zewnątrzkomórkowej domeny HER2, hamując przede wszystkim przekazywanie sygnału oraz wywołując cytotoxiczność zależną od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*). Natomiast pertuzumab poprzez związanie domeny II receptora HER2 blokuje heterodimeryzację HER2 z innymi, aktywowanymi odpowiednimi ligandami — członkami rodziny HER, w tym EGFR (*epidermal growth factor receptor*), HER3 i HER4. Lek ten, podobnie jak trastuzumab, indukuje także ADCC. W rezultacie łączne zastosowanie trastuzumabu i pertuzumabu wywołuje efekt komplementarny, hamując sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez szlak kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) i kinazy 3 fosfoinozitolowej (PI3K-AKT-mTOR) [1, 2]. Efektami tego są zahamowanie wzrostu komórek i apoptoza.

Badania z zakresu biologii molekularnej wykazały, że jedną z przyczyn oporności na trastuzumab jest heterodimeryzacja receptora HER2 z receptorem HER3 [3]. Ponieważ pertuzumab hamuje tę dimeryzację, założono, że lek ten może odgrywać rolę w przełamaniu oporności na trastuzumab. Skuteczność pertuzumabu w leczeniu raka piersi została potwierdzona w kilku badaniach klinicznych, a podstawą do zarejestrowania leku w tym wskazaniu było randomizowane badanie III fazy CLEOPATRA (*A Study to Evaluate Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated HER2-positive Metastatic Breast Cancer*) [4]. W badaniu tym wzięło udział 808 pacjentek z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem piersi. W wyniku randomizacji chore zostały przydzielone do grupy otrzymującej trastuzumab, docetaksel oraz placebo (grupa kontrolna) lub pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (grupa eksperymentalna). Otrzymane leczenie stanowiło pierwszą linię leczenia z powodu uogólnionego raka piersi. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*), drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), odsetek odpowiedzi całkowitych (ORR, *overall response rate*) oraz bezpieczeństwo. Mediana czasu do progresji wyniosła 18,5 miesiąca w ramieniu badanym i 12,4 miesiąca w ramieniu kontrolnym ($p < 0,001$), a odsetek odpowiedzi całkowitych, odpowiednio, 80,2% oraz 69,3%. Wykazano znaczną korzyść w wydłużeniu czasu przeżycia całkowitego poprzez dodanie do leczenia pertuzumabu — różnica w porównaniu z grupą kontrolną wyniosła aż 15,7 miesiąca, z medianą przeżycia całkowitego 40,8 miesiąca w ramieniu z placebo i 56,5 miesiąca w ramieniu eksperymentalnym ($p < 0,001$) [5]. Skuteczność pertuzumabu

wykazano także w dwóch badaniach randomizowanych z zastosowaniem leku w leczeniu neoadiuwantowym raka piersi: NeoSphere oraz TRYPHAENA. Badanie NeoSphere było badaniem II fazy, w którym pacjentki ($n = 417$) zostały przydzielone losowo do czterech grup i otrzymywały przedoperacyjnie: trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem (grupa 1), pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (grupa 2), pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem (grupa 3) lub pertuzumab w skojarzeniu z docetakselem (grupa 4) [6]. Pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita odpowiedź patologiczna (pCR, *pathological complete response*). W grupie otrzymującej oba przeciwciała oraz docetaksel odsetek pCR wyniósł 45,8% w porównaniu z 29% w grupie otrzymującej tylko trastuzumab z docetakselem. Po zabiegu chirurgicznym wszystkim chorym z grup 1, 2 i 4 podano chemioterapię FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) w skojarzeniu z trastuzumabem, u chorych z grupy 3 zastosowano zaś chemioterapię sekwencyjną docetakselem, a następnie FEC, również w skojarzeniu z trastuzumabem. Łączny czas leczenia anty-HER2 wyniósł rok. Z kolei w randomizowanym badaniu II fazy TRYPHAENA pacjentki ($n = 225$) zostały podzielone na trzy grupy: w pierwszej chore otrzymywały neoadiuwantowo trzy cykle chemioterapii według schematu FEC w skojarzeniu z trastuzumabem oraz pertuzumabem, a następnie trzy kursy docetakselu w skojarzeniu z pertuzumabem i trastuzumabem; w drugiej grupie chore otrzymywały przedoperacyjnie trzy kursy chemioterapii FEC, a następnie trzy kursy pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem; trzecia grupa pacjentek otrzymywała natomiast przedoperacyjnie sześć cykli pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem, docetakselem i karboplatyną (TCHP) [7]. Po operacji stosowano trastuzumab, tak aby łączny czas leczenia anty-HER2 wyniósł rok. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania TRYPHAENA była tolerancja leczenia, natomiast drugorzędowym punktem końcowym był odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych, który wyniósł, odpowiednio, 61,6% w grupie 1, 57,3 w grupie 2 oraz 66,2% w grupie 3. Na podstawie wyników powyżej opisanych badań pertuzumab został zarejestrowany w leczeniu pierwszej linii uogólnionego HER2-dodatniego raka piersi oraz w leczeniu neoadiuwantowym HER2-dodatniego raka piersi.

Zastosowanie pertuzumabu wiąże się z wystąpieniem różnych, mniej lub bardziej nasilonych, działań niepożądanych. Poniżej opisano najczęściej występujące i istotniejsze z klinicznego punktu widzenia powikłania leczenia, koncentrując się na najczęstszych i tych, które znacząco częściej wiązały się ze stosowaniem pertuzumabu: biegunkę, neutropenię i gorączkę neutropeniczną oraz powikłania skórne. Wskazano także sposoby postępowania w przypadku ich wystąpienia.

Tabela 1. Działania niepożądane pertuzumabu na podstawie badania CLEOPATRA — wszystkie stopnie [4]

	Placebo + trastuzumab + docetaksel, n = 397 (%)	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel, n = 407 (%)
Biegunka	184 (46,3)	272 (66,8)
Łysienie	240 (60,5)	248 (60,9)
Neutropenia	197 (49,6)	215 (52,8)
Nudności	165 (41,6)	172 (42,3)
Zmęczenie	146 (36,8)	153 (37,6)
Wysypka	96 (24,2)	137 (33,7)
Zmniejszenie apetytu	105 (26,4)	119 (29,2)
Zapalenie błon śluzowych	79 (19,9)	113 (27,8)
Astenia	120 (30,2)	106 (26,0)
Obrzęk obwodowy	119 (30,0)	94 (23,1)
Zaparcie	99 (24,9)	61 (15,0)
Gorączka neutropeniczna	30 (7,6)	56 (13,8)
Sucha skóra	17 (4,3)	43 (10,6)

Tabela 2. Działania niepożądane pertuzumabu na podstawie badania CLEOPATRA — stopień 3. lub wyższy [4]

	Placebo + trastuzumab + docetaksel, n = 397 (%)	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel, n = 407 (%)
Neutropenia	182 (45,8)	199 (48,9)
Gorączka neutropeniczna	30 (7,6)	56 (13,8)
Leukopenia	58 (14,6)	50 (12,3)
Biegunka	20 (5,0)	32 (7,9)
Neuropatia obwodowa	7 (1,8)	11 (2,7)
Niedokrwistość	14 (3,5)	10 (2,5)
Astenia	6 (1,5)	10 (2,5)
Zmęczenie	13 (3,3)	9 (2,2)
Granulocytopenia	9 (2,3)	6 (1,5)
Niewydolność skurczowa lewej komory serca	11 (2,8)	5 (1,2)
Duszność	8 (2,0)	4 (1,0)

Działania niepożądane pertuzumabu

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi u ponad połowy chorych były biegunka, łysienie i neutropenia [4]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu nasilenia 3.–4. według *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE, wersja 3) [8] były neutropenia, gorączka neutropeniczna i leukopenia, a najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane stanowiły gorączka neutropeniczna, neutropenia i biegunka. Liczba zgonów związanych z leczeniem była podobna w obu grupach — 1,2% chorych z grupy przyjmującej pertuzumab oraz 1,5% chorych z grupy przyjmującej placebo. Zgony te były

spowodowane głównie gorączką neutropeniczną i/lub zakażeniem. Stosunkowo częstym działaniem niepożądanym były toksyczności skórne (tab. 1, 2).

Toksyczności skórne

Obecność receptora HER2 wykazano w keratynocytach. W związku z tym w przypadku stosowania pertuzumabu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania powikłań w postaci zmian na skórze. W badaniu CLEOPATRA wysypka wystąpiła u 45,2% pacjentów w grupie otrzymującej pertuzumab i u 36,0% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Większość reakcji skórnych została sklasyfikowana jako działania niepożądane w stopniu 1. lub 2. według NCI-CTCAE.

Tabela 3. Proponowany przez autorów schemat postępowania w przypadku wystąpienia wysypki trądzikopodobnej

Wysypka trądzikopodobna 1. stopnia według CTCAE	Kontynuacja leczenia skojarzonego	Obserwacja, leczenie objawowe miejscowe: klindamycyna i ewentualnie hydrokortyzon w maści
Wysypka trądzikopodobna 2. stopnia według CTCAE	Kontynuacja leczenia skojarzonego	Leczenie objawowe: miejscowo klindamycyna + hydrokortyzon w maści do czasu poprawy (wysypka w st. 1. lub brak objawów) + doksycyklina doustnie 100 mg × 2 przez minimum 4 tygodnie lub dłużej, jeśli wysypka objawowa Jeśli wysypce towarzyszy świąd — leki antyhistaminowe (np. loratadyna 10 mg)
Wysypka trądzikopodobna 3. stopnia według CTCAE	Wstrzymanie leczenia skojarzonego	Włączenie leczenia objawowego jak w stopniu 2. Kontynuacja leczenia pertuzumabem w przypadku poprawy (ustąpienia objawów lub zmniejszenia do stopnia 2.) — ponowne włączenie leczenia skojarzonego

CTCAE — *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Najczęściej występowały one podczas pierwszych dwóch cykli i ustępowały po standardowym leczeniu lekami o działaniu systemowym lub miejscowym [9]. Poza wysypką innymi powikłaniami skórnymi obserwowanymi w badaniach klinicznych z użyciem pertuzumabu były choroby paznokci, świąd oraz suchość skóry. U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z pertuzumabem opisywano zakażenia gronkowcem złocistym, zarówno wrażliwym, jak i opornym na metycylinę [10, 11]. W badaniu rejestracyjnym leczenie powikłań skórných było konieczne u 33,8% pacjentów z ramienia kontrolnego oraz u 45,9% pacjentów otrzymujących pertuzumab. Stosowano steroidy w przypadku wystąpienia wysypki, antybiotyki (zwłaszcza doksycylinę) w zakażeniach paznokci oraz leki antyhistaminowe u chorych, u których występował świąd. Proponowany schemat postępowania w przypadku wystąpienia wysypki trądzikopodobnej przedstawiono w tabeli 3.

W przypadku ewentualnych skórnych działań niepożądanych istotne znaczenie mają profilaktyczne zalecenia nefarmakologiczne dotyczące wysypki i postępowanie terapeutyczne w przypadku wystąpienia suchości skóry: kąpiel pod prysznicem w letniej wodzie i unikanie długotrwałych gorących kąpieli w wannie powodujących macerację skóry, stosowanie natłuszczających, hipoalergiczných balsamów i emulsji do ciała, ostrożność przy zabiegach kosmetycznych, jak np. manicure, pedicure — unikanie uszkodzeń i zakażeń okolic wałów okołopaznokciowych.

Neutropenia, gorączka neutropeniczna

U chorych leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo, trastuzumab i docetaksel. W badaniu CLEOPATRA gorączka neutropeniczna

na wystąpiła u 13,8% pacjentów leczonych pertuzumabem w ramieniu eksperymentalnym i u 7,6% pacjentów w grupie kontrolnej [5]. Ryzyko to jest podwyższone zwłaszcza podczas pierwszych trzech cykli leczenia — najwyższe po pierwszym kursie, potem ulega zmniejszeniu. Podejrzewa się, że większa częstość występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów leczonych pertuzumabem może wynikać z częstszego występowania w tej grupie chorych zmian zapalnych błony śluzowej i biegunki. Neutropenia oraz gorączka neutropeniczna były ściśle związane z przyjmowaniem chemioterapii — w badaniu CLEOPATRA nie zaobserwowano przypadków gorączki neutropenicznej po przerwaniu terapii docetakselem. Również w badaniach NeoSphere oraz TRYPHAENA neutropenia oraz gorączka neutropeniczna były jednymi z najczęściej występujących działań niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym (tab. 4) [5–7]. Należy podkreślić, że w przypadku wystąpienia neutropenii i/lub gorączki neutropenicznej zasady postępowania nie odbiegają od zalecanych w przypadku wystąpienia tych powikłań po klasycznych schematach chemioterapii. Również w przypadku leczenia skojarzonego pertuzumabem, trastuzumabem oraz docetakselem obowiązują zasady profilaktyki gorączki neutropenicznej z wykorzystaniem czynników wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). W praktyce klinicznej stosuje się zalecenia profilaktyki gorączki neutropenicznej opracowane przez EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; aktualizacja z 2010 roku) [12], a postępowanie w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej określają zalecenia ESMO (*European Society for Medical Oncology*; 2016) [13] lub NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*; 2016) [14]. Proponowany schemat postępowania w przypadku wystąpienia neutropenii przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 4. Częstość występowania neutropenii oraz gorączki neutropenicznej w badaniach klinicznych z zastosowaniem pertuzumabu

	CLEOPATRA (leczenie paliatywne)		NeoSphere (leczenie neoadiuwantowe)				TRYPHAENA (leczenie neoadiuwantowe)		
	TH (%)	THP (%)	TH (%)	THP (%)	HP (%)	TP (%)	FEC + H + P (%)	FEC (%)	TCHP (%)
Neutropenia (wszystkie stopnie)	49,6	52,8	63	50	1	63	51,4	46,7	48,7
Neutropenia (stopień 3. i/lub 4.)	45,8	48,9	5	45	1	55	47,2	42,7	46,1
Gorączka neutropeniczna	7,6	13,8	7	8	0	7	18,1	9,3	17,1

TH: docetaksel + trastuzumab; THP: docetaksel + trastuzumab + pertuzumab; HP: trastuzumab + pertuzumab; TP: docetaksel + pertuzumab; FEC + H + P: 5-fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid + trastuzumab + pertuzumab; TCHP: docetaksel + karboplatyna + trastuzumab + pertuzumab

Tabela 5. Proponowany przez autorów schemat postępowania w przypadku wystąpienia neutropenii

Neutropenia	Kontynuacja leczenia	Badanie krwi przed każdym cyklem leczenia
1. stopnia według CTCAE	Kontynuacja leczenia skojarzonego	Badanie krwi przed każdym cyklem leczenia
Neutropenia 2. stopnia według CTCAE	Wstrzymanie leczenia skojarzonego	Kontynuacja leczenia w przypadku powrotu wartości neutropenii do stopnia 1. lub niższego Ewentualnie redukcja dawki docetakselu (nie pertuzumabu! nie trastuzumabu!) w przypadku ponownych epizodów neutropenii w stopniu 2.: — początkowo ze 100 mg/m ² (jeśli była zwiększona z początkowej 75 mg/m ² w związku z dobrą tolerancją pierwszego kursu) na 75 mg/m ² — w przypadku ponownego epizodu redukcja z dawki 75 mg/m ² na 60 mg/m ² Badania krwi przed każdym kolejnym cyklem Rozważenie profilaktyki pierwotnej gorączki neutropenicznej (zgodnie z zaleceniami EORTC)
Neutropenia 3. stopnia według CTCAE	Wstrzymanie leczenia skojarzonego	Kontynuacja leczenia w przypadku powrotu wartości neutropenii do stopnia 1. lub niższego Ewentualnie redukcja dawki docetakselu (nie pertuzumabu! nie trastuzumabu!) w przypadku ponownych epizodów neutropenii w stopniu 3. według schematu jw. Badania krwi przed każdym kolejnym cyklem Rozważyć profilaktykę pierwotną gorączki neutropenicznej (zgodnie z zaleceniami EORTC) Redukcja dawki docetakselu: — początkowo ze 100 mg/m ² (jeśli była zwiększona z początkowej 75 mg/m ² w związku z dobrą tolerancją pierwszego kursu) na 75 mg/m ² — w przypadku ponownego epizodu redukcja z dawki 75 mg/m ² na 60 mg/m ²

CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC — European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Biegunka

Pertuzumab blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację pomiędzy innymi receptorami rodziny HER, w tym EGFR, HER3 i HER4 [15], uniemożliwia wiązanie liganda przez EGFR i prowadzi do zmniejszenia

ilości EGFR na powierzchni komórki nowotworowej. Zablokowanie receptora EGFR może skutkować nadmiernym wydzielaniem chlorków, co w konsekwencji może doprowadzić do zaburzeń wchłaniania i biegunki o charakterze sekrecyjnym, podobnej do obserwowanej w leczeniu innymi inhibitorami EGFR (TKis) [15, 16].

Tabela 6. Proponowany przez autorów schemat postępowania w przypadku wystąpienia biegunki

Biegunka 1. stopnia według CTCAE	Kontynuowanie leczenia w niezmienionej dawce	Leczenie objawowe (loperamid)
Biegunka 2. stopnia według CTCAE	Kontynuowanie leczenia z docetakselem w zredukowanej dawce	Leczenie objawowe (loperamid) + przerwanie podawania leku do ustąpienia objawów (stopień 0.) lub zmniejszenia ich nasilenia do stopnia 1. Redukcja dawki docetakselu: — początkowo ze 100 mg/m ² (jeśli była zwiększona z początkowej 75 mg/m ² w związku z dobrą tolerancją pierwszego kursu) na 75 mg/m ² — w przypadku ponownego epizodu redukcja z dawki 75 mg/m ² na 60 mg/m ²
Biegunka 3. stopnia według CTCAE	Wstrzymanie leczenia skojarzonego	Dożylne wyrównywanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej + leczenie objawowe + przerwanie podawania leków do ustąpienia objawów (stopień 0.) lub zmniejszenia ich nasilenia do stopnia 1. Ponowne włączenie leczenia skojarzonego z docetakselem w zredukowanej dawce Redukcja dawki docetakselu: — początkowo ze 100 mg/m ² (jeśli była zwiększona z początkowej 75 mg/m ² w związku z dobrą tolerancją pierwszego kursu) na 75 mg/m ² — w przypadku ponownego epizodu redukcja z dawki 75 mg/m ² na 60 mg/m ²
Biegunka 4. stopnia według CTCAE	Trwałe odstawienie leczenia. Kontynuowanie leczenia z docetakselem w zredukowanej dawce uzasadnione do rozważenia jedynie w przypadku znacznej korzyści klinicznej przy doskonałej współpracy z chorym	Dożylne wyrównywanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej + leczenie objawowe + przerwanie podawania leków do ustąpienia objawów (stopień 0.) lub zmniejszenia nasilenia do stopnia 1.

CTCAE — *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Dzięki analizie badań CLEOPATRA, TRYPHAENA i NeoSphere potwierdzono występowanie biegunki we wszystkich schematach leczenia z zastosowaniem pertuzumabu [5–7]. U większości pacjentów obserwowano epizody biegunki w stopniach 1.–2., najczęściej podczas pierwszego cyklu chemioterapii (mediana wystąpienia biegunki wynosiła 8 dni); częstość incydentów biegunek zmniejszała się podczas kolejnych cykli leczenia [17]. Nie zaobserwowano wystąpienia biegunki w stopniu 4. [18]. Spośród chorych, u których odnotowano biegunkę, 40% otrzymało co najmniej jeden lek przeciwbiegunkowy (najczęściej loperamid). Nie zaobserwowano istotnych opóźnień w leczeniu; przerwanie leczenia z powodu incydentu biegunki wystąpiło jedynie u 2% chorych leczonych z powodu uogólnionego raka piersi (CLEOPATRA); w badaniach NeoSphere i Tryphena u żadnego z pacjentów leczonych z powodu raka piersi we wczesnym

stadium nie przerwano terapii. U chorych poniżej 65. rż. wystąpienie epizodu biegunki nie wpływało na opóźnienie lub przerwanie leczenia. Średnia częstość incydentów biegunek była większa podczas leczenia z zastosowaniem docetakselu w porównaniu ze schematami leczenia bez taksoidu, szczególnie u pacjentów po 65. rż., u których częściej obserwowano wystąpienie biegunki w stopniu 3., co wiązało się z ryzykiem zmniejszenia intensywności leczenia przyczynowego. Rzadko stwierdzano związek między biegunką i gorączką neutropeniczną. Największe prawdopodobieństwo istnienia takiej zależności odnotowano dla schematu neoadiuwantowego TCH-P, najmniejsze zaś dla schematu P + H; wiek nie wpływał na częstość tego zdarzenia. Wywiad w kierunku zaburzeń czynności przewodu pokarmowego (zespół jelita drażliwego, zapalenie błony śluzowej jelita lub choroba Leśniowskiego-Crohna) nie wiązał się z większym

ryzykiem występowania biegunki podczas leczenia pertuzumabem. Proponowany schemat postępowania w przypadku wystąpienia biegunki przedstawiono w tabeli 6.

Przed wdrożeniem terapii, podczas której istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia biegunki, a także podczas jej leczenia farmakologicznego należy zalecać chorym właściwe postępowanie nefarmakologiczne: spożywanie posiłków małymi porcjami, picie 2–3 litrów płynów w ciągu doby, wyeliminowanie z diety używek i pokarmów o wysokiej osmolarności, laktozy, ostrych przypraw. Takie postępowanie może pomóc w opanowaniu tego powikłania.

Podsumowanie

Wprowadzenie pertuzumabu do leczenia chorych na raka piersi, których guzy wykazują nadekspresję receptora HER2 i/lub amplifikację genu *HER2*, znacząco poprawiło wyniki leczenia w tej źle rokującej populacji [5–7]. Stosowanie tego humanizowanego monoklonalnego przeciwciała ukierunkowanego na zewnątrzkomórkową domenę dimeryzacji (subdomena II) receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 wywołuje efekt synergistyczny z trastuzumabem. Stosowanie pertuzumabu wiąże się jednak z występowaniem działań niepożądanych o różnym nasileniu. Część z nich to toksyczości nieznane wcześniej w tej klasie leków. Należą do nich zwłaszcza toksyczości skórne, neutropenia i gorączka neutropeniczna oraz biegunka. W niniejszym artykule zaproponowano schematy postępowania w przypadku wystąpienia wymienionych działań niepożądanych. Powyższe działania niepożądane są charakterystyczne dla stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselom i — co się z tym wiąże — każdorazowo wymagają próby identyfikacji bezpośredniego związku ze stosowaną substancją oraz ostrożnej oceny i postępowania. W związku z tym, że toksyczości te występują zazwyczaj w trakcie leczenia opartego na skojarzeniu przeciwciał anti-HER2 z chemioterapią, należy ostrożnie podchodzić do ewentualnego zakończenia leczenia pertuzumabem i zawsze w pierwszej kolejności rozważyć redukcję dawki docetakselu lub zakończenie leczenia cytostatycznego, a następnie podjąć próbę kontynuacji terapii ukierunkowanej molekularnie.

Piśmiennictwo

- Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*. 2004; 5(4): 317–328, indexed in Pubmed: 15093539.

- Yarden Y, Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(8): 553–563, doi: 10.1038/nrc3309, indexed in Pubmed: 22785351.
- Lee-Hoeflich ST, Crocker L, Yao E, et al. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy. *Cancer Res*. 2008; 68(14): 5878–5887, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0380, indexed in Pubmed: 18632642.
- Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(2): 109–119, doi: 10.1056/NEJMoa1113216, indexed in Pubmed: 22149875.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. CLEOPATRA Study Group. CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010; 10(6): 489–491, doi: 10.3816/CBC.2010.n.065, indexed in Pubmed: 21147694.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(1): 25–32, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9, indexed in Pubmed: 22153890.
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013; 24(9): 2278–2284, doi: 10.1093/annonc/mdt182, indexed in Pubmed: 23704196.
- https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_Quick-Reference_5x7.pdf.
- Miles D, Lacasia A, Lee L, et al. Skin and subcutaneous tissue disorders (SSTDs) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) in the phase III trial CLEOPATRA of pertuzumab or placebo with trastuzumab and docetaxel. *J Clin Oncol*. 2015; 33(15): Suppl 598, doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.598.
- Mortimer JE, Jung JJ, Yuan Y, et al. Skin, nail, and staphylococcal infections associated with the addition of pertuzumab to trastuzumab-based chemotherapy. *ASCO Meet Abstr*. 2015; 33(15): e11610.
- Mortimer J, Jung J, Yuan Y, et al. Skin/nail infections with the addition of pertuzumab to trastuzumab-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 148(3): 563–570, doi: 10.1007/s10549-014-3190-5, indexed in Pubmed: 25385180.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47(1): 8–32, doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013, indexed in Pubmed: 21095116.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5): v111–v118, doi: 10.1093/annonc/mdw325, indexed in Pubmed: 27664247.
- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive.
- Van Sebille YZA, Gibson RJ, Wardill HR, et al. ErbB small molecule tyrosine kinase inhibitor (TKI) induced diarrhoea: Chloride secretion as a mechanistic hypothesis. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41(7): 646–652, doi: 10.1016/j.ctrv.2015.05.011, indexed in Pubmed: 26073491.
- Melosky B. Supportive care treatments for toxicities of anti-egfr and other targeted agents. *Curr Oncol*. 2012; 19(Suppl 1): S59–S63, doi: 10.3747/co.19.1054, indexed in Pubmed: 22787412.
- Swain SM, Schneeweiss A, Gianni L, et al. Incidence and management of diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol*. 2017; 28(4): 761–768, doi: 10.1093/annonc/mdw695, indexed in Pubmed: 28057664.
- Gao J, Swain SM. Pertuzumab for the treatment of breast cancer: a safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(6): 853–863, doi: 10.1517/14740338.2016.1167185, indexed in Pubmed: 26982349.