

Barbara Ziółkowska, Teresa Zarzycka, Beata Freier, Wojciech Witkiewicz

Oddział Chemioterapii z Pododdziałem Chemioterapii Diennej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

Przewlekła biegunka podczas leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną u chorej leczonej z powodu rozsialego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. E: E16–E18

Wstęp

Powikłania ze strony układu pokarmowego są częstym objawem niepożądanym leczenia przeciwnowotworowego [1, 2]. Biegunka występuje u około 65% chorych leczonych skojarzeniem lapatynibu z kapecytabiną [3, 4] i może być przyczyną wtórnych powikłań, konieczności zmniejszenia dawek leków, a także negatywnie wpływać na funkcjonowanie chorych [1]. Poniżej przedstawiono opis przypadku chorej z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi w stadium rozsiewu leczonej na Oddziale Onkologii Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu. Ze względu na nadmierną ekspresję receptora HER2 chora otrzymywała leki ukierunkowane molekularnie antagonizujące HER2.

Podczas leczenia 3. linii lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną wystąpiła biegunka. Po wprowadzeniu leków zapierających i zmianie diety jej nasilenie się zmniejszyło, pozwalając na kontynuację leczenia z dobrym efektem klinicznym.

Opis przypadku

Chora w wieku 56 lat po menopauzie, bez istotnych chorób w wywiadzie, zgłosiła się do tutejszej poradni onkologicznej we wrześniu 2009 roku. Od 8 lat obserwowała guz prawej piersi. W okresie około roku przed wizytą pojawił się naciek skóry piersi.

W badaniu klinicznym stwierdzono: guz piersi prawej wielkości 9 × 8 × 5 cm, z krwawiącym owrzodzeniem

wielkości 6 cm, w skórze od linii przymostkowej prawej do pachowej środkowej prawej liczne satelitarne guzki średnicy do 1 cm, obustronnie niepowiększone węzły chłonne pachowe. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono innych klinicznie istotnych odchyleń. Stan sprawności ogólnej chorej (PS, *performance status*) oceniono według kryteriów *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) jako 1.

Dnia 21.09.2009 wykonano oligobiopsję guza piersi. W ocenie histopatologicznej stwierdzono: *Carcinoma ductale infiltrans* NOS B-R-Elston 7 punktów, G2 — proces nacieka naskórek i wytwarza tam owrzodzenie. W badaniu immunohistochemicznym: ER (receptor estrogenowy) — 95% (+2), PgR (receptor progesteronowy) — 10% (+2), HER2 (+2). Metodą hybrydyzacji fluorescencyjnej (FISH, *fluorescent in situ hybridisation*) stwierdzono amplifikację genu *HER2*.

W rentgenogramie klatki piersiowej opisano obecność cieni krągłych w obu polach płucnych. Wielogniskowy rozsiew do płuc potwierdzono w tomografii komputerowej (TK). W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej (22.09.2009) nie wykazano istotnych zmian. Stężenie Ca 15.3 przed leczeniem wynosiło 331,3 j./ml. Stopień zaawansowania klinicznego oceniono jako cT4BN0M1.

Dnia 02.10.2009 chora rozpoczęła paliatywną chemioterapię wg schematu FAC (doksorubicyna — 50 mg/m², 5-fluorouracyl 500 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²) podawanego w cyklach co 3 tygodnie. Ze względu na uzyskaną regresję zmian w płucach i guza pierwotnego, odpowiedź biochemiczną i dobrą tole-

rancję chemioterapii chora kontynuowała leczenie do wyczerpania kumulacyjnej dawki życiowej dokсорubicyny (450 mg/m²). Ocena odpowiedzi po 8 cyklach według FAC potwierdziła częściową odpowiedź w płucach utrzymującą się od 5. cyklu leczenia oraz znaczną regresję zmiany miejscowej. W badaniu klinicznym nie stwierdzono guza w piersi prawej, pozostał płaski naciek wielkości 10 × 5 cm z nieznacznie sączącym owrzodzeniem w części centralnej.

Ze względu na amplifikację genu *HER2* i brak przeciwwskazań [frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) — 65%; w badaniach laboratoryjnych bez odchylenia od normy, PS (ECOG) — 1] dnia 25.05.2010 chora rozpoczęła leczenie paklitakselem (w dawce 175 mg/m²) w skojarzeniu z trastuzumabem (w dawkach: 8 mg/kg — dawka nasycająca i 6 mg/kg — kolejne dawki) w rytmie co 3 tygodnie. Po 4. cyklu leczenia paklitakselem z trastuzumabem chora zgłosiła objawy polineuropatii obwodowej, której nasilenie oceniono początkowo jako I stopień (wg CTC AE v.3.0, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), a po kolejnych 3 cyklach objawy nasiliły się do II stopnia. Wobec stabilizacji potwierdzonej w badaniu klinicznym i TK klatki piersiowej oraz toksyczności związanej z podawaniem paklitakselu, po 7. cyklu zakończono leczenie paklitakselem. Ponieważ u chorej rozpoznano raka piersi o typie luminalnym B z nadmierną ekspresją *HER2*, kontynuowano leczenie trastuzumabem, kojarząc lek ukierunkowany molekularnie z hormonoterapią — letrozolem (w dawce 2,5 mg/d.). Chora nie zgłaszała żadnych działań niepożądanych leczenia.

W kolejnych badaniach radiologicznych i w badaniu przedmiotowym po 9. i 12. cyklu wykazano stabilizację zmian przerzutowych w płucach, oraz stanu miejscowego. Po 15. cyklu leczenia, w kwietniu 2011 roku, doszło do progresji choroby w postaci powiększenia o około 50% zmian przerzutowych w obu polach płucnych oraz zwiększenia owrzodzenia w piersi. Ponadto w dole pachowym prawym pojawiły się 2 guzki wypełnione treścią ropną. Stan chorej nadal spełniał kryteria I stopnia według ECOG; w badaniu echokardiograficznym serca potwierdzono prawidłową LVEF (57%), a wyniki badań laboratoryjnych mieściły się w granicach normy.

Zakończono podawanie trastuzumabu z letrozolem i dnia 06.04.2011 rozpoczęto leczenie 3. linii kolejnym lekiem antagonizującym *HER2* — lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, w dawkach: lapatynib 1250 mg i kapecytabina 2000 mg/m² p.c./d., podawane w 2 dawkach podzielonych.

W 5. dniu pierwszego cyklu chora zgłosiła wystąpienie około 3–4 luźnych stolców na dobę (biegunka w I stopniu wg CTC AE). Zalecono stosowanie loperamidu w dawce: 2 tabletki po pierwszym luźnym stolcu, a po każdym kolejnym — 1 tabletka. Ponadto, chorą

poinformowano o konieczności zmiany diety — wyłączenia nabiału oraz produktów zawierających błonnik, zwiększonej podaży płynów, spożywania mniejszych porcji pokarmu, zachowując krótsze przerwy między posiłkami. Po wprowadzeniu modyfikacji sposobu odżywiania i stosowaniu loperamidu (2–3 tabletki/d.) liczba luźnych stolców zmniejszyła się do 2–3 na dobę.

Od początku leczenia obserwowano poprawę kliniczną w postaci wygojenia owrzodzenia i zmniejszenia wielkości guzków satelitarnych oraz normalizację stężenia Ca 15.3. W badaniu TK klatki piersiowej wykonanym po 3. cyklu potwierdzono także częściową regresję zmian w płucach.

W 15. tygodniu terapii wystąpił zespół „ręka–stopa” w I stopniu CTC AE, w postaci pęknięcia skóry w obrębie palców stóp i rąk. Zalecono stosowanie środków natłuszczających. W kolejnych ocenach odpowiedzi po 6, 9 i 12 cyklach leczenia stwierdzono dalszą odpowiedź miejscową oraz stabilizację zmian przerzutowych w płucach. Nie obserwowano toksyczności wątrobowej ani powikłań kardiologicznych. Objawy ze strony przewodu pokarmowego się nie nasilały.

Po 11. cyklu leczenia pojawiła się zmiana ropna w okolicy okołopaznokciowej kciuka lewego. Miejscowo zastosowano maść z antybiotykiem. Ze względu na nieogojące się zapalenie okołopaznokciowe kciuka i nasilenie objawów zespołu „ręka–stopa” do II stopnia według CTC AE, podanie 13. cyklu leczenia odroczone o 13 dni. W tym czasie nasilenie toksyczności skórnych znacznie się zmniejszyło, a biegunki — ustąpiły.

Dnia 27.12.2011 rozpoczęto 13. cykl leczenia lapatynibem z kapecytabiną, zmniejszając dawkę kapecytabiny do 75% dawki należnej i pozostawiając niezmienną dawkę lapatynibu.

Podsumowanie

Podczas leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną biegunka występuje u około 2/3 chorych, przy czym w większości przypadków ma niewielkie nasilenie (I lub II stopień według CTCAE v.3.0) [3, 4]. W analizie 2093 chorych leczonych lapatynibem stwierdzono, że w 40% przypadków objawy biegunki występowały w ciągu pierwszych 6 dni cyklu, a ich czas trwania wynosił średnio 7–9 dni [5].

Wczesne rozpoznanie i leczenie oraz modyfikacja dawkowania lapatynibu pozwala uniknąć poważnych powikłań [5]. Szczególną uwagę należy zwrócić na odpowiednie odżywianie. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) określiło standardy diety u chorych z biegunką indukowaną leczeniem przeciwnowotworowym [6]. Zalecane jest zaprzestanie spożywania produktów zawierających lakto-

zę i błonnik, podaż większej ilości płynów 8–10 szklanek, częste przyjmowanie niewielkich posiłków [6].

U przedstawionej chorej opanowanie biegunki było możliwe przy wdrożeniu modyfikacji diety i zastosowaniu niewielkich ilości leków zapierających. Utrzymująca się biegunka nie powodowała konieczności odrażania leczenia ani zmniejszenia dawek leków przeciwnowotworowych. Podobnie jak większość chorych, opisana pacjentka preferowała leczenie doustne. Występujące działania niepożądane nie wpływają na funkcjonowanie chorej, a ich nasilenie jest przez nią określane jako niewielkie i możliwe do zaakceptowania.

Piśmiennictwo

1. Viele C.S. Overview of chemotherapy-induced diarrhea. *Semin. Oncol. Nurs.* 2003; 19 (4 supl. 3): 2–5.
2. Arnold R.J., Gabrail N., Raut M., Kim R., Sung J.C., Zhou Y. Clinical implications of chemotherapy-induced diarrhea in patients with cancer. *J. Support. Oncol.* 2005; 3: 227–232.
3. 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.
4. 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.
5. Crown J.P., Burris H.A., Boyle F. i wsp. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 112: 317–325.
6. Benson A.B., Ajani J.A., Catalano R.B. Recommended guidelines for treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2918–2926.