

Lapatinib – Kapesitabin Tedavisi Sırasında Kranial Radyoterapi ile İndüklenen Cilt Toksisitesi: Bir Olgu Sunumu

Skin Toxicity caused by Cranial Radiotherapy in Lapatinib - Capecitabine Treatment: A Case Report

Emine Bihter Eniseler¹, Ferhat Ekinci², Atike Pınar Erdoğan², Ahmet Dirican², Gamze Göksel²

ÖZET

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser dahil olmak üzere birçok farklı kanser türünde aşırı ekspresyona sahiptir. Meme kanserinde hastaların %15-20'sinde insan büyüme faktörü reseptörü -2 (HER-2) aşırı ekspresyonu olup hastalık progresyon riskinde artış ve genel sağ kalım süresinde azalma ile ilişkilidir. Lapatinib, HER-2 ve EGFR'nin ikisini de inhibe eden ilk tirozin kinaz inhibitörüdür. Anti - EGFR ajanlar; cilt, tırnak, saç ve göz toksisiteleri ile ilişkilendirilmektedir. Dermatolojik toksisiteler tedavinin kesilmesine neden olabilmekte ve hastanın yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Bu yazıda metastatik meme kanseri nedeniyle lapatinib ve kapesitabin kullanılmakta olan tüm beyin radyoterapisi sonrası, sadece yüz bölgesine lokalize fotosensitivite reaksiyonu gözlenen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Lapatinib; meme kanseri, cilt toksisitesi

ABSTRACT

Epidermal growth factor receptor (EGFR) is over - expressed in many different types of cancer, including lung cancer, breast cancer, colorectal cancer (1). Human growth factor receptor -2 (HER-2) overexpression in 15-20% of patients with breast cancer is associated with an increased risk of disease progression and overall survival. Lapatinib is the first tyrosine kinase inhibitor to inhibit both HER-2 and EGFR (2). Anti - EGFR therapy is associated with skin, nail, hair and eye toxicities. Dermatological toxicities can cause discontinuation of treatment and affect the patient's quality of life. In this article, a case of metastatic breast cancer, using lapatinib and capecitabine, and a case with localized photosensitivity reaction only to the facial area, after all brain radiotherapy is presented.

Key words: Lapatinib; breast cancer; skin toxicity

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Manisa

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD, Manisa

Giriş

Küçük moleküller, özellikle tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), günümüzde çeşitli malignitelerde hedefe yönelik tedavi ajanları olarak kullanılmaktadır. Lapatinib ditosilat (GW 572016), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 1'e (EGFR / HER1) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'ye (HER2 / ErbB2) tirozin kinaz fosforilasyonu ve aktivasyonunu inhibe ederek tersine etki eden bir tirozin kinaz inhibitördür (1,2,3). Lapatinib, kapesitabin ile kombinasyon halinde Erb - B2 aşırı eksprese eden metastatik meme kanserinin tedavisi için onaylanmıştır (4). Lapatinib, EGFR eksprese eden hücreleri radyasyona duyarlı hale getirmektedir (5). Bununla birlikte, ciltteki EGFR'nin ekspresyonu nedeniyle sıklıkla cilt toksisitesine neden olur (5,6). Birkaç faz III çalışmasında cilt toksisitesinin oluşumu ile anti-tümör aktivitesi arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Tipik olarak bildirilen dermatolojik yan etkiler arasında akneiform döküntü, folikülit, kseroz, kaşıntı, fissürler, eritem, paronişi, hipertrikoz ve hiperpigmentasyon bulunur. Bu olgu raporunda lapatinib ve kapesitabin ile tüm beyin radyoterapisi sonrası yüz bölgesine lokalize cilt toksisitesi gelişen metastatik meme kanseri tanılı bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

48 yaşında kadın hasta, Nisan 2017'de kendi kendine meme muayenesi sırasında ele gelen kitle nedeniyle genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Mayıs 2017'de yapılan meme manyetik rezonans görüntüleme (MR); sol meme saat 12 düzeyinde 26x23 mm boyutunda BRADS 5 özellikte ana kitle ve kitle komşuluğunda multipl satelit lezyonlar saptandı. Sol aksillar bölgede 8 mm çapında yuvarlak patolojik özellikte lenf nodunda kortikal kalınlaşma ve sol subklavyen, interpektoral alanda patolojik lenf nodları eşlik etmekteydi. Sol memede izlenen ana kitlenin tru-cut biyopsi materyali; invaziv duktal karsinom ile uyumlu olup immünohistokimyasal boyanma; östrojen reseptörü (ER) (-), progesteron reseptörü (PR) (-), c-erb-B2: (3+), Ki-67 proliferasyon indeksi %2 saptandı. Lokal ileri evre meme kanseri olarak değerlendirilip neoadjuvan kemoterapi (KT) planlandı. Haziran 2017 tarihli pozitron emisyon tomografisinde (PET/BT); sol meme üst orta kadranda malign natürlü lezyon, sol aksillada lenf nodu metastazları, sağ meme üst dış kadranda hafif hipermetabolik lezyon ile uyumlu saptandı.

Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. 4 kür adriamisin (60 mg/m²) ve siklofosamid (600mg/m²) sonrasında 12 kür haftalık paklitaksel (80 mg/m²) ve trastuzumab (4mg/kg) tedavisi neoadjuvan uygulandı.

14.12.17 tarihinde sol modifiye radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Patolojik incelemede kesitlerde KT bağlı regresif fibrotik değişiklikler izlenmiş olup invaziv tümöre ait bir bulgu gözlenmedi. Bulgular kemoterapiye tam yanıt olarak değerlendirildi. Aksiller disseksiyon materyalindeki 10 lenf düğümünde metastaz saptanmadı.

Adjuvan radyoterapi (RT) uygulandı ve Transtuzumab (6 mg/kg) bir yıla tamamlanacak şekilde verildi. Batın ve toraks görüntülemeleri normal olan hasta takibe alındı. İzlemin 13. ayında hastada konuşma güçlüğü, bilinçte dalgalanma olması üzerine çekilen beyin BT'de; sol frontal bölgede 22x29x26 cm boyutlarında santral nekroz alanı içeren kitle ile uyumlu lezyon görüldü. Lezyon öncelikle metastaz ile uyumlu düşünüldü. Nöroşirurji tarafından Eylül 2019'da sol frontal bölgedeki kitleye yönelik eksiyonel biyopsi yapıldı. Yaygın nekroz ile seyreden neoplastik hücreler; ER (-), PR (-), Cerb-B2 (+3), Ki-67 %50 saptandı. Bulgular meme karsinomunun beyin metastazı olarak değerlendirildi.

Kranial RT ve eş zamanlı lapatinib ve kapesitabin (1250 mg/m²) kombinasyonu başlandı. Tedavinin 14. gününde güneş gören yüz bölgesinde eritemli püstüller lezyonlar izlendi (Şekil 1). El, ayak ya da vücudun diğer bölgelerinde benzer döküntülerin olmaması radyoterapi ile alevlenen lokal bir fotosensitivite reaksiyonu olduğunu destekledi. Lezyonların oküler bölgeye yakın olması ve mukoza tutulumunun da eşlik etmesi nedeniyle lapatinib – kapesitabin tedavisine ara verildi. Dermatoloji uzmanının önerisi ile antihistaminik ve topikal steroid tedavisi başlandı. Lapatinib – kapesitabin tedavisinin kesilmesinden sonraki dört hafta içinde lezyonlarda azalma gözlemlendi.



Şekil 1. EGFR inhibitörü ilişkili dermatolojik toksisite-akneiform rash

Tartışma

EGFR inhibitörleri, cilt döküntüsü, paronişi, kserozis, pruritus, ürtiker, cildin süperenfeksiyonu, trikomegali, hirsütizm gibi dermatolojik toksisiteler ile ilişkilidir

(6). EGFR inhibitörleriyle ilişkili cilt döküntüsü, diğer dermatolojik toksisitelere göre daha sık görülür. Doz bağımlıdır ve şiddetli derecede olabilir. Esas olarak yüz, kafatası, boyun, üst göğüs ve sırt bölgelerini etkiler. EGFR inhibitörüne bağlı deri döküntüsü aslında akneden farklı bir papülopüstüler döküntüdür, ancak sıklıkla lezyonların enflamatuvar foliküler görünümünden dolayı akneiform döküntü olarak adlandırılır (7).

Cilt döküntüleri tipik olarak EGFR tedavisinin başlamasından sonraki 8 ile 10 gün içinde başlar, yaklaşık 2 hafta içinde pik yapar ve genellikle tedavinin kesilmesinden sonraki 8 hafta içinde azalır. Telenjektazi, eritem ve hiperpigmentasyon gibi post-inflamatuvar yan etkiler EGFR inhibitör tedavisinin başlamasından 5 ile 9 hafta sonra ortaya çıkma eğilimindedir.

EGFR inhibitörünün neden olduğu deri toksisitesinin hem oluşumu hem de ciddiyeti, anti-tümoral aktivite ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (8,9).

Diğer TKI ajanlarla karşılaştırıldığında lapatinibin daha az döküntüye neden olduğu gösterilmiştir. Bir ikili EGFR (HER1) / HER2 inhibitörü olan Lapatinibin, epidermiste artmış pAKT ekspresyonuna ve azalmış p27 ekspresyonuna neden olduğu ve sadece EGFR inhibitörü ajanlara kıyasla daha az keratinosit apoptozisine yol açtığı gösterilmiştir (10).

Lapatinib ile ilişkili cilt döküntüleri genellikle grade 1 - 2 iken nadiren grade 3 - 4 toksisite izlenmektedir. Bununla birlikte, cilt döküntüleri genellikle yüzde değil, üst gövde de görülmektedir.

Ultraviyole (UV) ışınların, EGFR ekspresyonunu ve ciltteki aktivasyonunu indükleyerek rash oluşumunu tetiklediği görülmektedir; bu nedenle EGFR inhibitörleri ile tedavi edilen hastalara güneş koruyucu krem önerilmelidir (11). Cilt döküntülerinin tedavisinde Erb-B1'i hedefleyen ajanlar tercih edilmelidir. Çoğu hasta,

tedaviye ara verdikten veya tedavi sonlandırıldıktan sonra iyileşir. Klindamisin fosfat jel, enflamatuvar püstüler lezyonlar için önerilir. %1 klindamisin ve % 5 benzoil peroksit jel kombinasyonu da etkili olabilir. Tetrasiklin (günde dört kez 250 mg) veya minosiklin (günde iki kez 100 mg) dahil oral antibiyotikler de kullanılabilir (12). Topikal retinoidler genellikle tavsiye edilmez. Deri tutulumu sık veya uzun süren hastalar dermatoloğa yönlendirilmelidir.

Meme kanserinde lapatinib kombinasyon tedavisi ile yapılan Faz III çalışmalarında cilt toksisitesinin sıklığı ve ilişkisi incelenmiştir (Tablo 1). Bizim olgu sunumumuzda, Lapatinib ve kapesitabin ile tüm beyin radyoterapi tedavisi sırasında gelişen cilt toksisitesinin önemi vurgulanmaktadır.

Sonuç

Lapatinib, meme kanseri tedavisi için aktif ve iyi tolere edilen oral bir ikili tirozin kinaz inhibitörüdür (2,3). En sık bildirilen advers olaylar döküntü, ishal, bulantı ve halsizliktir. Lapatinib ile ilişkili cilt döküntüleri genellikle grade 1 - 2 iken nadiren grade 3 - 4 toksite izlenir. EGFR inhibitörünün neden olduğu cilt toksisitesinin yeterli şekilde yönetilmesi hem hastanın yaşam kalitesi hem de kanser tedavisinin etkinliği açısından oldukça önem taşımaktadır. Dermatolojik toksiteleri önlemek veya etkili bir şekilde yönetmek için dermatolojik profilaksi veya dermatoloji hizmetlerinin tedavinin başlangıcından itibaren dahil edilmesi hastanın risk durumuna göre değerlendirilmelidir (11,12). UV ışınlarına yönelik koruyucu önlemler hakkında hastalar eğitilirken, tedavi sürecinde gündeme gelebilecek radyoterapinin de bizim olgumuzda olduğu gibi fotosensitiviteyi artırarak şiddetli cilt reaksiyonuna yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Tablo 1 • Lapatinib kombinasyon tedavili Faz III çalışmalarında cilt toksisitesinin sıklığı ^(13,14,15).

Çalışma	Tedavi Kolu	n	Herhangi bir toksisite	p - değeri	Grade 3 veya daha yüksek toksisite
Johnston ve diğ. ⁽¹³⁾	Letrozol ve lapatinib	654	%13	<0.05	0
Di Leo ve diğ. ⁽¹⁴⁾	Letrozol ve plasebo	293	%43		%1
	Paklitaksel ve lapatinib	286	%21	<0.01	0
Geyer ve diğ. ⁽¹⁵⁾	Paklitaksel ve plasebo	164	%27		%1
	Kapesitabin ve lapatinib	152	%15	0.01	%1

Kaynaklar

1. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *NatRevCancer* 2005;5:341-54. doi:10.1038/nrc1609.
2. Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin Ther*. 2008;30(8):1426-47.
3. Xia W, Mullin RJ, Keith BR, Liu LH, Ma H, Rusnak DW, Owens G, Alligood KJ, Spector NL (2002) Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and down stream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene* 21:6255–6263. doi: 10.1038/sj.onc.1205794
4. Cameron, David, et al. "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 research and treatment* 112.3 (2008): 533-543.
5. Zhou H, Kim Y-S, Peletier A, McCall W, Earp HS, Sartor CI (2004) Effects of the EGFR/HER2 kinase inhibitor GW572016 on EGFR- and HER2-over expressing breast cancer cellline proliferation, radiosensitization, and resistance. *Int J RadiatOncolBiolPhys*58:344–352. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.046.
6. Galimont-Collen AF, Vos LE, Lavrijsen AP, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007;43(5): 845–851.
7. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0. Available from: (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). Accessed March 16, 2009.
8. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:657.
9. Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer* 2013; 132:236.
10. Rodeck U, Jost M, Kari C, et al. EGF-R dependent regulation of keratinocyte survival. *J Cell Sci*. 1997;110:113–21.
11. El-Abaseri TB, Putta S, Hansen LA. Ultraviolet irradiation induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia through the activation of the epidermal growth factor receptor. *Carcinogenesis* 2006;27:225–231.
12. Alexandrescu DT, Vaillant JG, Dasanu CA. Effect of treatment with a colloidal oatmeal lotion on the acneform eruption induced by epidermal growth factor receptor and multiple tyrosine-kinase inhibitors. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:71-74.
13. Johnston S, Pippin Jr J, Pivrot X, et al. 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(33):5538–46.
14. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5544–52.
15. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2- positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733–43.