

ALEKSANDRA ŁACKO, RAFAŁ MATKOWSKI, IWONA GISTEREK, JACEK DRYL

## Molecularly Targeted Therapy Side Effects

### Działania niepożądane molekularnego leczenia celowanego

Katedra Onkologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

Leki o molekularnym mechanizmie działania stały się częścią codziennej praktyki onkologicznej. Ponieważ większość preparatów stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią, chorzy są narażeni również na niepożądane objawy indukowane cytostatykami. Utrudnia to ocenę związku powikłań z działaniem preparatów stosowanych w leczeniu celowanym. Celem pracy była charakterystyka działań niepożądanych molekularnego leczenia celowanego na podstawie przeglądu piśmiennictwa uzyskanego po przeszukaniu bazy PubMed National Library of Medicine. Leczenie tymi preparatami jest dość dobrze tolerowane. Swoiste dla nich toksyczności są uważane za mniej nasilone i lepiej tolerowane niż indukowane przez standardową chemioterapię. Większość powikłań jest odwracalna i poddaje się leczeniu objawowemu. Poważne toksyczności są rzadkie. Odpowiedni dobór chorych i monitorowanie leczenia znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia niebezpiecznych dla życia powikłań. Nadal bardzo niewiele wiemy o odległych powikłaniach leczenia molekularnego. Jest to wynikiem braku danych z długotrwałej obserwacji. Dalsze badania kliniczne oraz doświadczenia porejestracyjne dotyczące stosowania leków celowanych pomogą określić grupę chorych, u których ryzyko wystąpienia objawów ubocznych jest duże oraz ustalić optymalne leczenie powikłań (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 4, 723–731*).

**Słowa kluczowe:** molekularne leczenie celowane, leki przeciwnowotworowe, objawy niepożądane.

#### Abstract

Molecularly targeted therapy became a standard in cancer treatment. Most of these drugs are used together with chemotherapy so patients are simultaneously subjected to side effects of both treatments. The authors evaluated safety and toxicity of molecularly targeted therapy basing on systematic review of the published pivotal studies reporting toxic effects of molecularly targeted therapy. Search of available literature was performed in PubMed National Library of Medicine database. Molecularly targeted therapy is generally well tolerated. Specific side effects associated with the treatment are found as mild and better tolerated when compared with toxic effects induced by conventional chemotherapy. Common side effects are reversible and manageable with symptomatic treatment. Serious side effects are rare. Patients selection and proper monitoring significantly decreases the risk of life threatening adverse events. Data concerning late side effects are still unavailable because of short follow up of molecularly targeted therapy. Further studies and postmarketing experience may be helpful in identifying subgroup of patients with high risk of toxicity and in defining optimal treatment (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 4, 723–731*).

**Key words:** molecularly targeted therapy, antineoplastic agents, toxicity.

W ciągu ostatniej dekady postęp w onkologii zawdzięczamy w dużej mierze sukcesom molekularnego leczenia celowanego (*molecularly targeted therapy*). Leki tej grupy nie powstałyby bez odkryć naukowych wyjaśniających molekularną patogenezę chorób nowotworowych. Badania w dziedzinach nauk podstawowych zidentyfikowały wiele „celów molekularnych”, odgrywających kluczową rolę w przebiegu onkogenezy. Kolejnym krokiem do zastosowania swoistego lecze-

nia nowotworów były badania przedkliniczne nad substancjami o różnym mechanizmie działania, zdolnymi do zablokowania określonych etapów procesu onkogenezy.

Pierwszym zarejestrowanym preparatem należącym do tej grupy leków, który dokonał przełomu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej był imatynib – drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych. Na podstawie wyników badań przedklinicznych grupa badawcza Nicholasa Ly-

dona wybrała ten preparat spośród różnych testowanych preparatów o podobnym mechanizmie działania do dalszych badań. W doświadczeniach przedklinicznych prowadzonych w latach 90. XX wieku wykazano, że imatynib jest skutecznym i selektywnym inhibitorem kinaz tyrozynowych ABL, receptora dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor receptor* – PDGFR) oraz KIT [1]. Jako że białko BCR-ABL, produkt translokacji (9;22), występuje u 95% chorych na CML (*chronic myeloid leukemia*), a zaburzenie to jest podstawowym „zdarzeniem molekularnym” w patogenezie nowotworu, imatynib okazał się związkiem o dużej swoistości prowadzącym do apoptozy. Ma ponadto dużą dostępność po podaniu doustnym. Już we wczesnych badaniach wykazano, że skuteczność leczenia tym preparatem przewyższa skuteczność terapii standardowymi schematami z udziałem interferonu [2–5]. Wyniki badania III fazy prowadzonego wśród nowo zdiagnozowanych chorych w fazie przewlekłej choroby, porównującego leczenie imatynibem z „optymalnym” skojarzeniem interferonu alfa (IFN- $\alpha$ ) z cytarabiną, wykazały znacząco większy odsetek odpowiedzi hematologicznych (97% vs. 56%,  $P < 0,001$ ) oraz dużych i całkowitych odpowiedzi cytogenetycznych (85% i 74% vs. 22% i 8%,  $P < 0,001$ ) w ramieniu eksperymentalnym z imatynibem w porównaniu ze standardowym leczeniem [6]. Kolejnym wskazaniem do stosowania imatynibu stały się nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor* – GIST). Większość guzów tej grupy wykazuje ekspresję białka KIT, celu molekularnego dla imatynibu. Nowotwory typu GIST były bardzo atrakcyjnym celem badań również z tego powodu, że nie istnieje żadne inne skuteczne leczenie choroby w stadium nieoperacyjnym. W badaniach klinicznych potwierdzono aktywność przeciwnowotworową imatynibu u chorych z zaawansowaną postacią GIST, przy czym uzyskany odsetek odpowiedzi obiektywnych mieścił się w granicach 53–65%, a ponadto u 19–36% uzyskiwano stabilizację choroby [7, 8].

Kolejnym preparatem o molekularnym mechanizmie działania ocenianym w badaniach klinicznych był trastuzumab. Jest to przeciwciało monoklonalne selektywnie przyłączające się do zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER-2 należącego do rodziny receptorów dla ludzkich naskórkowych czynników wzrostu. Jego nadekspresję stwierdza się w około 15–20% raków piersi i związana jest ze złym rokowaniem oraz skróconym czasem przeżycia ogólnego [9]. Badania z udziałem trastuzumabu w leczeniu raka piersi w stadium uogólnienia u chorych z guzami wykazującymi nadekspresję receptora HER-2, dowiodły

jego skuteczność zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cytostatykami [10–12]. Stwierdzenie korzyści w zakresie czasu przeżycia ogólnego (25,1 vs. 20,3 miesiący,  $P = 0,008$ ) u chorych leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią było podstawą rejestracji leku ze wskazaniem do leczenia skojarzonego z chemioterapią chorych na raka piersi w stadium uogólnienia z guzami HER-2 dodatnimi. Przesłankami do prowadzenia badań, które ostatecznie potwierdziły wartość leczenia skojarzonego były wyniki doświadczeń przedklinicznych, w których wykazano synergizm między trastuzumabem a wieloma cytostatykami – najsilniejszy z winorelbiną, docetaksemem, cyklofosfamidem, cisplatyną i karboplatiną [13]. Obecnie w czterech dużych badaniach randomizowanych ocenia się skuteczność i bezpieczeństwo dodania trastuzumabu do schematów leczenia uzupełniającego. Wstępne wyniki trzech z tych badań okazały się bardzo zachęcające i wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie częstości nawrotów choroby u chorych otrzymujących trastuzumab po zakończeniu uzupełniającej chemioterapii i znaczące zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu raka piersi [14, 15].

Duże zainteresowanie budziły badania nad preparatami, których celem molekularnym był receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (*epithelial growth factor receptor* – EGFR). Ekspresję lub nadekspresję tego receptora, która wiąże się z bardziej agresywnym fenotypem guzów, ich chemioopornością oraz złym rokowaniem stwierdzono w wielu nowotworach, w tym w niedrobnokomórkowym raku płuca (n.d.r.p.). Gefitynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozyny związanej z EGFR. W rezultacie jego działania następuje zahamowanie przekazu sygnału mitogenowego, które powoduje zahamowanie wzrostu guza. Skuteczność leczenia gefitynibem w monoterapii w postaci odsetka odpowiedzi 14% oraz 40% chorych z poprawą objawową została wykazana w badaniach II fazy u chorych na n.d.r.p. opornych na leczenie cytostatykami [16, 17]. Badania natomiast, w których gefitynib stosowano w skojarzeniu z cytostatykami zakończyły się niepowodzeniem [18, 19]. W badaniu III fazy prowadzonym wśród chorych na zaawansowanego n.d.r.p. po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej lub drugiej linii z erlotynibem w monoterapii, w porównaniu do placebo wykazano korzyści z leczenia erlotynibem. Dotyczyły one zarówno odsetka odpowiedzi (8,9% vs. 1%), jak i czasu przeżycia wolnego od progresji (2,2 miesiący vs. 1,8 miesiący,  $P < 0,001$ ) oraz czasu przeżycia ogólnego (6,7 miesiący vs. 4,7 miesiący,  $P < 0,001$ ) [20]. Inhibitorem EGFR o odmiennym mechanizmie działania jest cetuksymab. Jest to pierwsze chimeryczne mysio-ludzkie przeciw-

ciało monoklonalne oceniane w badaniach klinicznych. Wyniki badania z udziałem cetuksymabu w skojarzeniu z irynotekaniem u chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia wykazały, że dodanie inhibitora receptora EGF jest w stanie zmniejszyć oporność na cytostatyki. Na tej podstawie zarejestrowano lek [21]. Obecnie przedmiotem oceny jest działanie cetuksymabu w leczeniu innych nowotworów, na przykład płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi, raka nosogardła, n.d.r.p., a także ocenia się wartość cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią.

W czerwcu 2004 r. ukazała się pełna publikacja wyników badania Hurwitza et al. oceniającego skuteczność skojarzenia chemioterapii z udziałem irynotekanu, fluorouracylu i folinianu wapnia (IFL) z przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyń (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) bewacyzumabem, w porównaniu do samej chemioterapii. W tym badaniu stwierdzono znaczące statystycznie wydłużenie czasu przeżycia ogólnego chorych na raka jelita grubego z przerzutami do narządów odległych (15,6 vs. 20,3 miesiące;  $P < 0,001$ ) w ramieniu z bewacyzumabem. Było to pierwsze badanie kliniczne III fazy, w którym udało się dowieść wydłużenie czasu przeżycia chorych przy zastosowaniu preparatu o działaniu antyangiogennym [22].

Chociaż w żadnym z cytowanych wyżej badań nie uzyskano „przełomu” porównywalnego do efektu imatynibu, nowe metody leczenia przyniosły niewątpliwie korzyści w postaci wydłużenia czasu przeżycia ogólnego chorym na raka jelita grubego w stadium uogólnienia (bewacyzumab i cetuksymab), chłoniaki niezłośliwe (rituksymab), rozlanego raka piersi (trastuzumab) i n.d.r.p. (gefitynib, erlotynib) po wyczerpaniu możliwości konwencjonalnej chemioterapii. Leki te znalazły swoje miejsce w standardach leczenia. Obiecującymi preparatami tej grupy leków są inhibitory transferazy farnesylowej, inhibitory metalloproteiny, szlaku mTOR i wiele innych. Trwają intensywne badania nad ich wykorzystaniem w leczeniu nowotworów. Ramy tego opracowania nie pozwalają na ich szczegółowe omówienie.

## Problemy związane z leczeniem celowanym

Leczenie molekularne kryje wiele pułapek. Z wyjątkiem leczenia imatynibem chorych na przewlekłą białaczkę szpikową we wczesnych stadiach choroby, którego wyniki w postaci niezwykle wysokiego odsetka remisji hematologicznych i cytogenetycznych są imponujące, w przypadku

większości preparatów tylko stosunkowo niewielka grupa chorych odnosi korzyści z terapii. Co więcej, wciąż nie potrafimy określić dokładnych kryteriów przynależności do tej grupy. Warto również zauważyć, że jedynie imatynib i drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozyny oraz kosztem niższej skuteczności trastuzumab są stosowane w monoterapii. Leczenie innymi preparatami tej grupy przynosi korzyści kliniczne, jeśli jest kojarzone z konwencjonalną chemioterapią, a ich zakres jest niewielki. Przyczyną tego zjawiska jest prawdopodobnie mnogość nieprawidłowości molekularnych w patogenezie większości nowotworów. Jako że podstawowym warunkiem sukcesu leczenia jest zdefiniowanie swoistych celów molekularnych, trwają intensywne badania nad ich identyfikacją. Takie techniki, jak: badania mikromacierzy, proteomika, mają na celu precyzyjne określenie tych zdarzeń molekularnych, których eliminacja przy udziale obecnie dostępnych i w przyszłości uzyskanych związków może spowodować regresję choroby.

Kolejnym problemem związanym z nowymi metodami leczenia onkologicznego są działania niepożądane. Określenie „leczenie celowane” oznacza, że jest bardzo swoiste. W założeniu ma ono trafiać w odpowiedni cel – swoisty dla komórek nowotworu – nie uszkadzając tkanek prawidłowych. Chociaż preparaty o działaniu molekularnym nie dają toksyczności charakterystycznych dla cytostatyków i ograniczających ich stosowanie i choć podkreśla się ich zasadniczo dobrą tolerancję – są przyczyną innych niepożądanych objawów, także zagrażających życiu. Ponieważ większość preparatów stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią, chorzy są narażeni również na objawy niepożądane indukowane cytostatykami. Utrudnia to ocenę związku powikłań z działaniem preparatów stosowanych w leczeniu celowanym. Wciąż bardzo niewiele wiadomo o odległych powikłaniach leczenia molekularnego, ponieważ brakuje danych z długotrwałej obserwacji. Okazało się, że mechanizmy działania tych preparatów nie są tak proste, jak początkowo sądzono: szlaki molekularne okazały się bardzo skomplikowane, interakcje między nimi złożone, a wiele z „celów molekularnych” występuje także w prawidłowych tkankach.

## Niepożądane działania związane z leczeniem imatynibem

Imatynib jest lekiem dobrze tolerowanym. Do zasadniczych toksyczności niehematologicznych z nim związanym należą: nudności, skurcze mię-

śniowe, obrzęki (szczególnie okołogałkowe), biegunka, bóle stawów, zespół zmęczenia, wysypka. Toksyczności hematologiczne są najczęściej słabo nasilone i odpowiadają działaniu terapeutycznemu. Stąd nie jest konieczne przerywanie leczenia przy liczbie leukocytów powyżej  $1000/\text{mm}^3$ , a płytek  $50\,000/\text{mm}^3$ . Nadir leukopenii występuje w pierwszym lub drugim tygodniu terapii [3–6]. O korzystnym profilu toksyczności świadczą obserwowane w badaniach klinicznych małe odsetki chorych (1–3%), u których przerwano leczenie z powodu nietolerancji preparatu [6]. Obserwacje te jednak dotyczą chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, w których imatynib stosowano w dawce 300–400 mg na dobę. W badaniach oceniających działanie imatynibu u chorych z rozpoznaniem GIST stosowano dawki dobowe 400–1000 mg i u 5 na 8 chorych stwierdzono, że w rezultacie podawania imatynibu w dawce 500 mg dwa razy dziennie wystąpiły toksyczności ograniczające dawkę (głównie nudności i wymioty) [23].

## Kardiotoksyczność leczenia trastuzumabem

Podczas pierwszych dużych badań klinicznych z udziałem trastuzumabu prowadzonych wśród chorych na raka piersi w stadium uogólnienia, poza wyższym odsetkiem odpowiedzi (50% vs. 32%) oraz znamienym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia (25,1 vs. 20,3 miesiące,  $p = 0,046$ ), wystąpiły nieoczekiwane zdarzenia niepożądane w postaci zaburzeń funkcji skurczowej lewej komory oraz, w niewielkiej grupie chorych, niewydolności krążenia [12]. Zarówno częstość, jak i nasilenie tych powikłań były znacząco większe w podgrupie leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na antracyklinach (doksorubicyna i cyklofosfamid-AC). Działanie kardiotoksyczne antracyklin, grupy cytostatyków szeroko stosowanych w onkologii przez ostatnie 40 lat, jego patomechanizm, skutki i metody zapobiegania są dość dobrze poznane. Chociaż obraz kliniczny zaburzeń funkcji serca związanych z działaniem trastuzumabu przypomina powikłania wywołane leczeniem antracyklinami, istnieją między nimi istotne różnice. Dla przykładu, kardiotoksyczność leczenia antracyklinami ma charakter kumulacyjny, podczas gdy kardiomiopatie indukowane trastuzumabem nie są zależne od sumarycznej dawki preparatu [24]. Chociaż patomechanizm powikłań nie jest w pełni zrozumiany, wydaje się odmienny od występującego w przypadku kardiomiopatii poantracyklinowej. Wśród hipotez bierze się pod uwagę: potencjalne interakcje trastuzumabu i doksorubicyny, działanie ni-

szczęce komórki mięśnia sercowego wywołane przez mechanizmy immunologiczne, zaburzenia przekazu sygnału z udziałem receptora HER-2, koniecznego do zachowania prawidłowej czynności skurczowej komórek mięśnia sercowego oraz pośrednie (pozasercowe) skutki działania trastuzumabu. HER-2 prawdopodobnie pełni istotną rolę w procesach życiowych miocytów (determinując ich przeżycie), stąd może dojść do ich zaburzeń podczas leczenia trastuzumabem. Tezę tą potwierdzają obserwacje dotyczące roli HER-2 w płodowym rozwoju serca. W badaniach prowadzonych w modelu zwierzęcym, u myszy z delecją genu *HER-2*, stwierdzano cechy kliniczne kardiomiopatii rozstrzeniowej (powiększenie obu komór, przerost serca, upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego i zmniejszenie grubości ścian serca) [25]. Kardiomiocyty izolowane od tych myszy okazały się bardziej wrażliwe na indukowane przez antracykliny letalne uszkodzenie komórki. Prawdopodobnie przekaz sygnału za pośrednictwem HER-2 jest niezbędny do zapobiegania kardiomiopatii rozstrzeniowej. Obserwacje te wskazują na to, że zaburzenia funkcji serca związane z działaniem trastuzumabu nie mają tła immunologicznego, nie są konsekwencją procesów zachodzących poza sercem oraz wynikiem wyłącznie modyfikacji procesów uszkodzenia komórek mięśnia sercowego przez antracykliny, zablokowanie HER-2 jednak podwyższa wrażliwość komórek mięśnia sercowego na toksyczność antracyklin. Obecnie brakuje dodatkowych, wiarygodnych danych dotyczących zmian strukturalnych mięśnia sercowego u chorych na niewydolność krążenia po leczeniu trastuzumabem. W niewielkim badaniu Ewera et al. w preparatach biopsyjnych nie stwierdzono zmian morfologicznych przypominających stwierdzane po leczeniu antracyklinami [26]. Na podstawie tych danych uważa się, że kardiotoksyczność leczenia trastuzumabem jest odmienna od indukowanej antracyklinami.

Retrospektywna analiza zdarzeń kardiologicznych związanych z leczeniem trastuzumabem pochodzi z siedmiu badań II i III fazy. Przeprowadziła ją niezależna grupa badaczy: Cardiac Review and Evaluation Committee [27]. W analizie stwierdzono, że częstość powikłań kardiologicznych w stopniu IV według klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*) wynosiła: 2% u chorych leczonych trastuzumabem w pierwszej linii, 4% u chorych leczonych trastuzumabem z powodu oporności na dotychczasowe leczenie, 2% u chorych leczonych jednocześnie paklitaksem i trastuzumabem (w porównaniu do 1% w grupie otrzymujących sam paklitaksel) oraz 16% u chorych otrzymujących chemioterapię według programu AC w skojarzeniu z trastuzumabem (w porównaniu

do 4% w grupie otrzymujących samą chemioterapię AC). Największy odsetek powikłań występował zatem u chorych leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z antracyklinami. U większości chorych (83 w grupie 110 chorych – 75,5%), u których wystąpiły zaburzenia kardiologiczne, pojawiły się także objawy niewydolności krążenia. U 79% tych chorych objawy podmiotowe i przedmiotowe ustąpiły po standardowym leczeniu. Analiza potencjalnych czynników ryzyka kardiotoxyczności po leczeniu trastuzumabem doprowadziła do określenia następujących niezależnych czynników, których obecność zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń kardiologicznych: nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, przebyta radioterapia oraz otrzymana średnia kumulacyjna dawka doksorubicyny > 400 mg/m<sup>2</sup> [27].

Kardiotoxyczność związana z leczeniem trastuzumabem znacząco wpłynęła na projektowanie i przebieg badań klinicznych z udziałem tego preparatu. Kryteria włączenia ograniczają rekrutację chorych do kobiet z wywiadem nieobciążonym chorobami krążenia, prawidłową funkcją skurczową lewej komory oraz małą dawką kumulacyjną antracyklin w dotychczasowym leczeniu. W randomizowanych badaniach nad wykorzystaniem trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym prowadzi się systematyczne analizy okresowe w czasie trwania badania (*interim analysis*), których zasadniczym celem jest ocena bezpieczeństwa leczenia. W każdym badaniu działa niezależny komitet monitorowania bezpieczeństwa. U wszystkich leczonych chorych ponadto prowadzi się staranne monitorowanie funkcji mięśnia sercowego i w przypadku wystąpienia niewydolności krążenia kończy się leczenie trastuzumabem, a u chorych z okresowym obniżeniem LVEF (*left ventricular ejection fraction* – frakcja skurczowa lewej komory) – okresowo wstrzymuje [24].

## Toksyczność leczenia preparatami anti-EGFR

Gefitynib – drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR, stał się przedmiotem największej liczby badań, dzięki temu jego profil toksyczności jest najlepiej poznany. Pierwsze i największe badania z udziałem tego preparatu będące następnie podstawą jego rejestracji dotyczą niedrobnokomórkowego raka płuca.

W badaniach I fazy toksycznością ograniczającą dawkę okazała się biegunka występująca podczas podawania preparatu w dawkach 700 mg i 1000 mg/dzień. W badaniach II fazy obserwowano biegunkę u 40–57% chorych leczonych gefitynibem w dawce dobowej 250 mg. U większości

chorych (76%) powikłanie to występowało już podczas pierwszego cyklu leczenia, a leczeniem z wyboru był loperamid [16, 17, 28].

Często obserwowano reakcje skórne w postaci grudkowej wysypki, suchości skóry, świądu, bruzd i łamliwości paznokci, pęknięcia skóry na dłoniach i stopach. Działania te określa się jako charakterystyczne dla grupy leków, których molekularnym celem działania jest EGFR, w tym erlotynibu i cetuksymabu [25]. Wykwity skórne mają postać grudek zapalnych, najczęściej występujących na skórze twarzy, klatki piersiowej oraz pleców. Umieszczenie tych zmian odpowiada obszarom skóry z dużą liczbą gruczołów łojowych i przypomina trądzik młodzieńczy. Histologicznie jednak różni się od wykwitów trądzikowych brakiem zaskórników. W badaniach II fazy prowadzonych w USA stwierdzono zmiany skórne u 62% chorych leczonych gefitynibem. Toksyczności te oceniano jako słabo nasilone, częściowo ustępowały podczas leczenia lub po przerwie w leczeniu. U większości (82%) chorych obserwowano ich obecność już podczas pierwszego cyklu terapii [17].

Nietypowym powikłaniem leczenia okazały się toksyczności dotyczące narządu wzroku, obserwowane głównie u chorych długotrwale przyjmujących gefitynib, w postaci: nadmiernego wzrostu rzęs, oraz wzrostu rzęs w kierunku gałki ocznej (*trichiasis*). W badaniach II fazy obserwowano toksyczności oczne u 21% chorych, w tym zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, suchość gałki ocznej, zaczerwienienie oczu oraz uszkodzenia rogówki [16].

Poważnym powikłaniem leczenia gefitynibem jest śródmiąższowe zapalenie płuc, opisywane również w badaniach z udziałem innych inhibitorów kinazy tyrozyny, w tym imatynibu, a będące rzadkim, ale znanym, powikłaniem leczenia cytostatykami. Częstość śródmiąższowego zapalenia płuc indukowanego działaniem gefitynibu jest niewielka, od 0,3% przypadków obserwowanych w największej grupie (23 000) chorych leczonych w ramach programu rozszerzonego dostępu preparatu w USA, do 2% przypadków stwierdzonych w Japonii, już po rejestracji gefitynibu [16, 17, 28, 29]. U większości chorych objawy występują podczas pierwszego miesiąca leczenia. Wydaje się, że czynnikami ryzyka jest przebyta radioterapia klatki piersiowej oraz upośledzony stan sprawności. Stwierdzono związek między umieralnością z powodu tego powikłania a idiopatycznym zwłóknieniem płuc.

Rzadko występującym, odwracalnym powikłaniem, które nie wymaga leczenia jest bezobjawowy wzrost transaminaz [17].

Do najczęściej występujących działań niepożądanych erlotynibu należą biegunki oraz wysypka skórna. Wykwity skórne są związane z działa-

niem wszystkich preparatów, dla których celem molekularnym jest EGFR (przykładowo cetuksymabu, panitumomabu) [20, 30]. Różnice w częstości wysypki oraz jej nasileniu prawdopodobnie wynikają ze sposobu dawkowania oraz ekspozycji na lek. Stąd u chorych leczonych erlotynibem, w porównaniu do otrzymujących gefitynib, skutkiem utrzymywania się większych stężeń preparatu w surowicy, reakcje skórne występują częściej (67–79% vs. 45–62%). Podobna obserwacja dotyczy działania cetuksymabu i panitumomabu. U 86 i 100% chorych otrzymujących odpowiednio: cetuksymab i panitumomab w badaniach klinicznych obserwowano wysypkę skórą [30].

## **Działania niepożądane związane z leczeniem bewacyzumabem**

W badaniach fazy I i II stwierdzono, że możliwymi działaniami niepożądanymi związanymi z działaniem bewacyzumabu są: krwawienia, powikłania zakrzepowe, białkomocz oraz nadciśnienie. W największym badaniu oceniającym bewacyzumab stosowano go w skojarzeniu z irynotekaniem, fluorouracylem oraz folinianem wapnia w porównaniu do samej chemioterapii z udziałem tych cytostatyków. Częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. w ramieniu eksperymentalnym była o 10% większa w porównaniu do ramienia kontrolnego [21]. Odpowiadała za to większa częstość nadciśnienia w stopniu 3. Chorzy z nadciśnieniem w tym stopniu nasilenia wymagali leczenia, przy czym po podaniu standardowych leków (inhibitory konwertazy angiotensyny oraz leki blokujące kanał wapniowy) uzyskiwano poprawę. Nie obserwowano przełomów nadciśnieniowych oraz zgonów z powodu wystąpienia tego powikłania; u żadnego chorego nie przerwano leczenia bewacyzumabem z tego powodu. U sześciu chorych (1,5%) leczonych w ramieniu eksperymentalnym wystąpiła perforacja przewodu pokarmowego, a jeden z nich zmarł (trzech kontynuowało leczenie niepowikłane kolejnymi działaniami niepożądanymi). Częstość innych zdarzeń niepożądanych, w tym białkomoczu, była podobna w obu ramionach badania. Zbliżona była również częstość hospitalizacji w rezultacie wystąpienia zdarzeń niepożądanych, odsetek chorych, którzy przerwali leczenie w ramach badania oraz odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Krwawienia pozostają potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem. Dlatego jest wskazany staranny dobór chorych do leczenia bewacyzumabem, z uwzględnieniem czynników ryzyka krwawienia (przykła-

dowo: krwioplucie, choroba wrzodowa, zabiegi chirurgiczne bezpośrednio poprzedzające leczenie itp.).

## **Działania niepożądane jako czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie**

Charakterystyczną grupą objawów niepożądanych związanych z działaniem preparatów skierowanych przeciw EGFR są zmiany skórne oraz biegunka. W badaniach z udziałem gefitynibu, erlotynibu i cetuksymabu zaobserwowano, że u chorych, u których występują te powikłania, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia czasu przeżycia jest większe. Sugerowano nawet celowość zwiększenia dawki inhibitorów EGFR u wszystkich chorych, do dawki wywołującej wymienione toksyczności. Nie wydaje się, aby strategia taka była słuszna. Wiadomo natomiast, że zwiększenie dawki gefitynibu powoduje znaczący wzrost wszystkich toksyczności, wzrost częstości toksyczności w stopniu 3. i 4. oraz podwyższa odsetek chorych, którzy wymagają zmniejszenia dawki, a także odsetek chorych, którzy muszą przerwać leczenie [16, 17]. We wszystkich badaniach większość chorych, u których wystąpiły toksyczności, nie odpowiedziała na leczenie gefitynibem, a długotrwałe odpowiedzi obserwowano również u chorych, u których nie stwierdzano biegunki i wysypki. Stąd nie zaleca się zwiększania dawek gefitynibu ponad zalecane 250 mg/dobę [28]. Prowadzone badania oceniające związek między wystąpieniem wysypki skórnej a czasem przeżycia oraz odpowiedzią na leczenie erlotynibem (wśród chorych na płaskonabłonkowe nowotwory głowy i szyi, n.d.r.p. oraz raka jajnika) wykazały taką korelację. Co więcej, w analizie z sumowanych danych z tych badań wykazano statystycznie znamienne korelację między nasileniem wysypki skórnej a czasem przeżycia chorych [30]. Podobnie stwierdzono związek między wskaźnikami przeżycia, a u chorych na raka jelita grubego leczonych cetuksymabem [30]. Z uwagi na brak innych wskaźników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie, jest to znacząca obserwacja.

## **Postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności leczenia**

Doświadczenia w leczeniu działań niepożądanych leczenia preparatami stosowanymi w lecze-

niu celowanym pochodzą niemal wyłącznie z badań klinicznych. W przypadku istotnych klinicznie zdarzeń, takich jak objawy zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory wywołanych leczeniem trastuzumabem, zaleca się przerwanie podawania preparatu oraz typowe leczenie objawowe z udziałem leków moczopędnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny, glikozydów i innych leków o działaniu inotropowym [24]. Formalnie nie oceniano wpływu kontynuacji leczenia trastuzumabem oraz jego przerwania. Ostatnio Tripathy et al. opublikowali bardziej szczegółowe dane dotyczące zaburzeń funkcji serca u chorych leczonych trastuzumabem w ramach badań klinicznych, w tym także chorych, którzy nadal otrzymywali trastuzumab po wystąpieniu niewydolności serca. U 75% chorych z niewydolnością krążenia nastąpiła poprawa po leczeniu. Trzydzieści trzy chore kontynuowały leczenie trastuzumabem po wystąpieniu kardiotoxyczności, u 21 (67%) z nich nie stwierdzono dalszego pogorszenia funkcji mięśnia sercowego [31].

Potencjalnie zagrażającą życiu toksycznością związaną z działaniem gefitynibu jest śródmiąższowe zapalenie płuc, które u około 30–50% chorych kończy się zgonem. Typowe leczenie polega na podawaniu kortykosteroidów, antybiotyków, leków rozszerzających oskrzela oraz stosowaniu tlenoterapii. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa ponownego stosowania gefitynibu po przerwaniu jego podawania w razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc [28].

W przypadku wystąpienia częstych objawów ubocznych, takich jak zmiany skórne, zaleca się stosowanie leczenia objawowego w postaci maści z antybiotykami, antybiotyków doustnie (tetracyklina, monocyklina), preparatów nawilżających skórę. Okazało się ono skuteczne, chociaż zmiany skórne nie ustępowały całkowicie przy kontynuacji leczenia gefitynibem. W przypadku zaburzeń dotyczących narządu wzroku jest wskazane systematyczne podcinanie rzęs, usuwanie rzęs rosnących w kierunku gałki ocznej oraz stosowanie kropli do oczu, zastępujących łzy [28].

Większość protokołów badań zakłada, że w przypadku wystąpienia toksyczności leczenia jest dopuszczalne okresowe przerwanie podawa-

nia badanych preparatów, a w razie kolejnego wystąpienia działań niepożądanych – zmniejszenie dawki leków. Toksyczności leczenia preparatami o działaniu molekularnym rzadko wymagają zmniejszenia intensywności dawki.

Pomimo zmniejszenia początkowego entuzjazmu związanego z leczeniem ukierunkowanym na cele molekularne, stało się ono częścią codziennej praktyki onkologicznej. Leczenie preparatami stosowanymi w leczeniu celowanym jest dość dobrze tolerowane. W porównaniu do indukowanych chemioterapią działań niepożądanych w postaci wymiotów, neutropenii, neuropatii i alopecji, swoiste dla leków o mechanizmie molekularnym toksyczności postrzega się jako mniej nasilone i lepiej tolerowane. Co ważne, złagodzenie większości z nich jest możliwe przy zastosowaniu prostego leczenia objawowego. Poważne działania niepożądane leczenia natomiast są dość rzadkie. Dla przykładu: śródmiąższowe zapalenie płuc w rezultacie leczenia gefitynibem występuje rzadziej niż indukowane cytostatykami stosowanymi rutynowo w leczeniu n.d.r.p. W badaniach klinicznych częstość tego powikłania (1%) była tylko nieznacznie większa niż w ramieniu placebo [18, 19]. W przypadku leczenia trastuzumabem, z wyjątkiem kojarzenia preparatu z antracyklinami, częstość kardiotoxyczności jest stosunkowo niewielka, a odpowiedni dobór chorych i monitorowanie leczenia znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i ich przetrwałych skutków. Podobne zalecenia dotyczą profilaktyki krwawień związanych z działaniem bewacyzumabu, którego stosowanie jest przeciwwskazane przy współistnieniu patologii zwiększających ryzyko powikłań krwotocznych.

Dalsze badania oraz doświadczenia porejestacyjne dotyczące stosowania leków celowanych pomogą określić grupę chorych, u których ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest duże oraz ustalić optymalne leczenie powikłań. Ponieważ preparaty o działaniu molekularnym pozostają nową klasą leków przeciwnowotworowych, zaleca się staranne monitorowanie chorych pod kątem wystąpienia charakterystycznych dla nich toksyczności i możliwie wczesne rozpoczęcie leczenia objawowego.

## Piśmiennictwo

- [1] **Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, Zimmermann J, Lydon NB:** Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. *Nature Med* 1996, 2, 561–566.
- [2] **Druker BJ, Talpaz M, Resta D, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL:** Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001, 344, 1031–1037.
- [3] **Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, Niederwieser D, Resta D, Capdeville R, Zoellner U, Talpaz M, Druker B, Goldman J, O'Brien SG, Russell N, Fischer T, Ott-**

- mann O, Cony-Makhoul P, Facon T, Stone R, Miller C, Tallman M, Brown R, Schuster M, Loughran T, Gratwohl A, Mandelli F, Saglio G, Lazzarino M, Russo D, Baccarani M, Morra E; **International STI571 CML Study Group**: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002, 346, 645–652.
- [4] Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, Schiffer CA, Fischer T, Deininger MW, Lennard AL, Hochhaus A, Ottmann OG, Gratwohl A, Baccarani M, Stone R, Tura S, Mahon FX, Fernandes-Reese S, Gathmann I, Capdeville R, Kantarjian HM, Sawyers CL: Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myelogenous leukemia: results from a phase 2 study. *Blood* 2002, 99, 1928–1937.
- [5] Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, Schiffer CA, Talpaz M, Guilhot F, Deininger MW, Fischer T, O'Brien SG, Stone RM, Gambacorti-Passerini CB, Russell NH, Reiffers JJ, Shea TC, Chapuis B, Coutre S, Tura S, Morra E, Larson RA, Saven A, Peschel C, Gratwohl A, Mandelli F, Ben-Am M, Gathmann I, Capdeville R, Paquette RL, Druker BJ: Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results from a phase II study. *Blood* 2002, 99, 3530–3539.
- [6] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ; **IRIS Investigators**: Imatinib compared with interferon alfa and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2003, 348, 994–1004.
- [7] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD, Joensuu H: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002, 347, 472–652.
- [8] van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Sciort R, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielsen OS; **European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group**: Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001, 358, 1421–1323.
- [9] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A: Studies of HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989, 244, 707–712.
- [10] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon DJ: Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999, 17, 2639–2648.
- [11] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M: Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20, 719–726.
- [12] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L: Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001, 344, 783–792.
- [13] Hamilton A, Hortobagyi G: Progress in the treatment of breast cancer within last 5 years. *J Clin Oncol* 2005, 23, 1760–1775.
- [14] Piccard-Gebhard MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al.: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353, 1659–1672.
- [15] Romond EH, Perez EA, Bryant J et al.: Trastuzumab plus chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353, 1673–1684.
- [16] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J: Multi-institutional randomized phase II study of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21, 2237–2246.
- [17] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003, 290, 2149–2158.
- [18] Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, Von Pawel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A, Johnson DH: Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004, 22, 777–784.
- [19] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A, Johnson DH: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004, 22, 785–794.
- [20] Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T et al.: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353, 123–132.



- [21] **Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E:** Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004, 351, 337–345.
- [22] **Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F:** Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004, 350, 2335–2342.
- [23] **Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC:** Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004, 22, 3813–3825.
- [24] **Perez E, Rodeheffer R:** Clinical Cardiac Tolerability of Trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004, 22, 322–329.
- [25] **Crone SA, Zhao YY, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y, Peterson KL, Chen J, Kahn R, Condorelli G, Ross J Jr, Chien KR, Lee KF:** ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002, 8, 459–465.
- [26] **Ewer MS, Vooletich M, Valero V:** Trastuzumab (herceptin) cardiotoxicity: Clinical course and cardiac biopsy correlations. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21, 123a (abstract 489).
- [27] **Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D:** Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002, 20, 1215–1221.
- [28] **Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, Ben-Porat L, Sachs DL, Heelan RT, Miller VA:** Practical management of patients with non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005, 23, 165–174.
- [29] **Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R:** FDA drug approval summary: gefitinib (ZD 1839) (Iressa) tablets. *Oncologist* 2003, 8, 303–306.
- [30] **Perez Soler R, Saltz L:** Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: Is there a silver lining? *J Clin Oncol* 2005, 23, 5235–5246.
- [31] **Tripathy D, Seidman A, Hudis C:** Effect on cardiac dysfunction on treatment outcome in Herceptin pivotal trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001, 69, 75 (abstract 525).

### Adres do korespondencji:

Aleksandra Łacko  
Katedra Onkologii AM  
Plac Hirszfelda 12  
53-413 Wrocław  
Poland  
Tel./fax: +48 71 361 91 11, 368 93 63  
e-mail: olalacko@wp.pl, rem@onet.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 17.11.2005 r.  
Po recenzji: 10.02.2006 r.  
Zaakceptowano do druku: 10.02.2006 r.

Received: 17.11.2005  
Revised: 10.02.2006  
Accepted: 10.02.2006