

Aleksandra Łacko

Katedra Onkologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Powikłania żołądkowo-jelitowe i wątrobowe związane z leczeniem lapatynibem

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. E: E1–E5

STRESZCZENIE

Lapatynib jest doustnym niskocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozyny (TKI) receptora HER2 (ErbB2) oraz receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu 1 (HER1, ErbB1, EGFR). W badaniach klinicznych II i III fazy wykazano jego skuteczność w leczeniu rozlanego lub zaawansowanego miejscowo raka piersi, ograniczoną wyłącznie do guzów HER2-dodatnich. W obecnie prowadzonym badaniu klinicznym oceniany jest wpływ leczenia uzupełniającego lapatynibem w skojarzeniu z chemioterapią $\pm$ trastuzumabem u chorych na wczesnego raka piersi. Leczenie lapatynibem wiąże się z ryzykiem wystąpienia specyficznych dla tej grupy leków działań niepożądanych, wśród których najczęstszym jest biegunka i toksyczności skórne. Ich występowanie może ograniczać możliwość prowadzenia przewlekłego leczenia. Powikłania wątrobowe są rzadkie, ale w niektórych przypadkach mogą zagrażać życiu. Celem tej pracy jest przedstawienie patomechanizmu, częstości występowania oraz postępowania u chorych z powikłaniami ze strony układu pokarmowego leczonych lapatynibem.

Słowa kluczowe: toksyczność, powikłania żołądkowo-jelitowe, powikłania wątrobowe, lapatynib

Wstęp

Biegunki są jednym z najczęstszych powikłań u chorych na nowotwory. Mogą być skutkiem zarówno choroby, jak i leczenia przeciwnowotworowego. Upośledzają jakość życia chorych, są przyczyną zmniejszenia intensywności dawki, a w konsekwencji skuteczności leczenia. W ich przebiegu może dojść do powikłań wtórnych, do których należy: odwodnienie, zaburzenia wodno-elektrolitowe i równowagi kwasowo-zasadowej, zakażenia bakteryjne i grzybicze, upośledzenie odżywienia i wyniszczenie. Jatrogenne biegunki są działaniem niepożądanym radioterapii (jamy brzusznej, miednicy) oraz leczenia systemowego. Największe ryzyko biegunek wiąże się ze stosowaniem fluorouracylu, irynotekanu, kapecytabiny i antracyklin, a także leków antagonizujących receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epithelial growth factor receptor*) [1].

Ta grupa leków wywołuje biegunki niezależnie od mechanizmu działania i nowotworu. U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca otrzymujących

niskocząsteczkowe inhibitory kinaz częstość biegunek we wszystkich stopniach wynosi około 50% (6% i 1% w stopniu 3. i 4., odpowiednio dla erlotynibu i gefitynibu), przy czym tylko w 1–2% przypadków są przyczyną przerwania leczenia [2, 3]. Podobnie, stosowanie monoklonalnych przeciwciał anti-EGFR u chorych na raka jelita grubego wiąże się z występowaniem biegunek. Częstość ich występowania u chorych leczonych cetuksymabem w monoterapii wynosi 25% (2% w stopniu 3. i 4.), a w skojarzeniu z chemioterapią 72% [4, 5].

Lapatynib jest doustnym niskocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozyny (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) receptora HER2 (ErbB2) oraz receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu 1 (HER1, ErbB1) stosowanym w leczeniu HER2-dodatniego, zaawansowanego raka piersi. Mechanizm działania leków anti-EGFR, w przeciwieństwie do leków cytotoksycznych uszkadzających większość komórek replikujących, polega na hamowaniu szlaków sygnałowych związanych z receptorem. Szlaki te odpowiadają za proliferację i przeżycie komórek. Jednak specyficzność leków antagonizujących EGFR

jest ograniczona przez fizjologiczną aktywność receptora w niemal wszystkich komórkach organizmu, zwłaszcza pochodzenia nabłonkowego (skóra, wątroba, przewód pokarmowy). Działania niepożądane leczenia anty-EGFR są konsekwencją jednoczesnego hamowania szlaków sygnałowych w tkance guza i tkankach zdrowych.

Już we wczesnych badaniach klinicznych stwierdzono, że biegunki stanowią najczęstsze powikłanie leczenia lapatynibem. Występują u około 50% chorych i stanowią 10% poważnych powikłań leczenia [6–9]. Wprowadzenie do praktyki zasad tzw. postępowania proaktywnego oraz staranne monitorowanie działań niepożądanych leczenia, pozwalające na wczesną interwencję przy pierwszych objawach biegunki, zmniejszyło częstość występowania poważnych biegunk i związanych z nimi powikłań wtórnych.

Sygnały dotyczące związku lapatynibu z zaburzeniami funkcji wątroby pojawiły się dopiero w późniejszych etapach badań i to powikłanie jest słabiej poznane. Obserwowano zwiększenie aktywności transaminaz i hiperbilirubinemię [6, 7]. W większości przypadków powikłania miały charakter łagodny (stopień 1. i 2.). Tylko u < 2% chorych stwierdzono wzrost aktywności transaminaz w stopniu 3. i 4., a u 0,3% hiperbilirubinemię z cechami uszkodzenia wątroby [10].

Patomechanizm

W analizach farmakokinetycznych przeprowadzonych w badaniach I fazy, oceniających lapatynib w leczeniu jednolekowym i w skojarzeniu z cytostatykami, potwierdzono związek pomiędzy częstością biegunk a dawką lapatynibu [11]. Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy występowaniem biegunki a stężeniem lapatynibu w surowicy, co świadczy o tym, że biegunki są skutkiem miejscowego działania leku na nabłonek jelita.

Większą toksyczność leczenia skojarzonego tłumaczy się w pierwszej kolejności działaniem cytotoksycznym leków przeciwnowotworowych uszkadzających szybko dzielące się komórki nabłonka jelit. Interakcje farmakokinetyczne stwierdzono w odniesieniu do lapatynibu z paklitaksem (podawanego co 3 tygodnie). Poła pod krzywą (AUC, *area under the curve*) dla obu leków zwiększyły się o ponad 20% [11, 12]. Podobnie, w badaniu I fazy z lapatynibem w skojarzeniu z irynotekaniem, fluorouracyłem i folinianem wapniowym stężenie aktywnego metabolitu irynotekanu (SN-38) zwiększyło się o 50%, co wymagało zmniejszenia dawek zarówno lapatynibu, jak i irynotekanu [13]. Prawdopodobną przyczyną interakcji farmakokinetycznych jest konkurencyjny metabolizm tych leków przez układ cytochromu P450 (CYP)3A4 [14]. Nie potwierdzono interakcji pomiędzy innymi lekami cytotoksycznymi (docetaksel i kapecytabina) oraz letrozolem a lapatynibem.

Mechanizm toksyczności wątrobowych nie został w pełni poznany. Leki indukują różne postacie uszkodzenia wątroby. Na podstawie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz stosunku AlAT do aktywności fosfatazy alkalicznej (FA) wyróżnia się trzy postacie polekowego uszkodzenia wątroby: wątrobowokomórkową, cholestatyczną oraz mieszaną. U chorych leczonych lapatynibem najczęściej obserwuje się postać wątrobowokomórkową [aktywność AlAT przekracza 2-krotnie górną granicę normy (GGN) lub stosunek AlAT do FA jest co najmniej równy 5] lub mieszaną (stosunek AlAT do FA mieści się pomiędzy 2 a 5 lub FA i AlAT jednocześnie przekraczają $2 \times$ GGN) [15].

Najbardziej niepokojącym sygnałem u chorych z powikłaniami wątrobowymi jest stwierdzenie jednoczesnego zwiększenia aktywności AlAT ($\geq 3 \times$ GGN) oraz stężenia całkowitej bilirubiny ($\geq 2 \times$ GGN), przy braku objawów cholestazy (FA < $2 \times$ GGN), co może świadczyć o rozległym uszkodzeniu hepatocytów i upośledzeniu funkcji metabolicznych wątroby (reguła Hy's, *Hy's law*). W tej grupie ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby, jej niewydolności i zgonu jest duże (10–50%) [16].

U chorych leczonych lapatynibem potwierdzono silną korelację pomiędzy czterema specyficznymi polimorfizmami ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*): HLA-DQA1*02:01, DRB1*07:01 i DQB1*02:02 oraz polimorfizmem pojedynczego nukleotydu — TNXB (rs12153855) a częstością powikłań wątrobowych [17]. Do polekowego uszkodzenia wątroby dochodzi na skutek bezpośredniego uszkodzenia komórki wątrobowej, reakcji alergicznej lub drogą idiosynkrazji. Związek pomiędzy HLA a ryzykiem hepatotoksyczności związanej z leczeniem lapatynibem wskazuje na to, że przyczyną uszkodzenia wątroby może być opóźniona reakcja nadwrażliwości. Lek lub jego metabolity, wiążąc się z białkami, tworzą hapteny rozpoznawane przez HLA i indukujące odpowiedź immunologiczną z udziałem limfocytów T. W efekcie dochodzi do uszkodzenia wątroby [18, 19].

Częstość występowania

Częstość i nasilenie biegunk zależą od dawki lapatynibu, leku cytotoksycznego podawanego w skojarzeniu oraz schematu chemioterapii.

W analizie zbiorczej 11 badań klinicznych I, II i III fazy z lapatynibem w leczeniu różnych nowotworów, w których wzięło udział ponad 2 tysiące chorych, stwierdzono, że biegunki występują prawie dwukrotnie częściej u leczonych lapatynibem w porównaniu z grupą kontrolną (55% wobec 24%), przy czym częstość biegunk

u chorych otrzymujących lapatynib w monoterapii jest niewiele mniejsza niż u chorych leczonych skojarzeniem lapatynibu z lekiem cytotoksycznym (51%) [8]. Największe ryzyko powikłań jelitowych związane jest z kojarzeniem lapatynibu z kapecytabiną (65% wobec 40%, odpowiednio dla lapatynibu z kapecytabiną i samej kapecytabiny). Większość biegunk miała niewielkie nasilenie [stopień 1. i 2. wg CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)], biegunki w stopniu 3. i 4. występowały tylko u, odpowiednio, 13% i < 1% chorych. U około połowy chorych objawy jelitowe pojawiały się podczas pierwszych 6 dni leczenia, a mediana czasu ich trwania wynosiła 5 dni. Po leczeniu objawowym obserwowano ustąpienie biegunk w większości (> 90%) przypadków. U 85% chorych nie było potrzeby zmniejszania dawki lapatynibu, ani przerywania leczenia. Tylko w 2% przypadków biegunki były przyczyną zakończenia leczenia lapatynibem.

Najwięcej zastrzeżeń budzi bezpieczeństwo leczenia lapatynibem z taksoidami. W analizie zbiorczej częstość biegunk w tej grupie chorych wynosiła 48%. Jednak w dwóch badaniach I fazy oceniających lapatynib w skojarzeniu z taksoidem — EGF10009 (lapatynib w dawce dobowej 1250–1500 mg z paklitaksellem 135–225 mg/m² co 3 tygodnie lub 80 mg/m² raz w tygodniu) oraz EGF10021 (lapatynib w dawce dobowej 1000–1500 mg z docetaksellem w dawce 50–75 mg/m² co 3 tygodnie) — biegunki (wszystkie stopnie) wystąpiły u odpowiednio 82% i 71% chorych [8]. Przy czym w badaniu EGF10009 częstość biegunk w stopniu > 3. według CTCAE była większa w grupie otrzymującej lapatynib w skojarzeniu z paklitaksellem podawanym w rytmie tygodniowym niż u chorych leczonych paklitaksellem podawanym co 3 tygodnie (odpowiednio: 50% wobec 7%). Podobnie, ze względu na znaczną częstość biegunk w stopniu 3. według CTCAE, nie powiodły się próby podawania lapatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitaksellem (w rytmie 7-dniowym) po chemioterapii dokсорubicyną z cyklofosfamidem w dawkach o podwyższonej intensywności [20]. We wczesnym etapie badania EGF30001 (lapatynib w dawce dobowej 1500 mg z paklitaksellem 175 mg/m² co 3 tygodnie wobec samego paklitakselu) wśród poważnych działań niepożądanych zaobserwowano biegunki, w wyniku których doszło do 3 zgonów [21]. Prawdopodobnie tak znaczna częstość nasilonych biegunk i związanych z nimi powikłań wynikała z braku zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia objawów, profilaktyki i wczesnej interwencji. Wprowadzenie niżej opisanych zasad zapobiegania biegunkom i stosowanie intensywnego leczenia wspomagającego zmniejszyło zarówno częstość, jak i nasilenie powikłań jelitowych.

Grupą ryzyka są osoby starsze i w niższym stopniu sprawności. W populacji chorych na raka piersi w wieku podeszłym (> 70. roku życia) częściej występowała na-

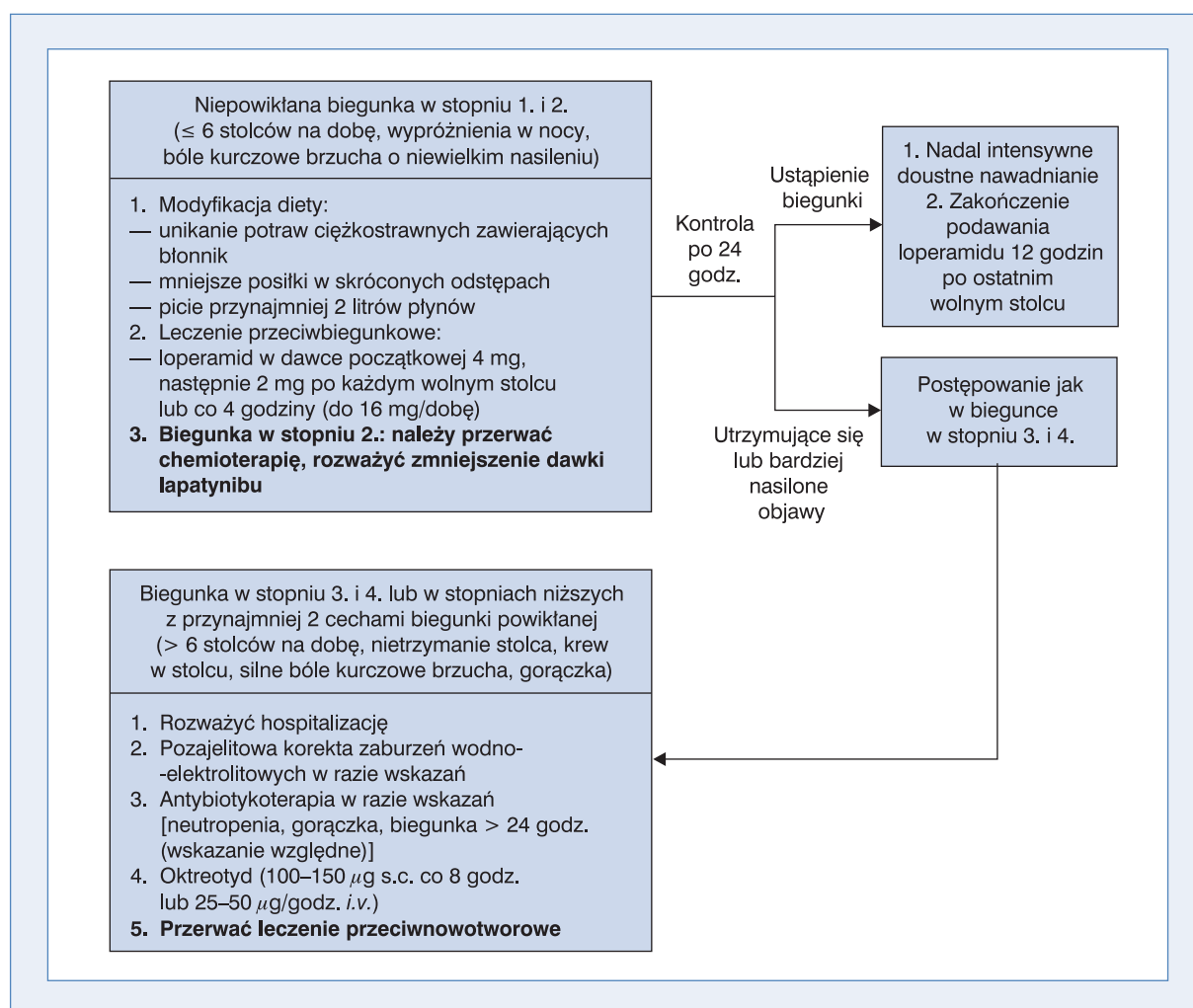
siloną biegunka (w stopniu 3. wg CTCAE (33% wobec 19% odpowiednio u osób starszych i młodszych). U chorych starszych leczonych z powodu innych nowotworów (w tym raka nerki i raka jelita grubego) czas trwania biegunki był znamienne dłuższy niż w populacji młodszej (28 dni wobec 10 dni) [8]. Ta grupa narażona jest także na większe ryzyko powikłań wtórnych i wymaga bardzo starannego monitorowania.

Ze względu na to, że toksyczności wątrobowe są rzadkie, ich związek z leczeniem lapatynibem został ustalony i opisany znacznie później. W analizie 16 badań klinicznych z lapatynibem u chorych na zaawansowane nowotwory (n = 2968) stwierdzono, że częstość poważnych powikłań wątrobowych w postaci wzrostu aktywności transaminaz wynosi 1,5% i 0,07% (odpowiednio w stopniu 3. i 4. wg CTCAE), a hiperbilirubinemii (kryteria *Hy's law*: uszkodzenie wątroby z towarzyszącą żółtaczką) — 0,3%. Największe ryzyko powikłań wątrobowych obserwowano u chorych leczonych lapatynibem w skojarzeniu z letrozolem (11% wszystkie stopnie, 3% w stopniu 3.) [10]. Znamienne mniej toksyczności ze strony wątroby stwierdzono u leczonych lapatynibem w skojarzeniu z chemioterapią (1,6% w stopniu 3.), a także lapatynibem z trastuzumabem lub bewacyzumabem (1,0% i 0,5%, odpowiednio w stopniu 3. i 4.) i lapatynibem w monoterapii (0,9%) [10].

Chociaż powikłania wątrobowe związane z lapatynibem występują rzadko, mogą mieć poważne konsekwencje. U chorych uczestniczących w programie LEAP (*Lapatinib Expanded Access Program*, n = 4283) skumulowana częstość powikłań wątrobowych wynosiła 0,8%. Poważne zdarzenia o tym charakterze obserwowano u 73 chorych (0,4%), u 20 doszło do zgonu, przy czym w 7 przypadkach nie można wykluczyć związku pomiędzy leczeniem lapatynibem a zgonem [9]. Należy jednak zaznaczyć, że ocena związku pomiędzy leczeniem lapatynibem a przyczyną zgonu jest trudna ze względu na znaczną częstość niewydolności wątroby u chorych na zaawansowane nowotwory związaną z obecnością przerzutów, chorobami towarzyszącymi (np. marskością), a także stosowaniem leków cytotoksycznych.

Zapobieganie

Postępowanie proaktywne u chorych leczonych lapatynibem zmniejsza częstość nasilonych biegunk oraz poważnych powikłań wtórnych [8, 22, 23]. Przed leczeniem chore należy poinformować o ryzyku powikłań, konieczności zmiany diety oraz postępowania w razie wystąpienia pierwszych objawów biegunki. Modyfikacja diety polega przede wszystkim na unikaniu pokarmów ciężkostrawnych i pobudzających perystaltykę, produktów zawierających laktozę, o wysokiej osmolarności oraz alkoholu, a także zmianie rytmu posiłków. Zamiast



Rycina 1. Zasady postępowania u chorych z biegunką związaną z leczeniem lapatynibem

3 dużych posiłków zaleca się częste spożywanie małych porcji pokarmu. Chore powinny zostać zaopatrzone w leki przeciwbiegunkowe (loperamid) oraz otrzymać szczegółowe instrukcje dotyczące ich stosowania w razie wystąpienia wolnych stolców. Monitorowanie leczenia ułatwia prowadzenie przez chorych dzienniczka, w którym odnotowywane są objawy (np. rytm wypróżnień, charakter stolca) oraz przyjmowane leki. Należy poinformować chore o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia biegunki [22, 23].

Ze względu na brak innych skutecznych metod zapobiegania powikłaniom wątrobowym pozostaje właściwy dobór chorych do leczenia lapatynibem, wykluczający osoby z poważnymi zaburzeniami funkcji wątroby. Ryzyko uszkodzenia wątroby, choć niewielkie, wymaga stałego monitorowania parametrów laboratoryjnych. Zalecana jest kontrola transaminaz oraz stężenia bilirubiny w odstępach miesięcznych.

Leczenie

Zasady postępowania u chorych z biegunką związaną z leczeniem lapatynibem zostały przedstawione na rycinie 1. U większości chorych leczenie łagodnej biegunki (w stopniu 1. i 2.) jest postępowaniem zachowawczym i nie wymaga hospitalizacji. Wskazana jest zmiana diety według wyżej przedstawionych zasad, picie dużej ilości płynów, aby nie dopuścić do odwodnienia, oraz przyjmowanie leków zapierających. Zalecanym schematem stosowania loperamidu w leczeniu biegunki indukowanej lapatynibem jest dawka początkowa wynosząca 4 mg, a następnie 2 mg co 4 godziny lub po każdym wolnym stolcu, do czasu ustąpienia biegunki (12 godzin po ostatnim wolnym stolcu). Brak odpowiedzi na leczenie loperamidem jest wskazaniem do podania oktreotydu (nie dopuszczonego w Polsce do leczenia biegunek). U chorych z biegunką w stopniu 2. należy przerwać podawanie leków cytotoksycznych i rozważyć zmniejszenie

szenie dawki lapatynibu [22, 23]. W przypadku biegunki powikłanej (w stopniu 3. lub 4., lub z towarzyszącymi objawami w postaci nasilonych kurczowych bólów brzucha, nudności, wymiotów, gorączki, odwodnienia, neutropenii, złego stanu ogólnego), a także jeśli dojdzie do progresji biegunki łagodnej do nasilonej, należy przerwać podawanie lapatynibu. Wskazane jest leczenie w warunkach szpitalnych, w przypadku nieskuteczności loperamidu stosowanie oktreotydu, w razie wskazań także antybiotyków i pozajelitowego uzupełniania niedoborów wodno-elektrolitowych. Ponowne podawanie lapatynibu w zmniejszonych dawkach można rozważyć po ustąpieniu objawów. U niektórych chorych może być konieczne zakończenie leczenia. Stwierdzenie wzrostu aktywności enzymów wątrobowych oraz stężenia bilirubiny świadczące o poważnych zaburzeniach funkcji wątroby jest wskazaniem do przerywania podawania lapatynibu.

Podsumowanie

Pomimo tego, że toksyczności żołądkowo-jelitowe są częstym powikłaniem leczenia lapatynibem, u większości chorych mają niewielkie nasilenie, poddają się leczeniu, rzadko powodują konieczność modyfikacji dawki lub przerwanie leczenia.

Zasadniczą metodą zapobiegania biegunce jest zmiana sposobu odżywiania podczas przyjmowania lapatynibu. Modyfikacja diety oraz wczesne leczenie objawowe znacząco zmniejszają częstość biegunek w stopniu 3. i 4. Leczenie niepowikłanych biegunek w stopniu 1. i 2. wymaga stosowania leków zapierających (loperamidu) i może być prowadzone ambulatoryjnie. Biegunki nasilone (w stopniu 3. i 4.) wymagają leczenia w warunkach szpitalnych według zaleceń dotyczących postępowania w przypadkach powikłanej biegunki jatrogennej.

Ze względu na ryzyko powikłań wątrobowych u chorych leczonych lapatynibem konieczne jest stałe monitorowanie funkcji wątroby podczas terapii. Poważne uszkodzenie wątroby jest przeciwwskazaniem do stosowania lapatynibu.

Piśmiennictwo

- Harandi A., Zaida A., Stocker A.M., Laber D. Clinical efficacy and toxicity of anti-EGFR therapy in common cancers. *J. Oncol.* 2009 (opublikowano w wersji internetowej: ID 567486, doi:10.1155/2009/567486).
- Schutte W., Nagel S., Schaedlich S., Brust D., Blankenburg T. Clinical benefit in NSCLC: advanced-stage patients require symptom-improving palliation. Experiences from the 'Iressa' expanded access program. *Onkologie* 2005; 28: 195–198.
- Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–132.
- Lenz H.J., Van Cutsem E., Khambata-Ford S. i wsp. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4914–4921.
- Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. i wsp. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 663–671.
- 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.
- Schwartzberg L.S., Franco S., Florance A. i wsp. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for her2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2010; 15: 122–129.
- 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.
- Capri G., Chang J., Chen S.C. i wsp. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 474.
- Moy B., Rappold E., Williams L. i wsp. Hepatobiliary abnormalities in patients with metastatic cancer treated with lapatinib. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27, 15S: abstrakt 1043.
- Burris H.A., Hurwitz H.I., Dees E.C. i wsp. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5305–5313.
- Crown J.P., Burris H.A., Jones S. i wsp. Safety and tolerability of lapatinib in combination with taxanes in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl): 34s, abstrakt 1027.
- Midgley R., Flaherty K., Haller D. i wsp. Phase I study of GW572016 (lapatinib), a dual kinase inhibitor, in combination with irinotecan (IR), 5-fluorouracil (FU) and leucovorin (LV). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl 16).
- Mathijssen R.H.J., van Alphen R.J., Verweij J. i wsp. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 2182–2194.
- DeLeve L.D. *Cancer Chemotherapy. W: Kaplowitz N., DeLeve L.D. (red.). Drug induced liver disease. Wyd. 2. Informa Health Care, Nowy Jork* 2007: 632–662.
- Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 79: 521–528.
- Spraggs C., Budde L., Briley L. i wsp. HLA-DQA1*02:01 is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 27: 667–673.
- Andrade R.J., Lucena M.I., Alonso A. i wsp. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology* 2004; 39: 1603–1612.
- Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005; 4: 489–499.
- Dang C., Lin N., Moy B. i wsp. Dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel with trastuzumab and lapatinib in her2/neu-overexpressed/amplified breast cancer is not feasible because of excessive diarrhea. *J. Clin. Oncol.* 2010; 18: 2982–2988.
- Di Leo A., Gomez H.L., Aziz Z. i wsp. 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: 5544–5552.
- Moy B., Goss P.E. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007; 12: 756–765.
- 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.