

Tadeusz Pieńkowski

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

Lapatynib w leczeniu chorych na raka piersi

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. A: A7–A11

STRESZCZENIE

U chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 molekularnie ukierunkowane leczenie pierwszego rzutu polega na stosowaniu schematów zawierających trastuzumab. Lapatynib jest małą cząsteczką o aktywności skierowanej przeciwko kinazie tyrozynowej związanej z receptorem HER1 i HER2. W randomizowanym badaniu III fazy u chorych uprzednio leczonych trastuzumabem wykazano aktywność lapatynibu w połączeniu z kapecytabiną. Zastosowanie tego schematu umożliwiło uzyskanie mediany czasu do progresji wynoszącej 8,4 miesiąca [1]. W grupie kontrolnej podawano jedynie kapecytabinę i mediana czasu do progresji wynosiła 4,4 miesiąca. Wydłużenie czasu do progresji uzyskano bez nasilenia toksyczności i pogorszenia parametrów jakości życia [2].

Słowa kluczowe: rak piersi, nadmierna ekspresja receptora HER2, lapatynib

Postęp nauk podstawowych umożliwił wyodrębnienie u chorych na inwazyjnego raka piersi typów różniących się cechami biologicznymi, przebiegiem klinicznym i podatnością na leczenie. Receptor HER2 należy do rodziny czterech receptorów. Zalicza się do niej: receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (HER1), receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) oraz receptory HER3 i HER4. Składają się one z domeny zewnątrzkomórkowej, części śródściennej i części wewnątrzkomórkowej. Część wewnątrzkomórkowa tych receptorów posiada aktywność kinazy tyrozynowej. Aktywność tę stwierdzono w przypadku receptorów HER1, HER2 i HER4, natomiast nie występuje ona w przypadku receptora HER3. Przyłączenie liganda do zewnątrzkomórkowej części receptora prowadzi do uaktywnienia szlaku przewodnictwa. Receptory mogą się również łączyć w homo- lub heterodimery. Ten rodzaj połączenia jest szczególnie istotny, gdyż rodzaj dimeryzacji wpływa

na wewnątrzkomórkowe procesy [3]. Zaburzenie przekazywania sygnałów związanych z czynnością receptorów HER odgrywa rolę w patogenezie raka piersi. U około 20% chorych na inwazyjnego raka piersi stwierdza się nadmierną ilość receptora HER2. Zahamowanie przewodzenia sygnału związanego z receptorem HER2 ma istotne znaczenie kliniczne. Stwierdzenie w komórkach raka piersi nadmiernej ekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu kodującego białko tego receptora jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Leki hamujące przewodzenie sygnałów związanych z czynnością receptora HER2 wykazują aktywność przeciwnowotworową u chorych na raka, u których stwierdza się nadmierną ekspresję receptora HER2 [4].

Lapatynib jest doustnym lekiem powodującym odwracalne zahamowanie kinazy tyrozynowej związanej z receptorem EGFR (HER1) i HER2. Wrażliwość komórek na lapatynib wiązała się ze stopniem ekspresji

Adres do korespondencji: Tadeusz Pieńkowski

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

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Tel.: +48 (22) 546 25 22, faks: +48 (22) 546 24 86

e-mail: tpienkowski@coi.waw.pl

receptora HER2, a nie zależała od zawartości receptora EGFR. Lek ten nie wykazywał krzyżowej oporności z trastuzumabem. Hamował on wzrost „truncated”, ale czynnych form receptora HER2. Zjawisko to dotyczy również linii komórkowych opornych na trastuzumab. Wykazano, że lapatynib powoduje zahamowanie wzrostu oraz wywołuje apoptozę w różnych liniach komórek nowotworowych. Przeprowadzone badania dotyczyły nowotworów regionu głowy i szyi, raka płuca, piersi i żołądka. W badaniach nad liniami komórkowymi raka piersi wykazano, że lapatynib hamuje proliferację linii komórkowych zawierających nadmierną ilość receptora HER2 [5].

Badania kliniczne nad lekiem rozpoczęto od podawania preparatu zdrowym ochotnikom. Wykazano, że lapatynib wchłania się z przewodu pokarmowego w sposób stały i zależne od dawki maksymalne stężenie leku w surowicy uzyskuje się po 3–4 godzinach. Głównymi toksycznościami leku były biegunka, wysypka, nudności, wymioty, bóle głowy [6]. W innych badaniach pierwszej fazy u chorych na uogólnionego raka piersi uprzednio intensywnie leczonych, u których w komórkach raka wykazano nadmierną ekspresję receptora HER2 i/lub receptora HER1. Wykazano, że lapatynib w dawkach 650–1600 mg dziennie jest lekiem dobrze tolerowanym. Odpowiedzi terapeutyczne obserwowano najczęściej przy podawaniu dawki 1200 mg dziennie. Przeprowadzono kilka nierandomizowanych badań II fazy, w których lapatynib stosowano w monoterapii u uprzednio intensywnie leczonych chorych na uogólnionego raka piersi.

Kolejnym etapem badań nad lapatynibem było przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych III fazy. W jednym z nich porównano skuteczność i toksyczność dwulekowego programu złożonego z lapatynibu i kapecytabiny z monoterapią kapecytabiną [1]. Głównym punktem końcowym tego badania był czas do progresji nowotworu. Rekrutacja chorych rozpoczęła się w marcu 2004 roku. W marcu 2006 roku na podstawie danych pochodzących z etapowej analizy niezależny komitet monitorujący zalecił przerwanie badania przed zakładanym czasem. Przyczyną tej decyzji było osiągnięcie zakładanego celu, czyli wykazanie, że w grupie leczonej eksperymentalnie uzyskano statystycznie znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotu i wydłużenie mediany czasu do progresji. Na podstawie tej analizy chore z grupy kontrolnej mogły rozpocząć leczenie z zastosowaniem lapatynibu. Wyniki tego badania po raz pierwszy opublikowano w grudniu 2006 roku [1]. Wówczas analizę badania przeprowadzono na podstawie rezultatów uzyskanych u 399 pacjentek włączonych do niego do chwili zakończenia rekrutacji. W badaniu leczono łącznie 399 chorych na uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, u których stwierdzono pro-

gresję po uprzednim leczeniu zawierającym antracykliny, taksany i trastuzumab. Lapatynib podawano w dawce 1250 mg/dz. w sposób ciągły, a kapecytabinę w dawce 2000 mg/m²/dz. od dnia 1. do 14. w rytmie co 3 tygodnie. W grupie kontrolnej kapecytabinę stosowano w dawce 2500 mg/m²/dz. od dnia 1. do 14. co 3 tygodnie. Obie grupy były dobrze dobrane pod względem zaawansowania choroby i przebytego leczenia. U 96% chorych w momencie randomizacji rozpoznano przerzuty odległe, u 77% występowały one w narządach mięsnych, jedynie u 4% chorych zaawansowanie oceniono na IIIB lub IIIC. W 95% przypadków dodatnim wynikiem testu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) potwierdzono amplifikację genu HER2. W trakcie poprzedniego leczenia 97% chorych otrzymywało antracykliny i 97% — taksany. Trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z cytostatykami otrzymywało 97% leczonych. Mediana czasu od zakończenia terapii trastuzumabem do randomizacji w grupie leczonej lapatynibem wynosiła 5,3 tygodnia, a w grupie chorych stosujących monoterapię kapecytabiną 6 tygodni. Mediana czasu terapii trastuzumabem w grupie leczonej w sposób skojarzony wynosiła 42 tygodnie, a u chorych otrzymujących jedynie kapecytabinę 44 tygodnie.

U chorych losowo przydzielonych do leczenia eksperymentalnego terapią zgodną z protokołem zastosowano u 95% chorych, w grupie przydzielonej do leczenia kapecytabiną w monoterapii u 90%. W grupie leczonej w sposób skojarzony mediana dziennej dawki kapecytabiny wynosiła 2000 mg/m², a w grupie kontrolnej — 2377 mg/m². Mediana dziennej dawki lapatynibu wynosiła 1250 mg.

W etapowej analizie przeprowadzonej w marcu 2006 roku wykazano, że progresja choroby wystąpiła u 114 chorych — 45 przypadków progresji stwierdzono u chorych przydzielonych do leczenia eksperymentalnego, a 69 — do grupy kontrolnej. Względne ryzyko wystąpienia progresji wynosiło 0,51 (95% CI: 0,35–0,74; $p < 0,001$). Po zakończeniu procesu walidacji danych niezależny komitet przeprowadził analizę na podstawie 121 przypadków progresji lub zgonów. Analiza ta potwierdziła uprzednie wyniki. Ryzyko nawrotu raka u chorych otrzymujących leczenie skojarzone było w sposób statystycznie znamienne mniejsze niż u chorych leczonych kapecytabiną w monoterapii. Współczynnik hazardu wynosił 0,49 (95% CI: 0,34–0,71; $p < 0,001$). Mediana czasu do progresji u chorych otrzymujących lapatynib wynosiła 8,4 miesiąca, a u chorych leczonych kapecytabiną — 4,4 miesiąca. Różnica ta była statystycznie znamienne. Obiektywną odpowiedź na leczenie, potwierdzoną przez niezależny komitet, uzyskano u 22% chorych leczonych w sposób skojarzony i u 14,9% chorych otrzymujących jedynie kapecytabinę. Korzyść kliniczną uzyskano u 27% chorych otrzymujących lecze-

nie skojarzone i u 18% leczonych jedynie kapecytabiną. W grupie chorych otrzymujących lapatynib i kapecytabinę przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego wystąpiły w 4 przypadkach, a u leczonych jedynie kapecytabiną w 11. Różnica ta nie była statystycznie znamienne.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były biegunka, zespół ręka–stopa, nudności, wymioty i wysypka. Biegunka wystąpiła w sumie u 60% chorych leczonych w sposób skojarzony i u 39% chorych otrzymujących jedynie kapecytabinę. Częstość występowania tego powikłania była statystycznie znamienne ($p < 0,001$). Biegunkę 3. lub 4. stopnia stwierdzono u 13% chorych z grupy eksperymentalnej i u 11% z grupy kontrolnej. Zespół ręka–stopa wystąpił w sumie u 49% chorych leczonych eksperymentalnie i również u 49% chorych w grupie kontrolnej. Zespół ręka–stopa w 3. stopniu stwierdzono u 7% chorych leczonych z zastosowaniem lapatynibu i u 11% poddanych monoterapii kapecytabiną. Wysypkę zaobserwowano u 27% chorych leczonych w sposób skojarzony i u 15% leczonych jedynie kapecytabiną. Wysypka w 3. stopniu wystąpiła w obu grupach u 1% chorych. Z powodu toksyczności leczenie przerwano u 13% chorych leczonych eksperymentalnie i u 12% otrzymujących jedynie kapecytabinę w grupie kontrolnej.

Protokół badania przewidywał regularne wykonywanie badań mających na celu ocenę czynności serca. Do badania włączano jedynie chore z prawidłową wartością frakcji wyrzutowej. Bezobjawowe obniżenie frakcji wyrzutowej wystąpiło u 4 chorych leczonych z zastosowaniem lapatynibu i u 1 pacjentki leczonej wyłącznie kapecytabiną. Żadnej chorej nie wykluczono z badania z powodu wystąpienia kardiotoxyczności.

Na podstawie wyników analizy etapowej wykazano, że u chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 dodanie lapatynibu do kapecytabiny powoduje statystycznie znaczne zmniejszenie ryzyka nawrotu raka piersi i wydłużenie czasu do progresji. Pacjentki dobrze tolerują leczenie z zastosowaniem lapatynibu. U chorych otrzymujących ten lek rzadziej występowała progresja w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

Wyniki tego badania były nadal analizowane i ponownie publikowane. W 2008 roku ukazała się praca, w której przedstawiono uaktualnione wyniki i przeprowadzono analizę biomarkerów [7]. Na podstawie analizy opierającej się na większej liczbie zdarzeń wykazano, że dwulekowy program złożony z kapecytabiny i lapatynibu umożliwia uzyskanie wydłużenia czasu do progresji i zmniejszenie ryzyka nawrotu raka piersi w porównaniu z monoterapią kapecytabiną. Ryzyko hazardu wynosiło 0,57 (95% CI: 0,43–0,77; $p < 0,001$). W grupie chorych leczonych z udziałem lapatynibu mediana czasu do progresji wynosiła 6,2 miesiąca, a w grupie chorych otrzymujących jedynie kapecytabinę — 4,3 miesiąca.

Wykazano również, że długość czasu do progresji nie wiązała się z lokalizacją przerzutów, liczbą ognisk nowotworowych, zawartością receptorów estrogenowych i progesteragenowych oraz z długością czasu poprzedniego leczenia trastuzumabem. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego jako pierwsza lokalizacja nawrotu wystąpiły u 6% chorych otrzymujących kapecytabinę w monoterapii i u 2% leczonych w sposób skojarzony, różnica ta jest statystycznie znamienne ($p = 0,045$).

W grupie leczonej eksperymentalnie wystąpiło 55 zgonów, z czego 53 z powodu progresji nowotworu, a w grupie otrzymującej kapecytabinę 64 zgony, z czego 59 z powodu progresji. Przeżycie całkowite otrzymujących lapatynib i kapecytabinę było dłuższe niż leczonych jedynie kapecytabiną, ale różnica ta była statystycznie nieznamienne [7].

Analiza bezpieczeństwa leczenia również potwierdziła uprzednie dane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi była biegunka, zespół ręka–stopa, nudności, wymioty oraz wysypka. Biegunka i wysypka występowały częściej u chorych leczonych w sposób skojarzony. Działania niepożądane w 4. stopniu zanotowano w sumie u 24 chorych. U 12 chorych leczonych w sposób skojarzony stwierdzono 19 takich zdarzeń. W grupie otrzymującej jedynie kapecytabinę u 12 chorych wystąpiło 18 zdarzeń. Działania niepożądane zakończone zgonem zanotowano u 4 chorych leczonych z zastosowaniem lapatynibu i u 7 otrzymujących jedynie kapecytabinę. Według badaczy żaden ze zgonów nie wiązał się ze stosowaniem lapatynibu. W trzech przypadkach badacze uznali, że istnieje zależność pomiędzy zgonem a terapią kapecytabiną. Redukcje dawek leków i modyfikacje leczenia spowodowane toksycznością były równie częste w obu grupach badania. Z powodu działań niepożądanych leczenie przerwano w obu grupach z jednakową częstością wynoszącą 14%. Analiza dotycząca bezpieczeństwa kardiologicznego również była zgodna z uprzednimi doniesieniami. U 1 chorej z grupy leczonej eksperymentalnie rozpoznano anginę Prinzmetalą. Wystąpiło u niej również bezobjawowe obniżenie frakcji wyrzutowej z 65% do 48%. Frakcja wyrzutowa powróciła u tej chorej do wartości 52%. Pacjentkę wyłączono z badania. U 4 innych chorych wystąpiło bezobjawowe obniżenie frakcji wyrzutowej. U wszystkich tych pacjentek wartość tego parametru powróciła do normy. U żadnej z tych chorych nie przerwano leczenia lapatynibem.

Próbki tkanek do pierwotnie zaplanowanego badania biomarkerów uzyskano od 80% chorych (320/399). Ich jakość jednak nie zawsze umożliwiała wykonanie założonych pierwotnie badań u wszystkich chorych. Wykazano, że w przypadku uzyskania w centralnym laboratorium potwierdzenia nadmiernej ekspresji receptora HER2 za pomocą testu FISH mediana czasu wolnego od choroby jest statystycznie znaczne

dłuższa u chorych leczonych z udziałem lapatynibu. W przypadku braku centralnego potwierdzenia nadmiernej ekspresji genu HER2 nie obserwowano takiej różnicy [7].

W badaniu tym oceniono także znaczenie prognostyczne i predykcyjne zawartości w surowicy wolnej zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 (HER2 ECD). Wykazano, że jej zwiększone stężenie w surowicy u chorych leczonych kapecytabiną było czynnikiem związanym z krótszym czasem wolnym od choroby. U chorych poddanych leczeniu skojarzonemu nie obserwowano takiej zależności. Można więc wnioskować, że wyniki leczenia lapatynibem są niezależne od stężenia krążącej w surowicy zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Nie wykazano zależności pomiędzy zawartością receptora EGFR a odpowiedzią na leczenie lapatynibem [7].

Publikacja podsumowująca wyniki tego badania z uwzględnieniem wpływu na przeżycie całkowite ukazała się w 2010 roku [8]. Do badania planowano włączyć 528 chorych. Plan statystyczny badania przewidywał możliwość wykazania z 90-procentowym prawdopodobieństwem wydłużenia o 50% czasu do progresji i z 80-procentowym prawdopodobieństwem wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o 30%. Po wykazaniu w czasie etapowej analizy statystycznie znamiennego wydłużenia czasu do progresji rekrutację do badania wstrzymano, a chorzy z grupy kontrolnej mogli otrzymać lapatynib. Zarówno przedwczesne przerwanie badania, jak i zastosowanie lapatynibu u chorych dotychczas leczonych wyłącznie kapecytabiną mogło wpłynąć na długość całkowitego przeżycia [8]. U pacjentek włączonych do grupy leczonej lapatynibem mediana przeżycia całkowitego wynosiła 75 tygodni, a u chorych włączonych do grupy, w której stosowano jedynie kapecytabinę — 64,7 tygodnia. Współczynnik hazardu wynosił 0,87 (95% CI: 0,71–1,08; $p = 0,210$). Podanie lapatynibu chorym z grupy kontrolnej powodowało zmniejszenie ryzyka zgonu. Stwierdzono, że leczenie skojarzone powoduje wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu raka piersi o około 20%.

Nie wykazano zależności pomiędzy czasem od zakończenia podawania trastuzumabu a rozpoczęciem leczenia w ramach tego badania klinicznego na wynik leczenia [8, 9]. Natomiast wyniki leczenia lapatynibem i kapecytabiną były lepsze u chorych, którzy otrzymali tylko jeden rzut leczenia zawierający trastuzumab [8].

Najczęstszym objawem niepożądanym zgodnie z ostatnią analizą nadal pozostawała biegunka. W sumie z powodu poważnych działań niepożądanych wystąpiło 12 zgonów. W 4 przypadkach u chorych leczonych w sposób skojarzony zgodnie z opinią badaczy zgon nastąpił z powodu nagłego zatrzymania krążenia, obrzęku limfatycznego, hiponatremii i ogólnego pogorszenia

stanu zdrowia. Dwa zgony w tej samej grupie chorych uznano ostatecznie za związane z progresją choroby. U chorych leczonych kapecytabiną w monoterapii wystąpiło 6 zgonów spowodowanych biegunką, wymiotami, zatrzymaniem krążenia, niedrożnością, neutropenią, trombocytopenią, zatorowością płucną, dusznością i niewydolnością krążenia [8].

Potwierdziły się dane dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego. W czasie leczenia obserwowano jedynie bezobjawowe obniżenie wartości frakcji wyrzutowej. Zjawisko to wystąpiło u 11 chorych (u 1 chorego 2-krotnie). W 8 przypadkach obserwowano spadek frakcji wyrzutowej o ponad 20 punktów procentowych. U 4 chorych leczonych w sposób skojarzony i u 3 otrzymujących jedynie kapecytabinę wystąpiły poważne powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych [8].

W badaniu EGF100151 przeprowadzono analizę jakości życia [2]. W tym celu zastosowano kwestionariusz oceny jakości życia (FACT-B, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast*) oraz EuroQoL (EQ-5D). Kwestionariusze wypełniano przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 6 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie leczenia, a później co 12 tygodni aż do zakończenia leczenia w ramach badania klinicznego. Po wstępnym okresie wynoszącym 24 tygodnie odsetek wypełnianych kwestionariuszy spadł poniżej 20%. Z tego powodu analiza dotyczy pierwszych 24 tygodni leczenia. Wykazano, że dwulekowy program złożony z lapatynibu i kapecytabiny w sposób statystycznie znamienny powoduje wydłużanie czasu do progresji, nie wpływając jednocześnie na obniżenie parametrów jakości życia [2].

W skali całego świata przeprowadzono badanie skuteczności programu złożonego z lapatynibu i kapecytabiny w ramach programu rozszerzonego dostępu do leku [10]. Kryteria udziału w tym badaniu były podobne do obowiązujących w badaniu rejestracyjnym. Celem było umożliwienie leczenia lapatynibem i kapecytabiną dużej populacji chorych. W badaniu tym mogli uczestniczyć chorzy z niemierzalnymi zmianami, z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego oraz pacjenci uprzednio leczeni kapecytabiną. W programie rozszerzonego dostępu leczono łącznie 4283 pacjentki z 45 krajów. W Polsce do badania włączono 78 pacjentek [11]. Były to chore na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, u których progresja nowotworu nastąpiła po uprzednim stosowaniu antracyklin, taksanów i trastuzumabu. U chorych leczonych w badaniu oceniono czas do progresji, przeżycie całkowite oraz toksyczność leczenia. Lapatynib podawano w dawce 1250 mg dziennie w sposób ciągły, a kapecytabinę w dawce 2000 mg/m² dziennie od dnia 1. do 14. co 21 dni. Uprzedniemu leczeniu kapecytabiną poddano 42,3% chorych. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 24,7 tygodnia. Główną przyczyną

przerwania terapii była progresja choroby (35,9%). Poważnym i najczęstszym działaniem niepożądanym była biegunka, którą zgłoszono w 164 przypadkach. W sumie poważne działania niepożądane stwierdzono u 19,4% pacjentów. Powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego występowały rzadko. W badaniu leczono chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. W analizie uwzględniono 138 takich chorych [12]. Spośród badanych 42% otrzymywało uprzednio kapecytabinę. Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u 36% pacjentów. Dane te potwierdzają zasadność systemowego leczenia u chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 i przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Profil bezpieczeństwa w badaniu rozszerzonego dostępu był podobny do odnotowanego w badaniu, które stanowiło podstawę do rejestracji. Najczęściej obserwowanymi zaburzeniami była biegunka i zespół ręka–stopa. Badanie potwierdziło bezpieczeństwo kardiologiczne lapatynibu.

Wśród komórek raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 można wyróżnić populację komórek zawierającą również białko p95^{HER2}. Obecność tego białka świadczy o braku zewnątrzkomórkowej części tego receptora. W badaniach na liniach komórkowych wykazano, że komórki zawierające białko p95^{HER2} są odporne na leczenie trastuzumabem, a wrażliwe na lapatinib [13]. Na podstawie retrospektywnej analizy materiału pochodzącego z guzów pierwotnych chorych leczonych w badaniach EGF20009 i EGF100151 wykazano współwystępowanie białka p95^{HER2} i nadmiernej ekspresji receptora HER2 w 26% badanych próbek. Zarówno chore otrzymujące lapatinib w monoterapii (EGF20090), jak i chore leczone lapatinibem z kapecytabiną (EGF100151), niezależnie od występowania lub braku białka p95^{HER2}, odniosły podobną korzyść z leczenia [14].

U chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 lapatinib jest lekiem aktywnym o akceptowalnej toksyczności i braku istotnych objawów kardiologicznych.

Dwulekowy program złożony z lapatynibu i kapecytabiny jest skutecznym, dobrze tolerowanym sposobem leczenia chorych na uogólnionego raka piersi z nad-

mierną ekspresją receptora HER2 uprzednio leczonych trastuzumabem.

Piśmiennictwo

- Geyer C., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2 positive advanced breast cancer. *N. Eng. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
- Zhou X., Cella D., Cameron D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 117: 577–589.
- Harari P., Allen G., Bonner J. i wsp. Biology of interactions: Antiepidermal growth factor receptor agents. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4057–4065.
- Pegram M., Pauletti G., Slamon D. i wsp. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 1998; 52: 65–77.
- Konecny G., Pegram M., Venkatesan N. i wsp. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2 overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 1630–1639.
- DiSimone P., Bence A., Andersen E. i wsp. A phase I study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of single oral escalating doses of GW572016 in healthy volunteers. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21, abstr. 375.
- 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.
- Cameron D., Casey M., Oliva C. i wsp. Lapatinib plus capecitabine in women with HER2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010; 15: 924–934.
- Sonpavde G. Lapatinib plus capecitabine in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1471; author reply 1471–1472.
- Capri G., Chang J., Chen S., Conte P. 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: 474–480.
- Pieńkowski T., Pikiel J., Jagiełło-Gruszfeld A. i wsp. Program rozszerzonego dostępu do leku lapatinib w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją HER2 w stadium miejscowego zaawansowania lub rozsiewu w Polsce. *Nowotwory Journal of Oncology* 2011; 61: 9–15.
- Boccardo F., Kaufman B., Baselga J. i wsp. Evaluation of lapatinib plus capecitabine in patients with brain metastases from HER2+ breast cancer enrolled in the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) and French Authorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) Poster presented at 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 30–June 3, 2008; Chicago, IL.
- Scaltriti M., Rojo F., Ocana A. i wsp. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J. Natl. Cancer Ins.* 2007; 99: 628–638.
- Scaltriti M., Chandarlapaty S., Prudkin L. i wsp. Clinical benefit of lapatinib based therapy in patients with human epidermal growth factor receptor2-positive breast tumors coexpressing the truncated p95HER2 receptor. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 2688–2695.