

**Beata Kordela**

Przychodnia Onkologiczna Szpitala Wojewódzkiego w Koszalinie

# Przerzutowy rak piersi u młodej kobiety: leczenie kapecytabiną po niepowodzeniu terapii celowanej — opis przypadku

Metastatic breast cancer in young woman: capecitabine monotherapy after failure of the targeted therapy — a case report

**Adres do korespondencji:**

lek. Beata Kordela  
 Przychodnia Onkologiczna Szpitala  
 Wojewódzkiego  
 ul. Orla 2, 75-727 Koszalin  
 Tel.: +48 (94) 346 00 18, (94) 346 00 33,  
 +48 607 222 945  
 e-mail: beata.kor@interia.pl

**STRESZCZENIE**

Monoterapia z zastosowaniem kapecytabiny jest skuteczną metodą leczenia paliatywnego u chorych z rozpoznaniem rozlanego raka piersi, z dodatnim statusem receptora HER2, po niepowodzeniu chemioterapii z udziałem antracyklin i taksanów. Prezentowany przypadek dotyczy chorej, u której doszło do progresji po chemioterapii i leczeniu celowanym.

**Słowa kluczowe:** przerzutowy rak piersi, leczenie celowane, kapecytabina

**ABSTRACT**

Capecitabine monotherapy represents an effective and feasible option in heavily pretreated women with metastatic HER2-positive breast cancer progressing during trastuzumab and lapatinib treatment. This is a case report concerning anthracycline- and taxane-resistant advanced breast cancer in a young woman and the treatment after failure of the targeted therapy.

**Key words:** metastatic breast cancer, HER2-targeted therapy, capecitabine

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2009, tom 5, nr 4, 158–162  
 Copyright © 2009 Via Medica  
 ISSN 1734-3542  
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 4: 158–162

**Wstęp**

Raka piersi rzadko rozpoznaje się w grupie kobiet poniżej 35. roku życia. W tej grupie chorych cechuje się on odmienną biologią i naturalnym przebiegiem w porównaniu z rakiem rozpoznany u starszych kobiet [1], a optymalne postępowanie u tych chorych jest nadal przedmiotem kontrowersji. Dotyczy to zarówno leczenia operacyjnego (mastektomia vs. operacja oszczędzająca), jak i leczenia systemowego.

Od 1987 roku wiadomo, że amplifikacja genu *HER2* wiąże się ze złym rokowaniem u chorych na raka piersi. W 2001 roku Slamon i wsp. w *The New England Journal of Oncology* opublikowali doniesienie o poprawie przeżycia chorych na przerzutowego raka piersi z nade-

kspresją receptora HER2 po leczeniu skojarzonym z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii [2]. W 2005 roku w pięciu randomizowanych badaniach klinicznych wykazano redukcję ryzyka nawrotu raka piersi z nadekspresją receptora HER2 o blisko 50% po leczeniu uzupełniającym z wykorzystaniem trastuzumabu.

Problemem nadal pozostaje oporność na trastuzumab, zarówno pierwotna, jak i nabyta. W trakcie badań są liczne kombinacje trastuzumabu z nowymi terapiami biologicznymi oraz cytostatykami. Zaobserwowano skuteczność lapatinibu, doustnego inhibitora kinazy tyrozynowej receptorów HER1 i HER2, u chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2, u których doszło do progresji w trakcie leczenia trastuzumabem.

W pracy przedstawiono przypadek młodej chorej, u której doszło do progresji raka piersi po leczeniu z wykorzystaniem trastuzumabu i lapatynibu.

## Opis przypadku

Chora w wieku 27 lat (ur. w 1977 roku) wyczuła zgrubienie w lewej piersi w październiku 2004 roku. Pacjentkę zbadano w Poradni Onkologicznej w Koszalinie 8 listopada 2004 roku. Stwierdzono: w ogonie Spence'a lewej piersi tkliwy, płaski, o zatartych granicach guzek o wymiarach 15 × 11 mm, nienaciekający skóry, w dole pachowym lewym pojedynczy, ruchomy, spoisty węzeł chłonny średnicy 2 cm i kilka mniejszych — do 1 cm. Utkanie prawej piersi było prawidłowe, pozostałe obwodowe węzły chłonne nie były powiększone. Wyniki badań krwi obwodowej (morfologia, rozmaz, OB, aktywność LDH) oraz rentgenogram klatki piersiowej i badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej nie odbiegały od normy. W mammografii stwierdzono znacznie utrudniony stopień czytelności; w prawej piersi nie stwierdzono zmian ogniskowych; lewa pierś była większa, bez ewidentnych zmian ogniskowych, w rzucie kwadrantu pachowego na tle gęstej tkanki gruczołowej widoczne było delikatne zagęszczenie o wymiarach 12 × 8 mm; w lewym dole pachowym stwierdzono powiększony węzeł chłonny o średnicy 27 mm. W wywiadzie rodzinnym odnotowano, że u brata chorej rozpoznano guza mózgu. W wywiadzie hormonalnym nie stwierdzono zaburzeń, pacjentka nie stosowała antykoncepcji hormonalnej, nie rodziła. Konsultacja genetyczna — w testach podstawowych mutacji w genach BRCA1, NOD2, P16, NBS1 i CHK2(2) nie wykryto. Dnia 30 listopada 2004 roku pod kontrolą USG (w ogonie Spence'a obszar o obniżonej echogeniczności o wymiarach 17 × 7 mm) wykonano biopsję cienkoigłową guzka lewej piersi oraz w tym samym dniu pobrano węzeł chłonny z lewego dołu pachowego do badania histopatologicznego. Wynik badania cytologicznego guzka piersi brzmiał: *Cellulae carcinomatosae*, a wynik badania histopatologicznego węzła chłonnego pachowego: *Metastases carcinomatosae lymphonodis. Cellulae carcinomatosae in lumine vasorum lymphaticorum*. Wykazano ekspresję markera CGFP 15, co sugeruje, że przerzuty wywodzą się z raka piersi. Odczyny na receptory estrogenowe (ER, *estrogen receptor*) i receptory progesteronowe (PR, *progesteron receptor*) były ujemne. Dnia 4 stycznia 2005 roku oznaczono białko HER2, stwierdzając odczyn pozytywny w komórkach raka naciekającego (3+).

Chora rozpoczęła chemioterapię 27 grudnia 2004 roku według programu AT (doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> d. 1., docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> d. 1., rytm 21 dni). Tuż przed rozpoczęciem leczenia w lewym dole pachowym stwier-

dzano kilka powiększonych węzłów chłonnych, największy z nich o średnicy 25 mm, zmiana w lewej piersi — jak w badaniu wstępnym. Po trzecim cyklu chemioterapii chora zgłosiła się na konsultację w Centrum Onkologii w Warszawie, gdzie zalecono kontynuację chemioterapii do 6 cykli, a następnie radykalne leczenie operacyjne. Po czwartym cyklu chemioterapii stwierdzono kliniczną całkowitą kliniczną regresję zmian. Po szóstym cyklu chemioterapii wykonano badanie przy użyciu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) piersi z kontrastem oraz badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z komputerową tomografią (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. W badaniu MRI z dnia 25 kwietnia 2005 roku w lewej piersi stwierdzono w kwadrancie górnym zewnętrznym, obwodowo na godzinie 1 obszar hipointensywny w czasie T1, hiperintensywny w czasie T2; zmianę o nieostrych zarysach i wymiarach 19 × 14 × 12 mm; kształt krzywej wzmocnienia był typowy dla zmiany złośliwej po chemioterapii. W badaniu PET/CT z dnia 4 maja 2005 roku w lewej piersi (kwadrant górny zewnętrzny) stwierdzono ognisko wzrostu metabolizmu (13 mm; SUV — 1,7); w lewym dole pachowym powiększony węzeł chłonny pobudzony metabolicznie (22 mm; SUV — 3,1). Sformułowano wniosek wskazujący, że zmiany ogniskowe w obrębie lewej piersi i w lewym dole pachowym sugerują proces rozrostowy o zmniejszonym metabolizmie glukozy w przebiegu chemioterapii; bez ognisk wzrostu metabolizmu glukozy mogących odpowiadać zmianom odległym w ocenie PET, z zastrzeżeniem czułości metody po chemioterapii.

Dnia 24 maja 2005 roku w Zachodniopomorskim Centrum Onkologii w Szczecinie wykonano operację oszczędzającą lewej piersi (*amputatio partialis mammae sin. et lymphangiectomia axillaris sin.*) ze względu na brak zgody chorej na zabieg amputacji piersi. Pooperacyjne badanie histopatologiczne ujawniło: guzek lewej piersi (średnicy 10 mm) — *Carcinoma ductale invasivum*. Odnotowano naciekanie tkanki tłuszczowej przez komórki rakowe oraz zatory z komórek rakowych w świetle naczyń chłonnych. Węzły chłonne: *Metastases carcinomatosae ad lymphonodos* (w 33 na 33 badane węzły, w tym w 6 węzłach stwierdzono nacieki torebki). W dniach od 5 lipca do 10 sierpnia 2005 roku przeprowadzono napromienianie lewej piersi i regionalnego układu chłonnego do dawki 50 Gy. Chemioterapię pooperacyjną rozpoczęto 25 sierpnia 2005 roku, podając 2 cykle chemioterapii według programu AC (doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> d. 1., cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>, rytm 21 dni) oraz 3 cykle według programu NF (winorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> d. 1., 8., 5-fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup> d. 1., 8., rytm 21 dni). Leczenie zakończono 29 listopada 2005 roku. W tym okresie trastuzumab nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym. Zasięgnięto

w tej sprawie opinii Konsultanta Krajowego, która była negatywna. Chorą objęto obserwacją.

Dnia 24 stycznia 2006 roku w badaniu PET/CT w szczycie prawego dołu pachowego uwidoczono masę tkankową o rozmiarze 16 mm, wykazującą patologiczne pobudzenie metabolizmu glukozy (SUV do 4,5); w lewej piersi nie stwierdzono ognisk wzrostu metabolizmu glukozy, widoczne było rozlane pobudzenie w dole pachowym i skórze — zmiany odpowiadające stanowi po radioterapii. Obraz PET wskazywał na czynny proces rozrostowy w obrębie węzła chłonnego prawego dołu pachowego. W badaniu klinicznym w prawym dole pachowym stwierdzono kilka drobnych węzłów chłonnych, w linii pachowej przedniej największy o wymiarach 15 × 8 mm. W badaniu USG w jamie pachowej prawej opisano dwa powiększone węzły chłonne o długości 14 i 15 mm i wykonano biopsję cienkoigłową większego węzła. Wynik badania cytologicznego: *Cellulae carcinomatosae*. Chorą zakwalifikowano do chemioterapii pierwszej linii według programu paklitaksel + trastuzumab (paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> d. 1., rytm 21 dni, trastuzumab 4 mg/kg dawka nasycająca, następnie 2 mg/kg w rytmie 7 dni). Od 10 lutego do 2 czerwca 2006 roku podano 6 cykli paklitakselu, a leczenie trastuzumabem kontynuowano do 15 września 2006 roku. Nie obserwowano toksyczności kardiologicznej. W badaniu PET/CT z 5 lipca 2006 roku nie stwierdzono ognisk patologicznego wzrostu metabolizmu glukozy. W trakcie badania fizykalnego dnia 15 września 2006 roku ponownie stwierdzono powiększone węzły chłonne prawego dołu pachowego, w badaniu USG o wymiarach 19 × 13 mm oraz 8 × 5 mm. Wykonano biopsję cienkoigłową — wynik badania: *Cellulae carcinomatosae*. Chorą skierowano na konsultację do Centrum Onkologii w Warszawie w celu ewentualnej kwalifikacji do badania klinicznego z lapatynibem. Pacjentkę włączono do badania i od października do grudnia 2006 roku otrzymywała ona lapatynib w monoterapii. W grudniu 2006 roku stwierdzono progresję choroby w postaci powiększania się węzłów chłonnych prawego dołu pachowego i zakończono podawanie lapatynibu. Dnia 19 stycznia 2007 roku rozpoczęto chemioterapię z zastosowaniem kapecytabiny (2500 mg/m<sup>2</sup> 2 razy dziennie d. 1.–14. w rytmie 21 dni). Pierwszy cykl chemioterapii, ze względu na wystąpienie zapalenia przydatków z objawami otrzewnowymi, przerwano po 4 dniach, a po ustąpieniu stanu zapalnego kontynuowano w dawce zredukowanej o 25%. W trakcie leczenia kapecytabiną obserwowano granulopenię w stopniu 1 (od 7. do 9. cyklu) oraz objawy zespołu „ręka–stopa” w stopniu 1 (od 8. cyklu). Dawkę utrzymano na poziomie 75% dawki należnej. W badaniach PET/CT po 5., 13., 18. oraz 25. cyklu kapecytabiny oraz w badaniu klinicznym nie stwierdzano cech czynnej choroby nowotworowej. Leczenie zakończono po podaniu 25. cyklu

chemioterapii, w sierpniu 2008 roku. Nadal utrzymuje się kliniczna całkowita regresja. Chora czuje się dobrze, pracuje w pełnym wymiarze godzin, wykonując pracę biurową.

## Dyskusja

Możliwe są dwa scenariusze powstania oporności na trastuzumab. O pierwszym można mówić, gdy do nawrotu choroby dochodzi po zakończeniu podawania leku w schemacie leczenia uzupełniającego. Drugi występuje wówczas, gdy w czasie leczenia rozsianego raka piersi schematami z udziałem trastuzumabu stwierdza się progresję choroby. W obu sytuacjach ponowne włączenie trastuzumabu (z cytostatykiem) lub zmiana cytostatyku przy utrzymaniu podawania trastuzumabu może niejednokrotnie przynieść istotną klinicznie korzyść dla chorych.

Dodanie trastuzumabu do „klasycznej” chemioterapii pierwszej linii w leczeniu przerzutowego raka piersi w istotny sposób poprawiło przeżycie (OS, *overall survival*) przy jednoczesnej poprawie odsetka odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) i czasu do progresji choroby (TTP, *time to progression*) [3]. Mediana czasu trwania odpowiedzi — w zależności od badania — wynosi od około 4 do 17 miesięcy. Korzyść wynikająca z kontynuacji leczenia z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii drugiej linii jest przedmiotem badań klinicznych [4] i coraz więcej danych ją potwierdza. Przykładem skutecznej kombinacji jest schemat oparty na winorelbinie i trastuzumabie jako leczeniu drugiej i kolejnych linii. W badaniu II fazy, w którym oceniono efekt leczenia u 35 chorych, odsetek odpowiedzi (ORR) wynosił 51% [całkowita remisja (CR, *complete remission*) — 3%, częściowa remisja (PR, *partial remission*) — 49%] [5]. Z badania niemieckiego (GBG 26/BIG 3-05) [6], zaktualizowanego i przedstawionego w czasie kongresu *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2008 roku wynika, że skojarzenie trastuzumabu z kapecytabiną — po stwierdzeniu progresji w trakcie podawania trastuzumabu — wykazuje istotnie większą skuteczność w porównaniu z monoterapią kapecytabiną [czas wolny od progresji (PFS, *progression free survival*) — 8,5 miesiąca dla kombinacji leków vs. 5,6 miesiąca dla monoterapii kapecytabiną; wskaźnik odpowiedzi (RR, *response rate*) odpowiednio — 49,1% vs. 24,6%] przy porównywalnej medianie przeżycia (OS 20,3 miesiąca vs. 19,9 miesiąca). W japońskim badaniu II fazy (JBCRN 00 Trial) [7] odnotowano wysoki odsetek odpowiedzi przy zastosowaniu tego samego schematu (ORR 50%). Mediana czasu do progresji wyniosła 280 dni dla chorych leczonych według tego programu w pierwszej linii, natomiast 130 dni dla leczonych w drugiej lub trzeciej linii, mediana cza-

su przeżycia odpowiednio — 780 vs. 480 dni. Badacze austriaccy [8] nie znaleźli podobnej zależności, niezależnie od tego, czy kapecytabinę z trastuzumabem stosowano jako leczenie pierwszej czy kolejnych linii, czas do progresji wynosił 8 miesięcy, czas przeżycia — 24 miesiące. Całkowitą regresję stwierdzono u 2,5% chorych, częściową u 17,5% chorych, stagnację choroby trwającą co najmniej 6 miesięcy u 50% chorych.

Pośród innych cytostatyków z powodzeniem kojarzonych z trastuzumabem w leczeniu przerzutowego raka piersi należy wymienić paklitaksel i docetaksel, karboplatinę [9], gemcytabinę [10], cisplatinę. W trakcie badań są połączenia trastuzumabu z bewacyzumabem, erlotynibem i pertuzumabem [11] oraz irynotekanem (badanie II fazy UCSF-037517).

Doustny inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów HER1 i HER2, lapatynib, jest skuteczny w leczeniu choroby odpornej na trastuzumab [12], zarówno w monoterapii, w skojarzeniu z trastuzumabem [13], jak i w różnych kombinacjach z cytostatykami. W badaniu III fazy EGF 100151 [14, 15] u chorych, u których obserwowano progresję po leczeniu trastuzumabem rozsialego raka piersi, uzyskano 43-procentową redukcję ryzyka progresji w grupie leczonej z zastosowaniem lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w porównaniu z grupą leczoną z zastosowaniem kapecytabiny w monoterapii. Mediana czasu przeżycia wynosiła odpowiednio — 74 tygodnie vs. 65,9 tygodnia. W trakcie badań jest schemat oparty na lapatynibie w skojarzeniu z paklitaksellem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi (badanie III fazy 30001), z winorelbiną (badanie II fazy LPT111110), nab-paklitaksellem (badanie II fazy LPT111111) w pierwszej lub drugiej linii leczenia przerzutowego raka piersi, z pazopanibem (schemat badany w leczeniu zapalnego raka piersi — badanie III fazy VEG108838), a także inne schematy z udziałem lapatynibu [16], w tym w skojarzeniu z hormonoterapią (letrozol ± lapatynib — badanie III fazy 30008, fulwestrant ± lapatynib — badanie III fazy CALBG 40302).

Miejsce kapecytabiny w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi jest dobrze udokumentowane, natomiast efektywność tego leku w kolejnych liniach chemioterapii pozostaje przedmiotem kontrowersji.

W doniesieniu Venturiniiego i wsp. [17] kapecytabinę stosowano u 631 chorych, które otrzymały co najmniej dwie linie chemioterapii (w tym opartą na taksonidach) z powodu rozsianego raka piersi. Dawkę zredukowano w trakcie leczenia u 172 chorych (27%). Okres leczenia wynosił od 0,1 do 24,7 miesiąca, średnio 3,8 miesiąca. Mediana czasu do progresji (TTP) wyniosła 6,6 miesiąca, a mediana czasu przeżycia (OS) 10 miesięcy. Osako i wsp. [18] stosowali schemat oparty na kapecytabinie w dawce 828 mg/m<sup>2</sup> 2 razy dziennie przez 21 dni w rytmie 28 dni. Spośród 102 ocenio-

nych retrospektywnie chorych 81 (79%) leczono wcześniej zarówno schematami z udziałem antracyklin, jak i taksanami. Odpowiedź na leczenie (RR) stwierdzono u 17% chorych, a korzyść kliniczną (*clinical benefit rate*) u 41% chorych. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (TTF, *time-to-treatment failure*) wynosiła 4,9 miesiąca, a mediana przeżycia (OS) — 24,3 miesiąca. Zespół „ręka-stopa” w stopniu 3 lub 4 obserwowano u 6% chorych, inne objawy toksyczne w stopniu 3–4 wystąpiły jedynie u 1–3% chorych. Autorzy doniesienia przedstawionego na spotkaniu ASCO w 2008 r. [19] podjęli próbę oceny potencjalnych czynników predykcyjnych odpowiedzi na kapecytabinę. U 72 chorych analizowano wiek, stopień złośliwości histopatologicznej guza, status receptora estrogenowego oraz ekspresję HER2. W momencie rozpoznania średni wiek chorych w badanej grupie wynosił 57 lat, u 44% chorych stwierdzono guz o stopniu złośliwości G2, dodatni status receptora estrogenowego — u 61%, a nadekspresję HER2 — u 33% chorych. Kapecytabinę w tej grupie stosowano jako drugą (26%) lub trzecią (30,6%) linię leczenia. Podawano od 1 do 37 cykli leczenia (mediana — 4 cykle). Odpowiedź (ORR) stwierdzono u 23% chorych, a korzyść kliniczną (PR + SD, *partial remission + stable disease*) u 43% chorych. Jedynym czynnikiem pozytywnie korelującym z odpowiedzią na leczenie był dodatni status receptora estrogenowego.

Kojarzenie kapecytabiny z innymi preparatami — paklitaksellem [20], docetaksellem [21], gemcytabiną [22], winorelbiną [23], a także innymi, dobrze poznanymi, cytostatykami — cyklofosfamidem i mitomycyną [24], może stanowić jeszcze jedną wartą rozważenia opcję u chorych na przerzutowego raka piersi, pod warunkiem utrzymania zadowalającej jakości życia tych chorych, leczonych z założenia paliatywnie.

## Piśmiennictwo

1. Sidoni A., Cavaliere A., Bellezza G. i wsp. Breast cancer in young women: Clinicopathological features and biological specificity. *Breast* 2003; 12: 247–250.
2. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 :783–792.
3. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. i wsp. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: The M77001 study group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 :4265–4274.
4. Bell R., Verma S., Untch M. i wsp. Maximizing clinical benefit with trastuzumab. *Semin. Oncol.* 2004; 31 (supl. 10): 35–44.
5. Papaldo P., Fabi A., Ferretti G. i wsp. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 630–636.
6. von Minckwitz G., Zielinski C., Maarteense E. i wsp. Capecitabine

- vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GCB 26/BIG 3-05). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 47s. Abstract 1025.
7. Yamamoto D., Iwase S., Kitamura K. i wsp. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 61: 509–514.
  8. Bartsch R., Wenzel C., Altorjai G. i wsp. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3853–3888.
  9. Perez E.A., Suman V.J., Rowland K.M. i wsp. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin. Breast Cancer* 2005; 6: 425–432.
  10. O'Shaughnessy J.A., Vukelja S., Marsland T. i wsp. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2004; 5: 142–147.
  11. Gelman K.A., Fumleau P., Verma S. i wsp. Result of a phase II trial of trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who had progressed during trastuzumab therapy. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008; 26: 47s. Abstract 1026.
  12. Burris H.A. 3rd, 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.
  13. O'Shaughnessy J., Blakwell K.L., Burstein H. i wsp. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: abstr 1015.
  14. 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.
  15. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. J. Engl. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
  16. Ulhoa-Cintra A., Greenberg L., Geyer C.E. The emerging role of lapatinib in HER2-positive breast cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2008; 10: 10–17.
  17. Venturini M., Paridaens R., Rossner D. i wsp. An open-label, multicenter study of outpatient capecitabine monotherapy in 631 patients with pretreated advanced breast cancer. *Oncology* 2007; 72: 51–57.
  18. Osako T., Ito Y., Takahashi S. i wsp. Intermittent capecitabine monotherapy with lower dose intensity in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Tumori* 2007; 93: 129–132.
  19. Siva M., Correa P., Skaria S. i wsp. Capecitabine in advanced breast cancer: Predictive factors for response. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): abstr 1126.
  20. Di Constanzo F., Gasperoni S., Papaldo P. i wsp. Weekly paclitaxel plus capecitabine in advanced breast cancer patients: dose-finding trial of GOIRC and GOL. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 79–84.
  21. O'Shaughnessy J.A., Blum J.L. Capecitabine/Taxane combination therapy: evolving clinical utility in breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2006; 7: 42–50.
  22. Benekli M., Yildiz R., Uner A. i wsp. Gemcitabine plus capecitabine combination in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes. *Oncology* 2007; 72: 308–313.
  23. Estevez L.G., Batista N., Sanchez-Rovira P. i wsp. A phase II study of capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *Clin. Breast Cancer* 2008; 8: 149–154.
  24. Massacesi C., La Cesa A., Marcucci F. i wsp. Capecitabine and mitomycin C is an effective combination for anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer. *Oncology* 2006; 70: 294–300.