

Artykuły oryginalne • Original articles**Program rozszerzonego dostępu do leku lapatynib
w skojarzeniu z kapecytabiną
u chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją HER2
w stadium miejscowego zaawansowania lub rozsiewu w Polsce**

Tadeusz Pieńkowski¹, Joanna Pikiel², Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld¹,
Marek Wojtukiewicz³, Elżbieta Nowara⁴, Jerzy Załuski⁵, Ewa Chmielowska⁶,
Iwona Ryniewicz-Zander⁷, Jolanta Krzyżanowska⁸, Adam Goszczyński⁸

Wprowadzenie. Program rozszerzonego dostępu do leku lapatynib (Lapatinib Expanded Access Program – LEAP) został opracowany w celu zapewnienia dostępu do terapii lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną chorym na zaawansowanego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, u których doszło do progresji choroby po uprzednim leczeniu trastuzumabem i dla których nie było dostępnych innych opcji terapeutycznych.

Materiał i metoda. Chorzy na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi ze zwiększoną ekspresją HER2, uprzednio leczeni z zastosowaniem schematów zawierających antracykliny, taksony oraz trastuzumabu. Oceniano czas wolny od progresji (progression-free survival – PFS), czas przeżycia całkowitego (overall survival – OS) oraz monitorowano ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse event – SAE).

Wyniki. Do 30 września 2008 r. do badania LEAP włączono w Polsce 78 chorych. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 24,2 tygodnia. Mediany PFS i OS nie zostały osiągnięte. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji 24 tygodni wynosiło 77%, a estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego 30 tygodni – 81%. Zgłoszono 14 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 13 (16,7%) chorych, w tym obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) u 3 chorych (3,9%).

Wnioski. Wyniki badania wykazują, że w grupie chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi uprzednio intensywnie leczonych ze zwiększoną ekspresją receptora HER2, po niepowodzeniu leczenia z udziałem trastuzumabu, możliwe jest uzyskanie korzyści klinicznej, dzięki stosowaniu leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.

**An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine
in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer in Poland**

Background. The Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) was designed to provide access to lapatinib in combination with capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer patients, who had progressed after trastuzumab-containing therapy and had no other treatment option.

¹ Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

² Poradnia Onkologiczna
Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku

³ Klinika Onkologii
Oddział Onkologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Białostockie Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Białymstoku

⁴ Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach

⁵ Oddział Chemioterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu

⁶ Oddział Kliniczny Onkologii
Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

⁷ Oddział Onkologii
Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu

⁸ Dział Medyczny
GlaxoSmithKline w Warszawie

Material and methods. HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer patients who had previously received anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Patients were assessed for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) and monitored for serious adverse events (SAE).

Results. As of 30 September 2008, 78 patients were enrolled in LEAP in Poland. The median treatment duration was 24.2 weeks. The median PFSs and OSs were not achieved. Estimated PFS after 24 weeks was 77%, and estimated OS after 30 weeks was 81%. Fourteen SAEs in 13 patients (16.7%) were reported, including decreased left ventricle ejection fraction (LVEF) in 3 patients (3.9%).

Conclusions. These results demonstrate that even heavily pre-treated patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer, who had progressed after trastuzumab-containing therapy may benefit from the treatment with lapatinib in combination with capecitabine.

Słowa kluczowe: rozsiały rak piersi, HER2, lapatynib z kapecytabiną, Program rozszerzonego dostępu do leku

Key words: metastatic breast cancer, HER2, lapatinib with capecitabine, Expanded Access Program

Wprowadzenie

Pomimo postępu, jaki dokonał się w wykrywaniu, diagnostyce i leczeniu chorych na wczesnego raka piersi, u znacznego odsetka pacjentek dochodzi do rozsiewu choroby, co jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów u kobiet w Polsce [1]. W wielu publikacjach jednoznacznie udowodniono, że obecność nadmiernej ekspresji receptora HER2 i/lub amplifikacji genu *HER2 neu* wiąże się z gorszym rokowaniem, wyższym ryzykiem nawrotu choroby oraz krótszym czasem wolnym od progresji i czasem przeżycia całkowitego [2, 3].

Wprowadzenie do leczenia trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko receptorowi HER2, pozwoliło na wydłużenie czasu do progresji i czasu przeżycia całkowitego u chorych na raka piersi, u których stwierdza się nadmierną ekspresję HER2 [4-8]. Pomimo istotnej poprawy wyników leczenia, u 25-60% chorych na rozsianego raka piersi, leczonych z zastosowaniem schematów zawierających trastuzumab, nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie [5, 6, 9-11], a mediana czasu wolnego od progresji nie przekracza u nich 1 roku [4-6, 9-11]. Możliwości leczenia chorych, u których doszło do niepowodzenia leczenia trastuzumabem, były dotychczas ograniczone [12, 13].

Nową opcję terapeutyczną stanowi wprowadzenie do leczenia lapatynibu, drobnocząsteczkowego doustnego inhibitora wewnątrzkomórkowych domen kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz receptora dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). Lapatynib wykazuje skuteczność w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i po niepowodzeniu uprzedniego leczenia z udziałem trastuzumabu [14-18].

Skuteczność leczenia lapatynibem u chorych, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu schematami zawierającymi antracykliny, taksoidy oraz trastuzumab, wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy [14, 15]. W badaniu tym wykazano znamienne wydłużenie czasu wolnego od progresji (6,2 miesiąca w porównaniu do 4,3 miesiąca, HR = 0,57; p = 0,00013) oraz wyższy odsetek odpowiedzi (23,7% w porównaniu do 13,9%, p = 0,017) w grupie chorych otrzymujących

lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, w porównaniu do monoterapii kapecytabiną [15].

W świetle doniesień na temat korzyści klinicznej z zastosowania lapatynibu, w celu umożliwienia dostępu do skutecznego leczenia szerszej populacji chorych na rozsianego raka piersi ze zwiększoną ekspresją receptora HER2 i wobec ograniczonych możliwości innego leczenia, umożliwiono chorym udział w programie rozszerzonego dostępu do leku lapatynib (Lapatinib Expanded Access Program – LEAP). Wyniki badania, do którego włączono ponad 4000 chorych w 45 krajach na świecie, zostały niedawno opublikowane [19]. Celem niniejszej analizy jest przedstawienie danych dotyczących populacji chorych włączonych do tego badania w Polsce.

Materiał i metoda

Program rozszerzonego dostępu do leku lapatynib był otwartym jednoramiennym badaniem klinicznym. Pierwszoplanowym celem tego badania było zapewnienie dostępu do leku lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną przed dopuszczeniem leku do obrotu. Drugoplanowymi celami badania były: ocena czasu wolnego od progresji (*progression-free survival* – PFS), czasu przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS) oraz tolerancji leczenia. W czerwcu 2008 r. sporządzono poprawkę do protokołu, w której usunięto PFS i OS jako punkty końcowe badania, ponieważ w krajach, w których dopuszczono do obrotu lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, zaprzestano zbierania danych dotyczących tych parametrów.

Populację objętą badaniem stanowili chorzy niekwalifikujący się do udziału w innych aktualnie prowadzonych badaniach klinicznych z lapatynibem. Do badania włączano chorych w wieku ≥ 18 lat, z miejscowo zaawansowanym (stopień IIIb lub IIIc z cechą T4) lub rozsianym (stopień IV) rakiem piersi, z obecnością zwiększonej ekspresji receptora i/lub amplifikacji genu HER2, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu, zawierającym antracykliny, taksoidy oraz trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, zarówno w leczeniu adiuwantowym, jak i w leczeniu choroby rozsiaanej. Dodatkowe kryteria włączenia do badania obejmowały: wydolny szpik kostny, prawidłowe parametry czynności wątroby i nerek, a także wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (*left ventricular ejection fraction* – LVEF) w zakresie wartości prawidłowych danego ośrodka, ocenianą na podstawie badania echokardiograficznego (ECHO) lub badania izotopowego (MUGA). Do badania włączano chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), o ile nie wymagali oni podawania leków wykluczonych protokołem badania, a także chorych, którzy byli uprzednio leczeni kapecytabiną.

Do głównych kryteriów wyłączenia należały: ciąża oraz karmienie piersią, brak zgody chorego na udział w badaniu, stany chorobowe znacząco upośledzające wchłanianie w przewodzie pokarmowym, nadwrażliwość na lapatynib lub kapecytabinę w wywiadzie, znany niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej, aktywne choroby układu krążenia w ciągu ostatnich 6 miesięcy, wartość LVEF poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych w danym ośrodku oraz niekontrolowana lub objawowa zastoinowa niewydolności krążenia.

Leczenie

Chorzy otrzymywali lapatynib w dawce 1250 mg/dobę, podawanej raz dziennie oraz kapecytabinę w dawce 2000 mg/m² p.c./dobę w dwóch dawkach w dniach 1-14. Cykle leczenia powtarzano co 21 dni. Leczenie kontynuowano do progresji choroby, do wyłączenia chorego z badania klinicznego z powodu nieakceptowanej toksyczności, wycofania zgody chorego lub z innych powodów.

W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych dozwolone było zmniejszenie dawki lapatynibu lub kapecytabiny, bądź czasowe wstrzymanie podawania wymienionych leków.

U chorych, u których doszło do zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) o $\geq 20\%$ w porównaniu do wartości wyjściowych i do obniżenia LVEF poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych w danym ośrodku, czasowo przerwano podawanie lapatynibu. Jeśli obniżenie wartości LVEF ustąpiło w przeciągu 3 tygodni, u chorego można było ponownie wdrożyć leczenie lapatynibem w dawce zredukowanej, wynoszącej 1000 mg/dobę. U wszystkich chorych z tej grupy przeprowadzano dodatkową ocenę wartości LVEF po 3 oraz po 6 tygodniach od wznowienia podawania leku, a następnie co 6 tygodni. Jeśli w kolejnych badaniach wykazano ponowne zmniejszenie LVEF o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowych i poniżej dolnej granicy zakresu wartości referencyjnych w danym ośrodku, u chorego definitywnie przerywano leczenie lapatynibem.

Ocena

Ocenę tolerancji i skuteczności leczenia przeprowadzano u wszystkich chorych w odstępach, odpowiednio, 3 i 6-tygodniowych oraz po zakończeniu leczenia. W celu monitorowania odpowiedzi na leczenie przeprowadzano ocenę wielkości zmian nowotworowych przy zastosowaniu badań obrazowych, takich jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, badanie scyntygraficzne kości, lub inne. Odpowiedź na leczenie oceniana była przez badaczy przy zastosowaniu zmodyfikowanej skali RECIST.

W celu oceny tolerancji leczenia przeprowadzano badanie przedmiotowe, oceniano stan sprawności wg ECOG, wykonywano badania laboratoryjne, ocenę wartości LVEF oraz monitorowano występowanie zdarzeń niepożądanych.

Wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oceniano w badaniu echokardiograficznym (ECHO) wyjściowo, następnie co 6 tygodni, lub z częstotliwością przyjętą w ośrodkach dla monitorowania czynności serca, oraz

po zakończeniu leczenia. Dodatkowo, badanie ECHO wykonywano, jeśli były po temu wskazania kliniczne. W przypadku niemożności wykonania wyjściowego badania ECHO serca dozwolone było wykonywanie badania izotopowego (MUGA).

Metody statystyczne

Pierwszoplanowym celem badania było zapewnienie dostępu do leczenia lapatynibem w okresie przed dopuszczeniem leku do obrotu, dlatego w badaniu tym nie przeprowadzono formalnego testowania hipotez. Jednakże, oceniano czas wolny od progresji (*progression-free survival* – PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS). Czas wolny od progresji (PFS) definiowany był jako czas od rozpoczęcia przyjmowania badanych leków do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Czas przeżycia całkowitego (OS) definiowany był jako czas od rozpoczęcia leczenia zgodnie z protokołem badania do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W czerwcu 2008 r. sporządzono poprawkę do protokołu, w którym usunięto PFS i OS jako punkty końcowe badania i zaprzestano zbierania danych dotyczących tych parametrów w krajach, w których dopuszczono do obrotu lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną. Z tego względu obserwacje dotyczące PFS i OS u chorych, którzy byli wolni od progresji oraz żyli, były zakończone (jako obserwacje cenzurowane) z datą 30 września 2008 r.

Dane dotyczące tolerancji leczenia przedstawiono zgodnie ze skalą toksyczności National Cancer Institute Common Terminology Criteria wersja 3.0 (NCI CTC wersja 3.0). Wpływ na czynność mięśnia sercowego oceniano poprzez monitorowanie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (*left ventricular ejection fraction* – LVEF). Dane dotyczące wartości LVEF (%) sumowano dla każdorazowej oceny zaplanowanej w protokole badania. Oceniano zarówno zmiany bezwzględne w stosunku do wartości ocenionych wyjściowo przed włączeniem do badania, jak i względne zmiany w stosunku do wartości wyjściowych.

Chociaż badanie nadal jest aktywne, niniejsza analiza obejmuje dane zebrane do 30 września 2008 r.

Wyniki

Populacja chorych

Badanie prowadzono w 446 ośrodkach w 45 krajach na świecie. Do 30 września 2008 r. do badania włączono 4283 chorych. W Polsce badanie było prowadzone w 8 ośrodkach. Do 30 września 2008 r. włączono w Polsce do badania 78 chorych.

Charakterystykę chorych włączonych do badania w Polsce przedstawiono w Tabeli I.

Mediana wieku chorych wyniosła 52 lata (zakres 27-72 lat). Wszyscy chorzy włączeni do badania to kobiety. Spośród 78 chorych 19 (24,7%) chorych było uprzednio leczonych kapecytabiną.

Tab. I. Charakterystyka chorych włączonych do badania LEAP w Polsce

Parametr	Lapatynib + kapecytabina (n = 78)
Wiek (lata)	
Mediana	52
Zakres	27 – 72
Płeć	
Kobiety	78 (100,0%)
Mężczyźni	0 (0,0%)
Uprzednie leczenie kapecytabiną	
Tak	19 (24,7%)
Nie	58 (75,3%)

Mediana czasu leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną wyniosła 24,2 tygodnia (zakres 1,9-63,7 tygodnia), a średnia 28,5 tygodnia.

Skuteczność leczenia

Do analizy skuteczności leczenia dostępne były dane dla 58 (74,4%) spośród 78 chorych włączonych do badania w Polsce. W okresie obserwacji do 30 września 2008 r. u 6 (10,3%) z tych chorych doszło do progresji choroby, natomiast 52 (89,7%) chorych było nadal leczonych. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji 24 tygodni wynosiło 77%. Mediana czasu wolnego od progresji nie została osiągnięta (Tab. II).

Tab. II. Czas wolny od progresji (PFS)

Czas wolny od progresji* (tygodnie)	Lapatynib + kapecytabina (N = 58)
Pierwszy kwartyl	24,7
Mediana	-
95% CI	(24,7; -)
Trzeci kwartyl	-
Estymaty Kaplana-Meiera (błąd standardowy)	
6. tydzień	0,88 (0,067)
12. tydzień	0,77 (0,092)
18. tydzień	0,77 (0,092)
24. tydzień	0,77 (0,092)
Liczba (%) chorych, u których doszło do progresji/zgonu	6 (10,3)
Liczba (%) obserwacji cenzurowanych	52 (89,7)

* Czas wolny od progresji = (data progresji choroby lub zgonu – data przyjęcia pierwszej dawki leku badanego +1)/7

W okresie obserwacji do 30 września 2008 r. 4 (6,9%) spośród 58 analizowanych chorych zmarło, natomiast 54 chorych (93,1%) nadal żyło. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego 30 tygodni wynosiło 81%. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (Tab. III).

Tab. III. Czas przeżycia całkowitego (OS)

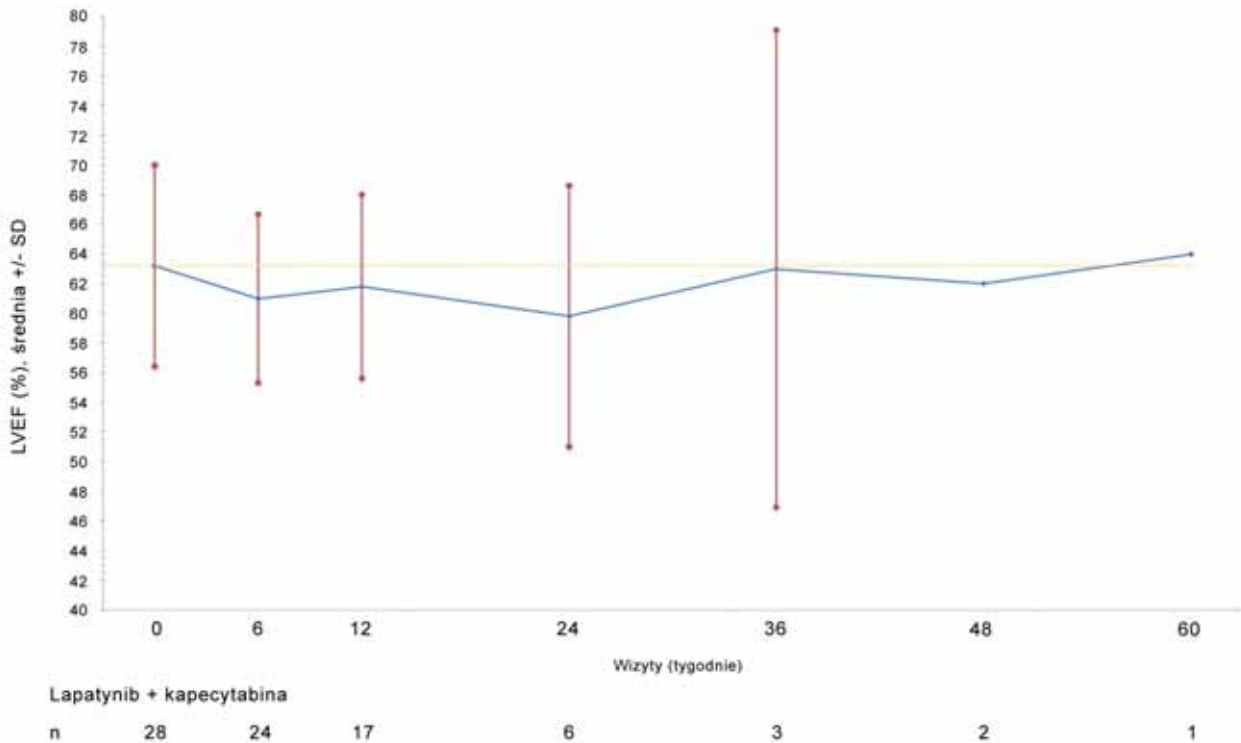
Czas przeżycia całkowitego* (tygodnie)	Lapatynib + kapecytabina (N = 58)
Pierwszy kwartyl	30,4
Mediana	-
95% CI	(30,4; -)
Trzeci kwartyl	-
Estymaty Kaplana-Meiera (błąd standardowy)	
6. tydzień	1,00 (0,000)
12. tydzień	0,90 (0,064)
18. tydzień	0,81 (0,103)
24. tydzień	0,81 (0,103)
30. tydzień	0,81 (0,103)
Liczba (%) zgonów	4 (6,900)
Liczba (%) obserwacji cenzurowanych	54 (93,100)

* Czas przeżycia całkowitego = (data zgonu – data przyjęcia pierwszej dawki leku badanego +1)/7

Wpływ na wydolność mięśnia sercowego

Do 30 września 2008 r. wśród chorych włączonych do badania w Polsce u 3 chorych obserwowano obniżenie LVEF, które spełniało kryteria ciężkiego zdarzenia niepożądanego (3 lub 4 stopień wg National Cancer Institute Common Terminology Criteria lub obniżenie LVEF o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowych i do wartości poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych w danym ośrodku). Wiek tych 3 chorych zawierał się w zakresie od 48 do 54 lat. Obniżenie LVEF u tych chorych wystąpiło w 134., 175. i 41. dniu od rozpoczęcia leczenia, a jego wielkość wynosiła odpowiednio 33%, 31% oraz 23% w stosunku do wartości wyjściowych. U chorych tych czasowo przerwano leczenie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. U wszystkich 3 chorych obniżenie LVEF było bezobjawowe i ustąpiło odpowiednio po 22, 21 i 15 dniach. Chore te były uprzednio leczone lekami o potencjalnie kardi toksycznym działaniu (antracyklinami i trastuzumabem).

Zastosowanie leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną miało niewielki wpływ na średnią wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w analizowanej grupie chorych (Ryc. 1). W Tabeli IV zestawiono dane dotyczące zmian wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w trakcie trwania badania.



Ryc. 1. Średnia zmiana (\pm odchylenie standardowe) wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) u chorych leczonych lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną w badaniu LEAP w Polsce

Tab. IV. Zmiany wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w trakcie trwania badania

Badanie	N	Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) (%)				
		Średnia	SD	Mediana	Minimalna	Maksymalna
Wyjściowe	28	63,2	6,78	60,5	53	80
Tydzień 6.	24	61,0	5,69	60,0	50	70
Tydzień 12.	17	61,8	6,19	60,0	53	70
Tydzień 24.	6	59,8	8,80	61,0	48	69
Tydzień 36.	3	63,0	16,09	65,0	46	78
Tydzień 48.	2	62,0	0,00	62,0	62	62
Tydzień 60.	1	64,0		64,0	64	64
Zakończenie badania	24	61,3	7,00	60,0	50	78

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Do 30 września 2008 r. w obserwowanej grupie chorych zgłoszono 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 13 (16,7%) chorych. Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądającym było bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowych i do wartości poniżej dolnej granicy normy przyjętej w danym ośrodku, które wystąpiło u 3 chorych. We wszystkich tych przypadkach uznano, że zdarzenia były związane z zastosowanym leczeniem. Ogólnie około 29% (4/14) ciężkich zdarzeń niepożądanych zostało ocenionych przez badaczy jako związane z leczeniem. W analizowanej populacji cho-

rych nie obserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych o charakterze hepatotoksyczności, ani śródmiąższowego zapalenia płuc. W Tabeli V zestawiono ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane u chorych włączonych do badania w Polsce.

Tab. V. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Zdarzenie niepożądane wg MedDRA PT	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem badanym	Wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane
Obniżenie LVEF	3	3
Wymioty	1	1
Niedokrwistość	0	2
Biegunka	0	1
Gorączka	0	1
Odwodnienie	0	1
Udar niedokrwienny	0	1
Obrzęk mózgu	0	1
Porażenie połowicze	0	1
Duszność	0	1
Zakrzepica żył głębokich	0	1

Dyskusja

Program rozszerzonego dostępu do leku, taki jak LEAP, pozwala na umożliwienie dostępu do leczenia przed wprowadzeniem leku do obrotu chorym, dla których brak

jest innych skutecznych opcji terapeutycznych i niekwalifikującym się do udziału w innych badaniach klinicznych. Prowadzenie programu rozszerzonego dostępu do leku pozwala także na zebranie dodatkowych danych, dotyczących skuteczności i tolerancji leczenia w szerszej populacji chorych.

Chociaż konstrukcja programu rozszerzonego dostępu nie zakłada testowania hipotez badawczych, uzyskane dane dotyczące skuteczności i tolerancji leczenia można odnieść do wyników innych badań klinicznych. W niniejszej analizie, obejmującej chorych włączonych do LEAP w Polsce, ze względu na schemat badania oraz stosunkowo krótki okres obserwacji nie osiągnięto mediany czasu wolnego od progresji (PFS), ani mediany czasu przeżycia całkowitego (OS). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji 24 tygodni wyniosło w tym badaniu 77%, a prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego 30 tygodni – 81%. Dane te pozostają w zgodności z wynikami uzyskanymi w całej populacji 4283 chorych włączonych do badania LEAP w 45 krajach [19]. W całej populacji chorych w tym badaniu mediana PFS wyniosła 21,1 tygodnia (95% CI = 20,1-22,3), a mediana OS wyniosła 39,6 tygodni (95% CI = 37,7-40,7) [19]. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, obejmującym 399 chorych na rozlanego raka piersi z nadekspresją HER2, po niepowodzeniu uprzedniego leczenia antracyklinami, taksoidami oraz trastuzumabem, w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony uzyskano medianę czasu wolnego od progresji (czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z powodu raka piersi) wynoszącą 24,8 tygodnie (95% CI = 0,43-0,77) oraz medianę OS wynoszącą 62,4 tygodnie (95% CI = 0,55-1,12) [14, 15]. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż do badania LEAP można było włączać chorych w gorszym stanie klinicznym (np. z przerzutami do OUN) oraz takich, którzy byli uprzednio leczeni kapecytabiną. Ponadto, dane uzyskane z LEAP mogą być bardziej reprezentatywne dla chorych leczonych w ramach rutynowej praktyki klinicznej, poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi o ostrych kryteriach włączenia.

Obserwowany w analizowanej grupie dobry profil tolerancji lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną jest zgodny z obserwowanym w innych badaniach klinicznych z lapatynibem. Około 29% zdarzeń spełniających kryteria ciężkiego zdarzenia niepożądanego było potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, w tym w 3 przypadkach obserwowano obniżenie LVEF. W analizie wszystkich 4283 chorych włączonych do badania LEAP zgłoszono 1478 ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 19,4% (829/4283) chorych, a około 38,1% (563/1478) wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych zostało uznanych za związane z leczeniem przez badaczy [19]. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano biegunkę (9,7%), wymioty (4,3%), oraz nudności (2,4%) [19].

W cytowanym uprzednio randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną [14, 15] najczęściej obserwowano biegun-

kę, wymioty, zespół ręka-stopą oraz wysypkę. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły u 6% chorych.

Stosowanie inhibitorów receptora HER2 może być związane z występowaniem kardiotoxyczności [20, 21], dlatego też wskazane jest ścisłe monitorowanie czynności serca u leczonych nimi chorych. W analizowanej grupie chorych istotne obniżenie LVEF, obserwowano u 3 chorych; przebiegało ono bezobjawowo i ustąpiło do czasu kolejnego badania monitorującego. W analizie wszystkich chorych włączonych do badania LEAP obniżenie LVEF obserwowano u 34 chorych [19]. Spośród nich u 21 chorych wystąpiło obniżenie LVEF, spełniające określone w protokole kryteria ciężkiego zdarzenia niepożądanego (obniżenie LVEF o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowych i poniżej dolnej granicy zakresu wartości referencyjnych w danym ośrodku lub stopień 3. lub 4. według National Cancer Institute Common Terminology Criteria), co odpowiada częstości występowania wynoszącej 0,5% (21/4283) [19]. W metaanalizie dotyczącej 3689 chorych otrzymujących lapatynib w ramach 44 różnych badań klinicznych objawowe obniżenie LVEF, obserwowano u 0,2% chorych, a objawowe u 1,4% [22]. Obserwowana w niniejszej analizie częstość wystąpienia obniżenia LVEF, różniąca się od opublikowanych uprzednio danych [14, 15, 19, 22], jest najprawdopodobniej przypadkowa i wynika z małej liczebności analizowanej grupy.

Pomimo ograniczeń interpretacyjnych, wynikających z metodologii badania oraz niewielkiej liczby chorych w analizowanej grupie, uzyskane dane wskazują, że zastosowanie lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi z nadmierną ekspresją HER2, u których doszło do niepowodzenia uprzedniej terapii z zastosowaniem trastuzumabu, stanowi wartościową opcję terapeutyczną dla tych chorych o wybitnie złym rokowaniu.

Podziękowania

Podziękowania dla badaczy biorących udział w badaniu: dr Piotr Plecka, dr Anna Krause, dr Sylwia Kwiat, dr Magdalena Kustra, dr Izolda Mrochen-Domin, dr Małgorzata Czerniawska-Meler, dr Sylwia Jaczewska, dr Iwona Głogowska, dr Ewa Szombara, dr Anna Walaszewska-Czyż, dr Barbara Bauer-Kosińska, dr Tomasz Koniński, dr Bogumiła Czartoryska-Arłukowicz, dr Maria Szczepańska, dr Małgorzata Dyk, dr Piotr Wysocki.

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: tpienkowski@coi.waw.pl

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; 2008.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG i wsp. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
3. Witton CJ, Reeves JR, Going JJ i wsp. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *J Pathol* 2003; 200: 290-97.
4. Slamon DJ, 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: 783-92.
5. 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: 4265-74.
6. Gasparini G, Gion M, Mariani L i wsp. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 355-65.
7. Romond EH, Perez EA, Bryant J i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
8. Smith I, Procter M, Gelber RD i wsp. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
9. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L i wsp. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2786-92.
10. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD i wsp. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110: 965-72.
11. Seidman AD, Berty D, Cirrincione C i wsp. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1642-49.
12. Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M i wsp. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 2006; 11: 318-24.
13. Montemurro F, Redana S, Viale G i wsp. Retrospective evaluation of clinical outcomes in patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing on trastuzumab-based therapy in the pre-lapatinib era. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 436-42.
14. Geyer CE, Forster J, Lindquist D i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-43.
15. 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: 533-43.
16. Kaufman B, Trudeau M, Awada A i wsp. Lapatinib monotherapy in patients with HER2-overexpressing relapsed or refractory inflammatory breast cancer: final results and survival of the expanded HER2+ cohort in EGF103009, a phase II study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 581-8.
17. Di Leo A, Gomez HL, Awiz 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: 5544-52.
18. Johnston S, Pippet J Jr, Pivov X i wsp. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5538-46.
19. Capri G, Chang J, Chen SC 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: 474-80.
20. Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61: 58-66 (suppl 2).
21. Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 2004; 13: 173-83.
22. Perez EA, Koehler M, Byrne J i wsp. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 679-86.

Otrzymano: 22 czerwca 2010 r.

Przyjęto do druku: 19 lipca 2010 r.