

# Rola lapatynibu w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi

The role of lapatinib in HER2-positive breast cancer

*lek. Małgorzata Kuc-Rajca, prof. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski,  
lek. Anna Walaszewska-Czyż*  
*Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,  
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock*  
*Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski*

## STRESZCZENIE

Rak piersi z nadekspresją receptora HER2 lub amplifikacją jego genu stanowi ok. 25–30% zachorowań i wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem i gorszym rokowaniem. Wprowadzenie trastuzumabu – pierwszego leku celowanego ukierunkowanego na zewnątrzkomórkową domenę receptora HER2 – poprawiło skuteczność leczenia. Mimo pierwotnej odpowiedzi na leczenie dochodzi do wytworzenia oporności i progresji choroby. Drugim lekiem wpływającym na receptor HER2 jest lapatynib. Nie stwierdzono krzyżowej oporności między obydwoma lekami. Lapatynib to odwracalny inhibitor kinazy tyrozynowej dwóch receptorów EGFR i HER2. Na podstawie badań klinicznych udowodniono jego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi.

**SŁOWA KLUCZOWE:** rak piersi, HER2, lapatynib, trastuzumab

## ABSTRACT

HER2 positive breast cancer presents 25–35% of newly diagnosed cases and is associated with more aggressiveness and poorer prognosis. The anti-HER2 monoclonal antibody trastuzumab improved the outcome of women with HER positive breast cancer. Despite the primary effectiveness resistance to trastuzumab occurs. The second drug which interacts with HER2 receptor is lapatinib. There is no cross resistance between both drugs. Lapatinib is dual, reversible tyrosin kinase inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) and human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2). Based on the results of the clinical trials the efficacy and safety of lapatinib was confirmed.

**KEY WORDS:** breast cancer, HER2, lapatinib, trastuzumab

## WSTĘP

Rak piersi z nadekspresją receptora HER2 (ludzki naskórkowy czynnik wzrostu, *human epidermal growth factor*) lub amplifikacją jego genu stanowi ok. 25–30% zachorowań. Charakteryzuje się on bardziej agresywnym przebiegiem i gorszym rokowaniem. HER2 jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym i czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leki wpływające na ten receptor [1, 2]. Wprowadzenie trastuzumabu – pierwszego leku celowanego ukierunkowanego na zewnątrzkomórkową domenę receptora HER2 – poprawiło skuteczność leczenia. Mimo pierwotnej odpowiedzi na leczenie po różnym czasie dochodzi do wytworzenia oporności na lek i progresji choroby. Drugim lekiem wpływającym na receptor HER2 jest lapatynib. Nie stwierdzono krzyżowej oporności między obydwoma lekami. W trakcie stosowania lapatynibu może także dochodzić do wytworzenia oporności – mechanizm ten nie jest w pełni poznany, upatruje się go w nadekspresji receptora AXL [3]. Lapatynib to odwracalny inhibitor kinazy tyrozynowej dwóch receptorów EGFR i HER2, czyli części receptorów znajdujących się wewnątrz komórki [4]. Na podstawie badań klinicznych udowodniono jego skuteczność w leczeniu raka piersi.

## LAPATYNIB W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO/ PRZERZUTOWEGO RAKA PIERSI

Lapatynib został zarejestrowany w Europie i Stanach Zjednoczonych w 2007 r. Stosowany jest w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, wykazującego nadekspresję receptora HER2, po nieskuteczności antracyklin, taksanów i trastuzumabu.

W badaniu rejestracyjnym EGF100151 lapatynib podawano w dawce 1250 mg/24 h w sposób ciągły, a kapecytabinę przez 14 dni 21-dniowego cyklu w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup> lub samą kapecytabinę 2500 mg/m<sup>2</sup>/24 h przez 14 dni. Do badania włączono 399 pacjentek. Ze względu na wcześniejsze osiągnięcie założonego celu badania, czyli wydłużenia czasu do progresji choroby, rekrutację przerwano i umożliwiono włączenie lapatynibu u pacjentek z grupy kontrolnej. Leczenie skojarzone wydłużyło istotnie statystycznie czas do progresji choroby (HR = 0,57; 95% CI: 0,43–0,77; p < 0,001; 23,9 vs 18,3 tyg.) oraz zauważono trend w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,78; 95% CI: 0,55–1,12; p = 0,177). Istotnym wnioskiem było zauważenie, iż podczas leczenia skojarzonego rzadziej występowały przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (4 vs 13; p = 0,045) [5]. Wyniki analizy etapowej z 2006 r. zostały potwierdzone w kolejnych analizach w 2008 r.

i 2010 r. [6, 7]. Do najczęstszych działań niepożądanych należały biegunka, zespół ręka–stopa, nudności, wymioty i wysypka. W obu ramionach u 14% pacjentów przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Natomiast leczenie skojarzone nie wiązało się z obniżeniem jakości życia [8]. Nie potwierdzono wartości predykcyjnej zawartości receptora EGFR i stężenia krążącej w surowicy wolnej zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 dla lapatynibu [6].

Skuteczność lapatynibu oceniono także w skojarzeniu z hormonoterapią. W randomizowanym, dwuramiennym badaniu III fazy – EGF 30008 – lapatynib badano w skojarzeniu z letrozolem u pacjentek po menopauzie, z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, odznaczającym się ekspresją receptorów steroidowych i HER2. Podawano: lapatynib w dawce 1500 mg/24 h z letrozolem 2,5 mg/24 h lub sam letrozol. Leczenie skojarzone u pacjentek z nadekspresją HER2 wydłużyło istotnie statystycznie czas do progresji choroby z 3 miesięcy do 8,2 miesiąca (HR = 0,71; 95% CI: 0,53–0,96; p = 0,019). Leczenie skojarzone wiązało się także z częstszym uzyskiwaniem korzyści klinicznej definiowanej jako odpowiedź utrzymująca się co najmniej 6 miesięcy (48% vs 29%; p = 0,003) [9].

## LAPATYNIB W LECZENIU PRZERZUTÓW DO OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO (OUN)

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) jest częstą lokalizacją przerzutów HER2-dodatniego raka piersi i występują one u 25–35% chorych [10, 11]. W retrospektywnej analizie badania rejestracyjnego lapatynibu EGF100151 zauważono, iż w grupie badanej porównywanej z ramieniem kontrolnym przyjmującym kapecytabinę istotnie rzadziej pojawiały się objawowe przerzuty w OUN jako miejsce pierwszej progresji choroby (odpowiednio 2% vs 6%; p = 0,045) [6]. Powyższe dane zachęciły naukowców do oceny skuteczności lapatynibu w leczeniu w takim wskazaniu.

W jednoramiennym badaniu 2 fazy o akronimie LANDSCAPE oceniano skuteczność skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną w leczeniu przerzutów do mózgu pacjentek z rakiem piersi HER2-dodatnim, które nie miały nigdy napromieniania na mózgowie. Do badania włączono 45 chorych z mierzalnymi zmianami, w 43% niedającymi objawów klinicznych. Kryterium wykluczającym była obecność pojedynczej zmiany przerzutowej kwalifikującej się do resekcji chirurgicznej oraz wcześniej stosowana radioterapia klasyczna lub stereotaktyczna na obszar mózgowia. 84% pacjentek miało także zmiany poza ośrodkowym układem nerwowym (69% kości, 49% wątroba, 36% płuca). U 65,9% chorych uzyskano obiektywną od-

powieź na leczenie, nie było całkowitych regresji. Najczęściej dochodziło do progresji tylko zmian w mózgu (78%), rzadziej zmian zarówno w OUN, jak i poza nim (12%), a wyłącznie poza OUN – u 5%. Średni czas do progresji wyniósł 5,5 miesiąca, a do zastosowania radioterapii – 8,3 miesiąca. Zastosowanie leczenia systemowego w momencie rozpoznania przerzutów do mózgu, jeszcze przed włączeniem radioterapii, poza tym, że jednocześnie wpływa na zmiany zarówno w OUN, jak i poza nim, pozwala również odsunąć w czasie konieczność radioterapii i potencjalne skutki napromieniania całego mózgowia. Toksyczność lapatynibu i kapecytabiny była podobna do raportowanej we wcześniejszych badaniach. U ok. połowy pacjentów wystąpiły działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu, głównie biegunka (20%) i zespół ręka–stopa (20%), u 4% chorych spowodowały one konieczność zakończenia leczenia. Nie odnotowano zgonów związanych z prowadzonym leczeniem [12]. Podobną analizę wykonano na podstawie badania prowadzonego w oparciu o program rozszerzonego dostępu do leku. W ocenie ujęto 138 chorych ze zmianami w OUN. Co warto podkreślić: wcześniejsze stosowanie kapecytabiny u 42% nadal wiązało się z możliwością uzyskania odpowiedzi. U 36% stwierdzono obiektywną odpowiedź [13]. Podobnej oceny dokonano na podstawie retrospektywnej analizy 30 pacjentów z przerzutami do OUN leczonych lapatynibem i kapecytabiną. U 86,5% pacjentów stosowano wcześniej napromienianie całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy*). Średni czas trwania odpowiedzi zmian w mózgowiu wynosił 6 miesięcy. Zaobserwowano, iż był on znacznie wydłużony, gdy nie stosowano wcześniej WBRT (18 miesięcy vs 4,5 miesiąca). Ponadto zastosowanie lapatynibu i kapecytabiny jako pierwszego leczenia po stwierdzeniu przerzutów do OUN wiązało się z uzyskaniem dłuższego przeżycia całkowitego niż w przypadku kontynuacji terapii opartej na trastuzumabie, pomimo progresji w OUN (27,9 vs 16,7 miesiąca;  $p = 0,01$ ) [14]. W randomizowanym badaniu III fazy CEREBEL (EGF111438) oceniono częstość występowania przerzutów do OUN podczas leczenia skojarzonego jednym z leków blokujących receptor HER2: lapatynibem lub trastuzumabem w połączeniu z kapecytabiną. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania zmian wtórnych OUN jako pierwszego miejsca nawrotu choroby (odpowiednio 3% vs 4%, badanie przerwano). Leczenie trastuzumabem i kapecytabiną wydłużało istotnie statystycznie czas do progresji choroby w porównaniu ze skojarzeniem lapatynibu i kapecytabiny (6,6 miesiąca vs 8 miesięcy;  $p = 0,021$ ). Trend ten odwracał się w sytuacji, gdy pacjentka już wcześniej otrzymywała trastuzumab [15].

## LAPATYNIB W LECZENIU PRZEDOPERACYJNYM

Znana jest skuteczność trastuzumabu w leczeniu neoadiuwantowym [16]. Wydawało się, że jego połączenie z lapatynibem może poprawić wyniki leczenia dzięki wykorzystaniu innych mechanizmów działania i synergizmu obu leków oraz przypuszczalnemu zmniejszeniu powstawania oporności na terapię.

W randomizowanym badaniu III fazy NeoALLTO oceniono wpływ zastosowania podwójnej blokady receptora HER2 u 455 kobiet. Trastuzumab i lapatynib lub oba leki razem podawano przez 6 tygodni, następnie przez 12 tygodni stosowano jeszcze co tydzień paklitaksel, który razem z leczeniem celowanym kontynuowano po zabiegu operacyjnym. Leczenie celowane prowadzono do 52 tygodni. Podwójna blokada częściej pozwalała uzyskać całkowitą patologiczną odpowiedź (pCR) niż lapatynib i trastuzumab podawane osobno (odpowiednio 51,3% vs 24,7% i 29%) [17].

Leczenie skojarzone było podobnie tolerowane jak monoterapia każdym z leków, przy stosowaniu lapatynibu częściej występowała biegunka. Nie odnotowano zwiększonej kardiotoxyczności, mimo że w kilku badaniach razem z lekami celowanymi stosowano antracykliny. Nadal bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy uzyskanie całkowitej remisji patologicznej będzie miało wpływ na efekty leczenia. Być może odpowiedź przyniosą wyniki badań NeoALTTO i NSABP B-41 [18].

## WNIOSKI

Rak piersi z nadekspresją receptora HER2 lub amplifikacją jego genu stanowi ok. 25–30% zachorowań i charakteryzuje się bardziej agresywnym przebiegiem i gorszym rokowaniem. Wziąwszy pod uwagę, iż u ok. 50% pacjentek z uogólnionym rakiem piersi dojdzie do progresji choroby w pierwszym roku leczenia trastuzumabem oraz że ok. 50% chorych w ogóle nie odpowie na leczenie, bardzo ważna staje się możliwość zaproponowania dalszego leczenia ukierunkowanego molekularnie, ale o innym mechanizmie działania [19]. Do grupy takich leków należy lapatynib, lek podwójnie blokujący receptor HER2. Ma on ugruntowaną pozycję w leczeniu pacjentek po niepowodzeniu terapii trastuzumabem, zarówno w skojarzeniu z chemioterapią, jak i z lekiem hormonalnym – inhibitorem.

Wydaje się, że lek ten będzie miał szczególnie istotne znaczenie w leczeniu zmian przerzutowych w mózgowiu. Na podstawie przeprowadzonych badań wiadomo, że penetruje on do OUN, co wiąże się z jego niezaprzeczalną skutecznością.

## Piśmiennictwo

1. Slamon D., Clark G., Wong S. et al.: Human Breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
2. Dawood S., Broglio K., Buzdar A.U.: Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 92-8.
3. Liu L., Greger J., Shi H. et al.: Novel mechanism of lapatinib resistance in HER2-positive breast tumor cells: activation of AXL. *Cancer Res.* 2009; 69: 6871-6878.
4. Lackey K.: Lessons from the drug discovery of lapatinib, a dual ErbB1/2 tyrosine kinase inhibitor. *Curr. Top. Med. Chem.* 2006; 23: 2502-2512.
5. Geyer C., Forster J., Lindquist D. et al.: Lapatinib plus capecytabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733-2743.
6. Cameron D., Casey M., Press M. et al.: 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.
7. Cameron D., Casey M., Olivia C. et al.: Lapatinib plus capecytabine in women with HER2-positive advanced breast cancer: final results analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2012; 15: 924-934.
8. Zhou X., Cella D., Cameron D. et al.: Lapatinib plus capecytabine versus capecytabine alone for HER2 metastatic breast cancer: quality of life assessment. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 117: 577-589.
9. Johnston S., Pippen J., Pivot X. et al.: Lapatinib combined with letrozol versus letrozol and placebo as first line therapy for postmenopausal hormone-receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538-5546.
10. Stemmler H.J., Kahlert S., Siekiera W. et al.: Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 2006; 15: 219-25.
11. Yau T., Swanton C., Chua S. et al.: Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab. *Acta Oncol.* 2006; 45: 196-201.
12. Bachelot T.D. et al.: LANDSCAPE: an FNCLCC phase II study with lapatinib (L) and capecitabine (C) in patients with brain metastases (BM) from HER2-positive (+) metastatic breast cancer (MBC) before whole-brain radiotherapy (WBR). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(suppl.): 509.
13. Capri G., Chang J., Chen S. et al.: An open-label expanded access study of lapatinib and capecytabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 474-480.
14. Metro G., Foglietta J., Russillo M. et al.: Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 625-630.
15. Congress: ESMO 2012, Abstract: 3778. CEREBEL (EGF111438): An open label randomized phase III study comparing the incidence of CNS metastases in patients (pts) with HER2+ Metastatic Breast Cancer (MBC), treated with Lapatinib plus Capecitabine (LC) versus Trastuzumab plus Capecitabine (TC).
16. Valachis A., Mauri D., Polyzos N. et al.: Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2011; 20: 485-490.
17. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. et al.: Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633-40.
18. Valachis A., Nearchou A., Lind P. et al.: Lapatinib, trastuzumab or the combination added to preoperative chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis of randomized evidence. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 135: 655-662.
19. Huang Z., Brdlik C., Jin P. et al.: A pan-HER approach for cancer therapy: background, current status and future development. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2009; 9: 97-110.

### Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Kuc-Rajca  
Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego  
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock  
Szpital im. Fryderyka Chopina  
05-400 Otwock, ul. Borowa 14/18  
tel.: (22) 710-30-27  
e-mail: malgorzata.kuc-rajca@ecz-otwock.pl