

LAPATINIB – KEZELÉSI LEHETŐSÉG TRASTUZUMAB-REZISZTENS EMLŐRÁKBAN

Pikó Béla

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza,
Megyei Onkológiai Központ, Gyula

Az emlőrákok mintegy negyedében tapasztalható HER2-pozitivitás (sejtfelszíni receptorok felszaporodása) nemcsak a sejtosztódást elősegítő tényező, hanem terápiás célpont is egyben. A kezelés első lehetősége a receptorra extracellulárisan ható monoklonális antitest, a trastuzumab volt. A sejten belül, a tirozinkináz enzim gátlásával mind a HER2-, mind az EGFR által közvetített jelet blokkoló lapatinib ma az egyetlen törzskönyvezett szer trastuzumab-kezelés során progrediáló betegek kezelésére. A törzskönyvezés alapjául szolgáló klinikai vizsgálatban a lapatinib capecitabinnal kombinálva a medián progressziómentes túlélést 4,1 hónapról 8,4 hónapra, a teljes túlélést 15,3 hónapról 15,6 hónapra emelte capecitabinmonoterápiával szemben trastuzumab-rezisztens emlőrákos betegekben. További terápiás előny, hogy a lapatinib – kis molekula lévén – a vér-agy gáton áthatolva a központi idegrendszeri áttétekhez is eljutva kedvezően befolyásolja azok kórlefolását. Mellékhatásai (trastuzumabnál jóval ritkább) szívizom-károsodás, a QT-intervallum meghosszabbodása, hasmenés, pulmonális beszűrődés és jellegzetes bőrtünet (rash). A tünetek a szer adásának felfüggesztésével vagy befejezésével általában megszűnnek, a maradandó károsodás ritka. A lapatinib a törzskönyv szerint capecitabinnal kombinálva, előrehaladott vagy áttétes HER2-pozitív emlőrákos betegek kezelésére alkalmazható, antraciklin, taxán és a metasztatikus betegségben adott trastuzumab utáni progresszióban. A szer alkalmazása jelenleg egyedi méltányossági eljárás keretében kérvényezhető; reményeink szerint a jövőben a finanszírozási forma egyszerűbbé válik. Magyar Onkológia 53:369–375, 2009

Kulcsszavak: tirozinkináz-gátlás, emlőrák, HER2-pozitivitás, trastuzumab-rezisztencia

HER2 is overexpressed in 20–25% of breast cancers and is associated with an aggressive phenotype and poor prognosis. Lapatinib is a dual tyrosine kinase inhibitor selective for inhibition of epidermal growth factor receptor (EGFR1/ErbB1) and HER2/ErbB2. Having more targets, probably its antitumor activity could be more efficient. Preclinical data reveal that lapatinib has activity in trastuzumab-resistant cell lines as well as synergistic activity with trastuzumab. Phase I clinical trials have also shown that lapatinib is well tolerated, with mild diarrhea and skin rash as common toxic effects and low incidence of cardiotoxicity. Lapatinib can cross the blood-brain barrier and might therefore have a role in preventing central-nervous-system progression. In a pivotal phase III trial, a combination of lapatinib and capecitabine almost doubled time to disease progression when compared to capecitabine alone (8.4 vs. 4.1 months) in women with HER2/ErbB2-positive advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclin, taxanes and trastuzumab. The overall survival was 15.6 vs. 15.4 months. Several clinical trials that explore the efficacy of lapatinib in combination with conventional chemotherapeutic agents, hormone therapy and other target therapies are ongoing in advanced breast cancer or in neo-adjuvant and adjuvant settings. Pikó B. Lapatinib – treatment-option in trastuzumab-resistant breast cancer. Hungarian Oncology 53:369–375, 2009

Keywords: breast cancer, lapatinib, trastuzumab resistance, HER2, EGFR

A HER2 receptorok a humán epidermális növekedési faktor receptorok csoportjába tartoznak („EGFR2”-nek is nevezhetők) s genetikailag közelebb állnak az epidermális növekedési faktor receptorhoz (EGFR, HER1), mint a receptorcsalád egyéb tagjai (23, 83). Jelenlegi ismereteink szerint in vivo önálló, specifikus

ligandjuk nincs, hatásukat a receptorcsalád egyéb tagjaival (HER1, HER3, HER4) képzett heterodimerek tagjaként fejtik ki, olyan extracelluláris fehérjékre adott válasz elindítójaként, mint például az epidermális növekedési faktor (23, 63). A sejtfelszínen normális körülmények között is megtalálhatók, és a sejtműködés sza-

Közlésre érkezett:
2009. február 9.

Elfogadva:
2009. október 21.

Levelezési cím:
Dr. Pikó Béla
Békés Megyei
Képviselőtestület
Pándy Kálmán Kórháza
Megyei Onkológiai
Központ
5700 Gyula
Semmelweis u. 1.
Telefon: (06-66) 526-526
Mobil: 06-30-2076-193
Fax: (06-66) 526-662;
(06-66) 561-650
E-mail:
piko_bhome@freemail.hu

A közleményben leírtak a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium által a lapatinib társadalombiztosítási befogadásához benyújtott elemzés egyik forrásul szolgáltak.

bályozásában fontos szerepet játszanak (87). Alapvetően három részből állnak, melyek – némileg leegyszerűsítve – a következők: a sejtfelszínen (azaz a sejthártyán kívül) elhelyezkedő, a dimerizációban szerepet játszó rész; a membránon keresztülvezető szakasz; majd a sejten belül elhelyezkedő, a sejtosztódást befolyásoló, a sejtmag felé jeleket közvetítő rész (33, 36, 39, 40, 67, 87, 95). Termelődésüket a 17-es kromoszómán (a hosszú kar 21-es szegmentumában) (39, 67) található gén szabályozza. Ez normális körülmények között 2 másolatot készít, de genetikai eltérés (amplifikáció) esetében ez a szám 50–100-ra is nőhet, aminek az a következménye, hogy a sejtfelszínen a normálisan található 20–50 ezer helyett akár 2 millió receptor is lehet (49, 50). Ez az igen magas receptormennyiség a sejtek jelentősen fokozott osztódási hajlamát is jelenti.

Ez a génhiba a különböző szerzők szerint az emlőrákos nők 10–30%-ában fordul elő (22, 41, 91). Jó közelítéssel tehát azt mondhatjuk, hogy az emlőtumoros nőbetegek mintegy negyedében kimutatható a HER2 receptor „pozitivitása” vagy immunhisztokémiai módszerrel, vagy a genetikai eltérés detektálása révén (15, 25, 37, 41, 49, 50). A HER2-pozitív tumorokban az érkezett jel hatására a HER2 receptor – önálló ligandkötő képesség hiányában – „koreceptorként” vesz részt a folyamatban, elősegíti a ligandok kötődését az EGFR-család többi tagjához, meghosszabbítja az így keletkező dimerek stabilitását, erősíti a jelátvitelt (39). A jelátvitel következtében aktiválódik a sejten belül elhelyezkedő tirozinkináz enzim, amely a célsejtben specifikus molekulákat foszforilál. A foszforiláció további jelek egymást aktiváló enzimkaskáduszerű láncolatát indítja be. A soklépcsős jelátviteli folyamat onkológiai végeredménye a daganat kialakulása, illetve progressziója (17, 18, 39, 40, 48, 50, 52).

A HER2-POZITÍV EMLŐRÁKOS BETEGEK KEZELÉSÉNEK ELSŐ LEHETŐSÉGE: A TRASTUZUMAB

A HER2 terápiás célú befolyásolására elsőként törzskönyvezett, s ma is a legszélesebb indikációs körben alkalmazott készítmény a trastuzumab, mely a kínai hörccsög petefészek-sejtenyészeten előállított, rekombináns, humanizált, monoklonális antitest. Hatásmechanizmusa komplex: a sejtciklust a G1 fázisban leállítja, fokozza az antitest-dependens celluláris citotoxicitást, elősegíti a HER2 „down-regulációját” a sejtfelszínről, serkenti a funkcióképtelen HER2 homodimerek kialakulását és részlegesen megelőzi a funkcióképes heterodimerek képződését, gátolja az intracelluláris jelátvitelt és az angiogén faktorok termelődését (1–3, 9, 19, 23, 24, 32, 61).

A trastuzumab monoterápiában, első vonalban való alkalmazása (23, 88, 92) a dózis függvényében 24–28%-ban eredményezett tumorválaszt az áttétes emlőrákos betegekben, s a medián teljes túlélés 22,9, illetve 25,8 hónap volt. Citosztatikumokkal (antraciklin, illetve paclitaxel) első vonalban történő kombinálás esetén

az eredményeken javított. Az összevont „kemoterápia” csoport medián 4,6 hónapos progressziómentes és 20,3 hónapos teljes túlélését a trastuzumab hozzáadása 7,4 és 25,1 hónapra emelte, paclitaxel esetében ezek az adatok 3,0 és 6,9, illetve 18,4 és 22,1 hónap voltak (82). Az antraciklinek és a trastuzumab rutinszerű együttes alkalmazásának (és így törzskönyvezésének) gátja a kardiális mellékhatások összeadódása volt (71, 82). Heti adagolás mellett a paclitaxel + trastuzumab kombináció 9 hónapos progresszióig eltelt időt eredményezett (31, 53). A trastuzumabot docetaxellel együtt adva az eredmények hónapokban mért medián értékei a következőképpen alakultak: progresszióig eltelt idő: docetaxel: 5,7; docetaxel + trastuzumab: 10,6, illetve teljes túlélés 22,1 vs. 30,5 (29, 59). Hetente alkalmazva a szereket a progressziómentes időtartam medián 9 hónap volt (25, 28). A hormonkezelés (aromatázgátlók) és a trastuzumab együttes alkalmazásának tapasztalatai ugyancsak kedvezőek, de részleteikre terjedelmi okokból nem térünk ki (13, 35, 90, 96). A készítmény mind önmagában, mind kombinációkban általában jól tolerálható (17, 25, 52, 92).

Sajnos tudomásul kell venni, hogy a primer és szekunder rezisztencia lehetősége miatt a trastuzumabkezelésre várhatóan reagáló betegek „definíciója” (HER2-túlexpresszálók vagy HER2-amplifikálók kimutatása) és a jelentős hatásosság ellenére eleve sem reagál minden beteg a kezelésre, illetve a progresszió gátlása időben is korlátozott. Ez érthető, ha a sejten érő ingerre bekövetkező jelátviteli utak sokaságára, ezzel a „megkerülő utak” kialakulásának kockázatára gondolunk (2, 39, 43, 69).

KEZELÉS A TRASTUZUMAB-KEZELÉS HATÁSTALANNÁ VÁLÁSA ESETÉN

A „progresszióig végzett kezelés” elvének figyelembevételével jelenleg – akár a klinikai gyakorlatban általánosan alkalmazott WHO-kritériumokat (46, 68), akár az újabb RECIST-rendszer meghatározásait (24, 68, 84) vesszük alapul – a daganatos folyamat előrehaladása esetén terápiaváltás szükséges. A HER2-pozitív betegekben létrejött progresszió kezelésére a lapatinib törzskönyvezett (26).

A lapatinib hatása a HER2 receptor intracelluláris szakaszán – mely a tirozinkináz enzimrendszeren keresztül továbbítja a jelet a sejtmagba – alakul ki. Ennek a folyamatnak a megakadályozásával (tirozinkinázgátlás), ugyanúgy kioltható a sejtfelszínen „túltermelt” receptorok (egyéb EGF-receptorokkal képzett heterodimerek révén kifejtett) hatása, mintha a kötőhelyeket befolyásolnánk, ráadásul azon receptorokra is hatással van, ahol a sejten kívüli rész mutáció következtében sérült, eltűnt (60, 69, 78, 79).

A lapatinib kémiaiilag 4-anilino-kinazolin, mely reverzibilis kötődés révén két receptorra (mind az EGFR [ErbB1], mind a HER2 [ErbB2]) érkező szignál továbbjutását blokkolja (4, 26, 36, 42, 64, 70, 73, 89, 98). A hatás a sejten belül alakul ki, az enzim adenosin-trifoszfát (ATP) kötőhelyének

kompetitív gátlásával (40, 48, 75). Nagy gyakorlati jelentőségű, hogy a szer szintetikus kis molekula, mely a vér-agy gáton is könnyen áthatol, és így az agyi áttétek kezelésében is hatékony lehet (14, 38, 54, 62, 90, 98). A preklinikai vizsgálatok szerint a lapatinib és a trastuzumab nem mutattak keresztrezisztenciát (48, 76, 97).

A LAPATINIBBEL ELÉRT EREDMÉNYEK KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN

Egyik korai, fázis II vizsgálatban 41 (5), korábban trastuzumab-kezelésben részesült, áttétes, HER2-pozitív betegnél monoterápiában alkalmazva az akkor még „GW572016” jelzésű készítményt, egy főnél a vizsgálók adatai szerint komplett remisszió, háromnál részleges remisszió következett be, 15 esetben pedig a betegség stabilizálódását érték el. 2004-ben igazolták a vegyület klinikai hatásosságát és jó tolerálhatóságát capecitabinnal kombinált alkalmazás mellett (81).

A törzskönyvezés alapjául szolgáló klinikai vizsgálat (32) érdemes kissé részletesebben is foglalkozni. A fázis III, nyílt, randomizált vizsgálatban összesen 324 nőbeteg vett részt, 163 fő a kombinált (lapatinib + capecitabin), 161 a kontrollként szolgáló, csak capecitabint kapó karon. Valamennyien HER2-túltermelő emlőrákban szenvedtek (ezt vagy a túlexpresszió [+++ pozitivitás] igazolásával, vagy a bizonytalan esetekben [++ pozitivitás] az amplifikáció FISH-vizsgálattal való kimutatásával bizonyították). A betegek többsége (96%) mindkét csoportban metasztatikus betegségben szenvedett, a lokoregionálisan előrehaladott csoportba 9–9 fő volt sorolható. Valamennyien kaptak előrehaladott vagy áttétes tumoruk miatt korábban trastuzumabot monoterápiaként vagy kemoterápiával kombinálva. A vizsgálatban nem vehettek részt a korábban capecitabine-kezelésben részesülők. A beválasztás feltétele volt a szokásos kritériumok (tájékozott beleegyezés, megfelelő laboratóriumi eredmények, általános állapot) mellett kellő myocardium-funkció, amit a balkamrai ejekciós frakciónak (LVEF) az adott intézetben normálisnak elfogadott értékeként határoztak meg. A betegek a kombinált kezelésben naponta 1250 mg lapatinibet és 2000 mg/m² capecitabint, míg monoterápiaként 2500 mg/m² capecitabint kaptak. Az eredményeket az 1. táblázatban mutatom be.

Külön kiemelendő, hogy a magas hatásosságot jelző eredmények alapján a független ellenőrző bizottság a vizsgálatot a tervezett időpont előtt leállította, a vizsgálati karok közötti átjárhatóságot lehetővé tette, és az FDA gyorsított eljárásban, a betegcsoport jellemzőit alapul véve végezte el a lapatinib törzskönyvezését. A jelenleg hatályos alkalmazási előírás (26) szerint: „A Tyverb, capecitabinnal kombinációban, olyan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik tumora ErbB2 (HER2) overexpressziót mutat. Ezeknél a betegeknél a kórfolyamatnak progressziót kell mutatnia a megelőző kezelést követően, amelynek antraciklineket és taxánokat, továbbá a metasztatikus esetekben trastuzumabot kellett tartalmaznia”.

2008 elején Cameron és mtsai (8) ismét elemezték a törzskönyvezési vizsgálat eredményeit az ITT („intent-to-treat”) populáción, azaz valamennyi randomizált betegen, független bizottság statisztikai elemzése alapján. A kumulatív teljes túlélés medián értékét – a kezelési karok közötti átjárhatóság lehetősége mellett – a lapatinib + capecitabin kezelési karon 15,6 hónapnak találták a capecitabin monoterápiával elért 15,3 hónappal szemben. Mások megerősítették a lapatinib agyi áttétekben korábban jelzett kedvező hatását (54, 55). A lapatinibbel kombinált terápiában részesült betegek 2%-ában, a csak kemoterápiát kapók 6%-ában alakult ki klinikai tünetekkel járó központi idegrendszeri metasztázis. 2007-ben Lin és mtsai (56) HER2-pozitív emlőrákosok agyi áttéteiben lapatinib monoterápia adásával kezdett klinikai vizsgálat (EGF105084) folytatásáról számoltak be, melyben progresszió esetén a kezelést capecitabinnal egészítették ki, s így újabb remissziókat sikerült elérni.

A LAPATINIB-KEZELÉS BIZTONSÁGOSSÁGA

A mellékhatások a tirozinkináz-gátlók esetében általában tapasztaltakkal egyeznek, vagy ahhoz hasonlóak.

A kardiotoxicitás jelenlegi ismereteink szerint nem kerülhető el teljesen, mivel a HER2 a szívben termelődő „neuregulinok” ko-receptora, melynek gátlásával kísérletesen is előidézhető in vitro a cardiomyopathia tünetei. Ennek ellenére – pontosan nem ismert molekula-

1. táblázat. Lapatinib és capecitabin kombinált kezelés és capecitabin monoterápia eredményeinek összehasonlítása (32)

Vizsgált paraméter	Lapatinib + capecitabin	Capecitabin monoterápia	Hazard ratio (95% CI)	p-érték
Progresszióig eltelt medián időtartam (hónap)	8,4	4,4	0,49 (0,34–0,71)	< 0,001
Medián progressziómentes időtartam (hónap)	8,4	4,1	0,47 (0,33–0,67)	< 0,001
Teljes tumorválasz % (95% CI)	22 (16–29)	14 (9–21)		0,09
Teljes remisszió (betegszám)	1 (<1%)	0 (0%)		
Részleges remisszió (betegszám)	35 (21%)	23 (14%)		
Klinikai haszon (betegszám)	44 (27%)	29 (18%)		
Halál (betegszám)	36 (22%)	35 (22%)		

A LAPATINIB A KLINIKAI AJÁNLÁSOKBAN

Az Amerikai Egyesült Államokban a „Metastatic Breast Cancer Network” (MBCN) 2007. évi ajánlásaiban (61) már megtalálható a lapatinib, s a 2009-ben aktualizált „National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) klinikai irányelveiben (10) részletesen foglalkoznak vele, capecitabinnal történt kombinálásban „preferált terápiaként” nevesítve. A lapatinib törzskönyvezése óta átfogó európai ajánlás nem született az áttétes emlőrákos betegek kezeléséről.

A hazai szakirodalomban a részben már hivatkozott közleményekben (16, 42, 52, 66, 85, 86) többször utalnak a tirozinkináz-gátlók, illetve nevesítve a lapatinib lehetséges szerepére a metasztatikus emlőrák esetében, de a 2008-as átfogó irányelvekben (30) konkrét javaslatként még nem szerepel, a könyv kéziratának korábbi lezárása miatt.

A lapatinib – az alkalmazási előírásnak megfelelően, capecitabinnal kombináltan (26) – jelenleg méltányossági eljárás keretében, a beteg kérelme alapján, pontosan meghatározott feltételeknek eleget téve férhető hozzá (74). Betegeink érdekében remélem, hogy a meggyőző kezelési eredmények alapján és a költségvetés lehetőségeinek javulását követően a finanszírozási forma egyszerűbbé válik a jövőben, s indokolt esetben a kezelést igénylő betegek könnyebben és gyorsabban jutnak hozzá a készítményhez.

IRODALOM

1. Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer* 94:259–267, 2006
2. Arteaga CL. Trastuzumab, an appropriate first-line single-agent therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer (commentary). *Breast Cancer Res* 5:96–100, 2003
3. Beano A, Signorino E, Evangelista A, et al. Correlation between NK function and response to trastuzumab in metastatic breast cancer patients. *J Translation Med* 6:25–35, 2008
4. Biscardi JS, Ishizawa RC, Silva CM, et al. Tyrosine kinase signaling in breast cancer: epidermal growth factor receptor and c-Src interactions in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2:203–210, 2000
5. Blackwell KL, Kaplan EH, Franco SX, et al. A phase II, open-label, multicenter study of GW572016 in patients with trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Ed.), 22(14S):3006, 2004
6. Burris HA, Hurwitz HI, Dees EC, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 23:5305–5313, 2005
7. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 19:1068–1074, 2008
8. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 112:533–543, 2008

lárás mechanizmusok következtében – a lapatinib szív-károsító hatása jóval kisebb, mint a trastuzumabé (49). A mellékhatás megelőzésére és időben történő észlelésére az LVEF kezelés előtti és alatti rendszeres meghatározása szükséges (45, 71). Az ejekciós frakció eltérése esetén a lapatinib adásának felfüggesztésére vagy befejezésére kerül sor (26, 70); szerencsére ez a mellékhatás az esetek többségében reverzibilis (7, 11, 61, 62, 65).

Előrehaladott tumorban szenvedő betegeken végzett, nem kontrollált, dóziseszkalációs vizsgálat során (47) észlelték a QT-idő megnyúlását, melynek esetében óvatosság szükséges a lapatinib adása során. Természetesen figyelemmel kell lenni arra, hogy a QT meghosszabbodása számos okból bekövetkezhet (kálium-, magnéziumhiány, veleszületett hosszú QT-szindróma, gyógyszerhatás, magas kumulatív dózisu antraciklin-kezelés, stb.). Az esetleges ioneltéréseket a lapatinib adása előtt korrigálni kell, illetve a kezelés idején rendszeres EKG-kontrollok végzése szükséges (44, 57, 58, 75).

Intersticiális tüdőbetegség kialakulásakor (6, 26, 32), ha az Grade 3 vagy magasabb fokozatú pulmonális toxicitással jár (azaz oxigén adása válik szükségessé) (93), a lapatinib adását abba kell hagyni, s a beteget a szokásos módon, pulmonológus bevonásával kell kezelni.

A különféle mechanizmusokkal ható tirozinkináz-gátlók közös mellékhatása a hasmenés (14). Bár mechanizmusa pontosan nem tisztázott, a felső gasztrointesztinális szakasz nyálkahártyájára kifejtett növekedési hatás gátlásával magyarázzák (6, 14). Súlyos hasmenés esetén a lapatinib adását fel kell függeszteni (26, 45), és a beteg folyadék- és elektrolit-háztartásának rendezése után lehet csak adásával ismét próbálkozni (26, 62). A tünetek visszatérte esetén a kezelést be kell fejezni. Érdemes figyelembe venni, hogy mind a lapatinib, mind a capecitabin mellékhatása állhat a háttérben (27)! A lapatinib alkalmazási előírásában (26) tüneti szerként a loperamid adását javasolják a következőképpen: kezdeti adagként 4 mg, majd 4 óránként 2–2 mg adása mindaddig, amíg a széklet formálttá nem válik, illetve a betegnek az elmúlt 12 órában nem volt hasmenése. A gyógyszer adagolása természetesen nem teszi feleslegessé a só-víz-háztartás rendezését, a hospitalizálást, sőt, adott esetben az intenzív észlelést (62).

Leginkább szembetűnő, de szerencsére többnyire nem súlyos (bár megfelelő beteg tájékoztatás hiányában ijesztő jelenség) a bőrkiütés („rash”) (12, 19, 26, 45, 62). Oka a hámban bekövetkezett EGFR-gátlás (14, 21, 80). A betegek 25–30%-ában fordul elő, általában Grade 1–2 súlyosságú (maculosus, papulosus bőrtünetek vagy bőrpír, viszketés és körülírt bőrleválás nélkül, illetve ezekkel társulva) (93, 94). Az elváltozás emlékeztet a folliculitisre vagy az acneiform gyógyszer-kiütésre, de a típusos esetekben hiányoznak a comedók (illetve szövettanilag sem lehet micro-comedókat kimutatni). Kialakulásakor a lapatinib adásának átmeneti felfüggesztése szükséges; külsőleg clindamycin, belsőleg tetracycline adható (20, 34, 51, 72, 94).

9. Cardoso F, Piccart MJ, Durbecq V, et al. Resistance to trastuzumab: a necessary evil or a temporal challenge? *Clin Breast Cancer* 3:247–257, 2002
10. Carlson RW, Craig AD, Anderson BO, et al. Breast Cancer – National Comprehensive Cancer Network – Practice Guidelines in Oncology, v.1. 2009
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
11. Chan A. Lapatinib – Overview and current role in metastatic breast cancer. *Cancer Res Treat* 38:198–200, 2006
12. Chu QS, Schwartz G, De Bono J, et al. Phase I and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with capecitabine in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 25:3753–3758, 2007
13. Clemens M, Kaufman B, Mackey JR, et al. Trastuzumab plus anastrozole may prolong overall survival in postmenopausal women with HER2-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer: Results of a post-hoc analysis from the TANDEM study. 2007 Breast Cancer Symposium, Abstr 231, 2007
http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+&+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=52&abstractID=40220
14. Corkery B, O'Donovan N, Crown J. Targeted treatment of advanced and metastatic breast cancer with lapatinib. *OncoTargets Ther* 1:21–34, 2008
15. Cserni G, Kálmán E, Kulka J, et al. HER2 immunhisztokémiai vizsgálatok minőségellenőrzése – Egy magyarországi körvizsgálat eredményei. *Magyar Onkológia* 51:23–29, 2007
16. Dank M, Zergényi É, Torgyik L, et al. Az emlőrák kemoterápiája. In: *Onkofarmakológia*. Szerk.: Jeney A, Kralovánszky J, Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest 2005, pp. 679–695
17. De Laurentiis M, Canello G, Zinno L, et al. Targeting HER2 as a therapeutic strategy for breast cancer: a paradigmatic shift of drug development in oncology. *Ann Oncol* 16 (Suppl 4):iv7–iv13, 2005
18. Di Cosimo S, Baselga J. Looking beyond trastuzumab: new targeted therapies in breast cancer. *Breast International Group (BIG) Newsletter* 8:10–15, 2006
19. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. 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* 26:5544–5552, 2008
20. Dobozy E. Az Erbitux bőrtünetei és kezelésük (előadás). „A fejnyak tumoros betegek Erbitux + sugárterápia kezelése kapcsán felmerülő aktuális kérdések” Szimpózium, Budapest, 2009
21. Eaby B. Nursing management of patients receiving EGFR inhibitors – cancer resources, nurses' notes, nursing continuing education, continuing education modules. <http://www.oncolink.com/resources/article.cfm?c=16&s=59&ss=224&id=961>
22. Eckhardt S. A daganatok gyógyszeres kezelésének új területe: a célzott molekuláris terápia. *Magyar Tudomány* 166:536–566, 2005
23. Egervári K. Az emlőrák HER2 diagnosztikájának aktuális kérdései (egyetemi doktori értekezés). DEOEC Patológiai Intézet, Debrecen, 2008
http://www.ganymedes.lib.unideb.hu:8080/.../Egervari_Kristof_tezis_magyar.pdf
24. Egyed K. Bizonyítékokon alapuló onkoterápia. In: *Onkofarmakológia*. Szerk.: Jeney A, Kralovánszky J. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest 2005, pp 206–219
25. EMEA (European Medicines Agency). Herceptin alkalmazási előírás
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Herceptin/H-278-PI-hu.pdf>
26. EMEA (European Medicines Agency). Tyverb alkalmazási előírás
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tyverb/H-795-PI-hu.pdf>
27. EMEA (European Medicines Agency). Xeloda alkalmazási előírás
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xeloda/H-316-PI-hu.pdf>
28. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20:1800–1808, 2002
29. Extra JM, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Trastuzumab (Herceptin) plus Taxotere versus Taxotere alone as first line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): results of a randomised multicentre trial. *Eur J Cancer* 2(Suppl 3):125 (Abstr 239), 2004
30. Fodor J, Gonda G, Gódey M. Az emlő daganatainak ellátása. In: *A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei*. Szerk.: Kásler M, Semmelweis Kiadó, Budapest 2008, pp 329–369
31. Fountzilias G, Tsavdaridis D, Kalogera-Fountzilias A, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 12:1545–1551, 2001
32. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355:2733–2743, 2006
33. Gianni L. The “other” signaling of trastuzumab: antibodies are immunocompetent drugs. *J Clin Oncol* 26:1778–1780, 2008
34. Gilde K. Az anti-EGFR terápia dermatológiai vonatkozásai. „Amgenius” Tudományos Szimpózium, Visegrád, 2009
35. Hogan M. Exemestane & trastuzumab found cost-effective adjuvant treatments, models show. *Oncology Times* 29:51–53, 2007
36. Hynes NE. Tyrosine kinase signaling in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2:154–157, 2000
37. Isola J, Tanner M, Forsyth A, et al. Interlaboratory comparison of HER-2 oncogene amplification as detected by chromogenic and fluorescence in situ hybridization. *Clin Cancer Res* 10:4793–4798, 2004
38. Ito Y, Tokudome N, Sugihara T, et al. Does lapatinib, a small-molecule tyrosine kinase inhibitor, constitute a breakthrough in the treatment of breast cancer? *Breast Cancer* 14:156–162, 2007
39. Jeney A. Molekuláris onkofarmakológia. In: *Onkofarmakológia*. Szerk.: Jeney A, Kralovánszky J, Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest 2005, pp 397–418
40. Johnston S, Leary A. Lapatinib: a novel EGFR/HER2 tyrosine kinase inhibitor for cancer. *Drugs Today* 42:441–453, 2006
41. Káhán Zs. A HER-2 status klinikai jelentősége emlőrákban. *LAM* 11:138–144, 2001
42. Káhán Zs. Emlőrák az onkológiai gyakorlatban – A megelőzéstől a gondozásig. *LAM* 16:739–746, 2006
43. Kairouz R, Daly RJ. Tyrosine kinase signalling in breast cancer: modulation of tyrosine kinase signalling in human breast cancer through altered expression of signalling intermediates. *Breast Cancer Res* 2:197–202, 2000
44. Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsade de pointes: Recent advances. *Curr Opin Cardiol* 22:39–43, 2007
45. Kaplan EH, Jones CM, Berger MS. A phase II, open-label, multicenter study of GW572016 in patients with trastuzumab refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol, Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstr 981, 2003
46. Kerpel-Fronius S. A daganatellenes gyógyszerek vizsgálómódszerei. In: *A felnőttkori daganatos betegségek gyógyszeres kezelése*. Szerk.: Eckhardt S, Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest 1998, pp 111–150
47. Koch KM, Lee D, Mangum S, et al. Pharmacokinetics of GW572016 in an ascending dose tolerability study of phase I cancer subjects. *Eur J Cancer* 1(Suppl 5): poster 559, 2003
48. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res* 66:1630–1639, 2006
49. Kopper L, Tímár J. A daganatokban keletkezett génhibák okai és következményei. Génhibák gyakoribb daganatokban. Emlőrák. In: *Molekuláris onkológia*. Szerk.: Kopper L, Tímár J, Semmelweis Kiadó, Budapest 2007, pp 129–132
50. Kopper L, Tímár J. A patológiai vizsgálatok szerepe a „célzott” terápia kialakításában, hatásának monitorozásában és a betegségek kimenetelének előrejelzésében. *Magyar Tudomány* 167:990–997, 2007
51. Kopper L, Tímár J. A molekuláris terápia mellékhatásai. In: *Molekuláris Onkológia*. Szerk.: Kopper L, Tímár J, Semmelweis Kiadó, Budapest 2007, pp 247–256

52. Láng I, Hitre E. Molekulárisan célzott biológiai terápia a szolid tumorok kezelésében I. Emlőrák és colorectalis rák. *LAM* 17:565–570, 2007
53. Láng I. Lehetőségek és eredmények a Taxol®-Herceptin® kombináció alkalmazásával. *Magyar Onkológia* 46:195–196, 2002
54. Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, 24:18S:503, 2006
55. Lin NU, Dieras V, Llossignol D, et al. EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). *ASCO Annu Meet Proc J Clin Oncol* 25(18S):1012, 2007
56. Lin NU, Paul D, Dieras V, et al. Lapatinib and capecitabine for the treatment of brain metastases in patients with HER2+ breast cancer: an updated analysis from EGF105084, Abstr 6076 <http://www.posters2view.com/sabcs07/viewp.php?nu=6076>
57. Lin NU, Winer EP. Small molecule tyrosine kinase inhibitors – New targets for therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 6:204–210, 2004
58. Liu Q, Madabushi R, Garnett C, et al. Experience in QT evaluation of oncology drug products since ICH E14 guidance. *J Clin Oncol* 26(Suppl): Abstr 2554, 2008
59. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. 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* 23:4265–4274, 2005
60. Molina MA, Saez R, Ramsey EE, et al. NH(2)-terminal truncated HER-2 protein but not full-length receptor is associated with nodal metastasis in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 8:347–353, 2002
61. Morrow PK. Targeted therapy in breast cancer. In: *Metastatic Breast Cancer Network 2nd Annual Meeting*, Houston, 2007 <http://www.mbcnetwork.org/uploads/TARGETED%20RX%20BR%20CA%202007.pdf>
62. Moy B, Goss PE. Lapatinib: Current status and future directions in breast cancer. *Oncologist* 11:1047–1057, 2006
63. Nahta R, Yu D, Hung M-C, Hortobagyi GN, et al. Mechanism of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 3:269–280, 2006
64. Nelson MH, Dolder CR. A review of lapatinib ditosylate in the treatment of refractory or advanced breast cancer. *Ther Clin Risk Manag* 3:665–673, 2007
65. Nelson R. Mechanism explains different cardiotoxicity of trastuzumab and lapatinib. June 14, 2007 <http://www.theheart.org/article/797013.do>
66. Orosz Zs, Sági Z, Szentirmay Z, et al. Paradigmaváltás daganatok patológiai diagnosztikájában: molekuláris alapú differenciáldiagnosztika, prognosztika és prediktív patológia. *Magyar Onkológia* 51:103–112, 2007
67. Orosz Zs. Az immunhisztokémia szerepe a daganatterápiás célpontok azonosításában. *Biokémia* 28:82–86, 2004
68. Park JO, Lee SI, Song SY, et al. Measuring response in solid tumors: Comparison of RECIST and WHO Response Criteria. *Jpn J Clin Oncol* 33:533–537, 2003
69. Park JW, Neve RM, Szollosi J, et al. Unraveling the biologic and clinical complexities of HER2. *Clin Breast Cancer* 8:392–401, 2008
70. Peck SR. Lapatinib, a dual ErbB-1/ErbB-2 kinase inhibitor, in the treatment of HER2-overexpressing local advanced and metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 7:224–227, 2006
71. Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: Pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 83:679–686, 2008
72. Pikó B. Panitumumab alkalmazása az áttétes vastag- és végbélrákos betegek kezelésében. *Magyar Onkológia* 53:135–142, 2009
73. Prenzel N, Zwick E, Leserer M, et al. Tyrosine kinase signalling in breast cancer. Epidermal growth factor receptor: convergence point for signal integration and diversification. *Breast Cancer Res* 2:184–190, 2000
74. Rapi K. Országos Egészségbiztosítási Pénztár Főigazgató Helyettes körlevele valamennyi onkológiai centrum vezetőjének a Tyverb méltányossági kérelmekkel kapcsolatban. *Nyt. szám: 97-125/08*. 2008. szeptember 9. http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUS-ZAK_EUSZOLG/GYOGYSZER/EGYEDI%20T%C3%81MOGAT%C3%81SOK/125F%C5%90IG.K%C3%96RLEV%C3%89L%20VALAMENNYI%20ONK.CENTRUMNAKTYVERB.PDF
75. Rusnak DW, Affleck K, Cockerill SG, et al. The characterization of novel, dual ErbB-2/EGFR, tyrosine kinase inhibitors: potential therapy for cancer. *Cancer Res* 61:7196–203, 2001
76. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor ErbB2 tyrosine kinase inhibitor GW2016 on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 1:85–94, 2001
77. Ryan Q, Ibrahim A, Cohen MH, et al. FDA drug approval summary: Lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *Oncologist* 13:1114–1119, 2008
78. Saez R, Molina MA, Ramsey EE, et al. p95HER-2 predicts worse outcome in patients with HER-2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 12:424–431, 2006
79. Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:628–638, 2007
80. Segaut S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 16:1425–1433, 2005
81. Schwartz G, Chu QSC, Hammond LA, et al. Phase I clinical, biology, and pharmacokinetic study of the combination of GW572016 and capecitabine in patients with advanced solid tumors. *ASCO Annu Meet Proc, J Clin Oncol* 22(14S):3070, 2004
82. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783–792, 2001
83. Slamon DJ, Clark GM, Won SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 235:177–182, 1987
84. Therasse P. Measuring the clinical response. What does it mean? *Eur J Cancer* 38:1817–1823, 2002
85. Tímár J. Fontolva haladó klinikai onkológia – Gondolatok az ASCO 42. konferenciája kapcsán. *Medical Tribune* 4:14–16, 2006
86. Tímár J. Kis lépések az onkológia, nagy lépések a beteg emberek számára – ASCO 2007, Chicago, *Medical Tribune* 5:16–17, 2007
87. Tóth J, Szentkúti A. HER2-expresszió emlőrákban. *Magyar Onkológia* 44:39–51, 2000
88. Tsutani Y, Ohsumi S, Aogi K, et al. A case of metastatic breast cancer with HER2 gene amplification that responded completely to single agent trastuzumab. *Breast Cancer* 13:374–377, 2006
89. Tzahar E, Waterman H, Chen X, et al. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neu-regulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol* 16:5276–5287, 1996
90. Untch M, Jackisch Ch. Therapy with lapatinib: Current status in women with advanced breast cancer. *Breast Care* 2:76–80, 2007
91. Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Couturier J, et al. Calibration of immunohistochemistry for assessment of HER2 in breast cancer: results of the French multicentre GEPFICS study. *Histopathology* 42:337–347, 2003
92. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20:719–726, 2002
93. Without Author. Common Toxicity Criteria – US Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research – Oncology Tools – NCI (National Cancer Institute) <http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm>
94. Without Author. Cutaneous effects. Skin rash associated with targeted therapy, last modified on 10/25/2006 <http://www.managecrc.com/html/side-effect-rash.asp>

95. Witton CJ. Structure of HER receptors and intracellular localisation of downstream effector elements gives insight into mechanism of tumour growth promotion. *Breast Cancer Res* 5:206–207, 2003
96. Wong ZW, Isaacs C, Harris L, et al. A phase II trial of letrozole and trastuzumab for ER and/or PgR and HER2 positive metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol, Abstr* 444, 2003
97. Wood ER, Truesdale AT, McDonald OE, et al. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (lapatinib), relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res* 64:6652–6659, 2004
98. Yamauchi H, LaFortune T, Ueno NT. Lapatinib in the treatment of breast cancer. *Clin Med Ther* 1:513–526, 2009