

Wstęp: Wprowadzenie terapii celowanej do leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi wpłynęło na poprawę rokowania w tej grupie chorych [1–7]. Lapatynib, drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej, specyficznie ukierunkowany na wewnątrzkomórkową domenę receptora HER2 i HER1, jest stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu terapii schematami zawierającymi trastuzumab [6, 7].

Cel pracy: Analiza skuteczności i tolerancji lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentek z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi leczonych w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej (COZL).

Materiał i metody: Chore z rozsiałym rakiem piersi z nadekspresją HER2, u których doszło do progresji po poprzedniej terapii zawierającej antracykliny, taksoidy oraz trastuzumab, leczone były lapatynibem (1250 mg dziennie) oraz kapecytabiną (2000 mg/m² w dniach 1–14., w cyklach co 21 dni). Analizowano odpowiedź na leczenie, czas do progresji, czas przeżycia całkowitego oraz tolerancję leczenia.

Wyniki: Od 1 sierpnia 2007 r. do 30 września 2009 r. leczono 35 chorych. Skuteczność leczenia oceniano u 34 chorych, a tolerancję u 35. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,1 miesiąca. Częściową remisję (PR) obserwowano u 5 (14,7%), całkowitą remisję (CR) u 1 (2,9%), a stabilizację choroby (SD) u 19 (55,9%) chorych. Korzyść kliniczną z leczenia odniosło 17 (50%) chorych. Mediana czasu do progresji wynosiła 5,65 miesiąca. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, w analizowanej grupie zmarło 16 (45,7%) chorych.

Zdarzenia niepożądane obserwowano u 24 (68,6%) chorych, w tym u 8 (22,9%) w 3. i 4. stopniu nasilenia. Z powodu toksyczności leczenie przerwano u 3 chorych. Najczęściej obserwowano erytrodystezję dłoniowo-podeszwową (40%), biegunkę (31,4%), osłabienie (17,2%) oraz hepatotoksyczność (17,2%).

Wnioski: Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną stanowi wartościową opcję terapeutyczną o akceptowalnym profilu toksyczności u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z udziałem trastuzumabu.

Słowa kluczowe: rozsiany rak piersi, HER2/neu, lapatynib z kapecytabiną, podwójny inhibitor kinazy tyrozynowej.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych z rozpoznaniem przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi leczonych w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

Assessment of the efficacy and safety of lapatinib in combination with capecitabine in patients with metastatic HER2-positive breast cancer treated in Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

Elżbieta Starostawska, Anna Czerepińska, Agata Chrzanowska-Kapica, Krzysztof Czarnocki

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

Wstęp

Wprowadzenie terapii celowanej do współczesnych metod leczenia raka piersi przyniosło istotną poprawę rokowania w grupie chorych z nadekspresją receptora HER2/neu/ErbB2 [1–7].

Receptor HER2 jest jedną z izoform tworzących rodzinę receptora dla nabłonkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) należącego do receptorowych kinaz tyrozynowych [8]. Receptorowe kinazy tyrozynowe są białkami uczestniczącymi w rozpoznawaniu i przenoszeniu sygnałów docierających do komórki z zewnątrz, zaangażowanymi w procesy proliferacji, różnicowania i apoptozy komórek (w tym również nowotworowych) [8–10]. Do rodziny EGFR obok receptora HER2/ErbB2 należą 3 inne izoformy, tj. HER1/ErbB1, HER3/ErbB3 i HER4/ErbB4 [11]. Zarówno HER1, jak i HER2 ulegają nadekspresji w wielu nowotworach (w tym również w raku piersi), będąc atrakcyjnym celem molekularnym dla selektywnych leków przeciwnowotworowych [11].

Odkrycie nadekspresji HER2/ErbB2 i amplifikacji odpowiadającego mu genu u 25–30% chorych na raka piersi oraz powiązanie tego faktu z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i gorszym rokowaniem [12] doprowadziło do zsyntetyzowania przy zastosowaniu metod inżynierii genetycznej trastuzumabu – humanizowanego monoklonalnego przeciwciała ukierunkowanego na domenę zewnątrzkomórkową receptora HER2. Lek ten, poprawiając skuteczność dostępnych metod leczenia systemowego zarówno w postępowaniu uzupełniającym, jak i w leczeniu choroby rozsianej, stał się podstawą współczesnego leczenia HER2-dodatniego raka piersi [1–5].

Istotnym problemem klinicznym pozostaje jednak zjawisko zarówno pierwotnej, jak i nabytej (wtórnej) oporności na leczenie schematami opartymi o trastuzumab. W badaniach klinicznych z zastosowaniem schematów zawierających trastuzumab i taksoidy w pierwszej linii leczenia choroby rozsianej wskazano, że 25–60% chorych nie uzyskuje odpowiedzi na ten rodzaj terapii [2, 3, 13–15]. Ponadto, u większości chorych odpowiadających początkowo na leczenie trastuzumabem i chemioterapią dochodzi do progresji choroby w ciągu pierwszego roku leczenia [1–3, 13–15].

Background: Introduction of targeted therapy in the treatment of HER2-positive breast cancer patients had a favourable impact on prognosis in this patient population [1-7]. Lapatinib, a small molecule tyrosine kinase inhibitor directed against the intracellular HER2 and HER1 receptor domain, is indicated in combination with capecitabine in patients with HER2-positive advanced breast cancer who have progressed after therapy with trastuzumab-containing regimens [6, 7].

Aim of the study: Assessment of the efficacy and safety of lapatinib in combination with capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated in Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej (COZL).

Material and methods: Women with HER2-positive metastatic breast cancer who have progressed after therapy with anthracycline-, taxane-, and trastuzumab-containing regimens were treated with lapatinib (1,250 mg daily) and capecitabine (2,000 mg/m² days 1–14 of a 21-day cycle). Patients were analysed for response to treatment, time to progression, overall survival and tolerability.

Results: From 1 August 2007 to 30 September 2009, 35 patients were treated. Treatment efficacy was assessed in 34 patients and tolerability in 35 patients. The median treatment duration was 6.1 months. Partial remission (PR) was observed in 5 (14.7%) patients, complete remission (CR) in 1 (2.9%) patient, and stable disease (SD) in 19 (55.9%) patients. Clinical benefit was observed in 17 (50.0%) patients. The median time to progression was 5.65 months. The median overall survival was not reached; in the analysed group 16 (45.7%) patients died.

Adverse events were observed in 24 (68.6%) patients, including grade 3 or 4 adverse events in 8 (22.9%) patients. The treatment was interrupted due to toxicity in 3 cases. The most common adverse events were erythrocytopenia (40%), diarrhoea (31.4%), asthenia (17.2%) and liver toxicity (17.2%).

Conclusions: Lapatinib in combination with capecitabine is a valuable treatment option in HER2-positive metastatic breast cancer patients who have progressed after treatment with trastuzumab-containing regimens with acceptable toxicity.

Key words: metastatic breast cancer, HER2/neu, lapatinib with capecitabine, dual tyrosine kinase inhibitor.

Mechanizmy leżące u podstaw rozwoju oporności na trastuzumab nie zostały w pełni poznane. Wśród potencjalnych przyczyn rozważa się efekt zmniejszenia gęstości receptora HER2 na powierzchni komórek (*down regulation*), nasilenie przewodnictwa sygnału przez inne niż HER2 receptory dla czynników wzrostu (np. EGFR lub IGF1-R) [16] czy wreszcie zmiany dotyczące samego receptora HER2 [17], powodujące jego niewrażliwość na terapię celowaną. W tym ostatnim przypadku chodzi zwłaszcza o powstawanie (np. w rezultacie rozkładu proteolitycznego) skróconej, pozbawionej domeny zewnątrzkomórkowej (*extracellular domain* – ECD) formy receptora HER2, tj. białka p95^{ErbB2} [18–20]. Zjawisko to, ocenione na ok. 37% wszystkich przypadków przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi, prowadzi do powstania szczególnie agresywnego fenotypu opornego na działanie inhibitorów ECD.

W rozwoju oporności komórek na trastuzumab podkreśla się też ostatnio aktywność szlaku sygnalizacyjnego 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K) [21] oraz spadek aktywności, utratę lub mutację w obrębie PTEN (*phosphatase and tensin homolog on chromosome ten, locus 10q23.31*), tj. białka o aktywności fosfatazy odłączającej reszty fosforowane od lipidów błony komórkowej, działającego też jako inhibitor szlaku kinaz białkowych AKT (zmniejszających z kolei aktywność protein proapoptotycznych) [22].

W przypadkach pierwotnej lub wtórnej oporności na działanie inhibitorów zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 atrakcyjną opcją terapeutyczną o ustalonej obecnie pozycji w leczeniu HER2-dodatniego zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego raka piersi jest zastosowanie lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną. Lapatynib to drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej o podwójnym mechanizmie działania, specyficznie ukierunkowany na wewnątrzkomórkową domenę receptora ErbB1 (HER1) i ErbB2 (HER2) [23, 24]. Powoduje bezpośrednie hamowanie szlaków sygnalizacyjnych odmiennych od tych, na które działają inhibitory ECD, wykazując zarówno działanie synergistyczne w stosunku do trastuzumabu, jak i aktywność w przypadkach opornych na trastuzumab [24]. Działanie przeciwnowotworowe lapatynibu jest niezależne od utraty PTEN czy aktywności PI3K [25]. Ponadto, w przeciwieństwie do trastuzumabu, lapatynib wykazuje aktywność w guzach nowotworowych z ekspresją p95^{ErbB2}, hamując zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* podstawową fosforylację czynnika p95 [18, 26].

Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną jest obecnie zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi z progresją po wcześniejszym leczeniu zawierającym antracykliny, taksony i trastuzumab podawany w rozsiały raku piersi. Badaniem potwierdzającym rolę lapatynibu w leczeniu opornego na trastuzumab raka piersi było wielośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją – EGF100151 – porównujące wyniki leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną z wynikami dotyczącymi stosowania kapecytabiny w monoterapii w grupie kobiet z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, który uległ progresji po wcześniejszej chemioterapii antracyklinami i taksonami oraz leczeniu trastuzumabem [6, 7]. Wyniki wstępnej analizy wykazały przewagę leczenia skojarzonego w tak istotnym stopniu, że badanie przerwano w toku (przy liczbie włączonych chorych 399, zamiast planowanych 528), a chorym leczonym kapecytabiną w monoterapii zaproponowano przejście do drugiego ramienia badania [6]. Wyniki dalszych analiz potwierdziły korzyści terapeutyczne płynące z leczenia skojarzonego – wykazano 43-procentową redukcję ryzyka progresji w ramieniu chorych leczonych lapatynibem z kapecytabiną w porównaniu z chorymi otrzymującymi kapecytabinę w monoterapii oraz istotne klinicznie i statystycznie wydłużenie mediany czasu do progresji (*time to progression* – TTP) (6,2 vs 4,3 miesiąca; HR 0,57; *p* = 0,00013) [7]. W cytowanym badaniu lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną okazał się schematem ogólnie dobrze tolerowanym. Przewaga leczenia skojarzonego w badaniu EGF100151 wyrażała się także rzadszym występowaniem przerzutów do ośrodkowego układu ner-

wowego (OUN) jako pierwszego miejsca nawrotu u chorych leczonych lapatynibem z kapecytabiną w porównaniu z leczonymi tylko kapecytabiną [7]. Obecnie trwają liczne badania kliniczne II i III fazy zmierzające do ustalenia roli lapatynibu w leczeniu chorych na wczesnego raka piersi (w postępowaniu neoadiuwantowym i adiuwantowym) [27–30], w postaciach zaawansowanych (w leczeniu zapalnego raka piersi) [31] oraz w chorobie przerzutowej – w pierwszej linii leczenia choroby rozsianej [32, 33] oraz w skojarzeniu z innymi cytostatykami [34–38].

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu zawierającego lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentek z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi leczonych w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej (COZL) od 1 sierpnia 2007 r. do 30 września 2009 r.

Materiał i metody

Analizą objęto wszystkie chore zakwalifikowane do leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną od 1 sierpnia 2007 r. do 30 września 2009 r. Kwalifikację do leczenia przeprowadzono wg następujących kryteriów: kliniczne rozpoznanie raka piersi potwierdzone w badaniu histopatologicznym, nadekspresja receptora HER2 wykazana w badaniu immunohistochemicznym – IHC (wynik 3+), lub potwierdzona w badaniu FISH amplifikacja genu HER2, stadium zaawansowania miejscowego (stopień IIIB lub IIIC wg TNM) lub obecność przerzutów odległych (stopień IV), stwierdzona progresja po wcześniejszym leczeniu zawierającym antracykliny i taksoidy (w postępowaniu uzupełniającym lub w stadium rozsiewu) oraz trastuzumab (w chorobie rozsianej), stan sprawności ogólnej 0–2 wg WHO, prawidłowe wartości parametrów morfologii krwi obwodowej, funkcji nerek i wątroby, bez istotnych zaburzeń lub stanów upośledzających wchłanianie w przewodzie pokarmowym, brak przeciwwskazań ze strony układu krążenia do zastosowania potencjalnie kardiotoksycznego leczenia, a w szczególności wartość wyjściowa frakcji wyrzutowej lewej komory w badaniu echokardiograficznym powyżej 50% oraz brak cech jawnej klinicznie zastoinowej niewydolności krążenia, niestabilizowanego nadciśnienia tętniczego lub niestabilnej choroby wieńcowej, wykluczenie ciąży. Zastosowanie badanego schematu w III i dalszych liniach leczenia choroby rozsianej dotyczyło pacjentek poddawanych terapii po niepowodzeniu schematów zawierających trastuzumab, zanim lapatynib był dostępny.

Charakterystykę kliniczną zakwalifikowanych do leczenia chorych przeprowadzono na podstawie ich wieku, rozpoznania histopatologicznego, statusu receptorów hormonalnych, stopnia zaawansowania (IIIB, IIIC lub IV), lokalizacji przerzutów (trzewna, pozatrzewna), liczby okolic zajętych, czasu trwania i przyczyny zakończenia poprzedniego leczenia trastuzumabem, określenia linii leczenia schematem lapatynib + kapecytabina (II lub dalsze).

U wszystkich chorych leczenie lapatynibem rozpoczynano w dawce 1250 mg raz dziennie doustnie oraz kapecytabiną w dawce 1000 mg/m² dwa razy dziennie doustnie w dniach 1–14., w cyklach powtarzanych co 21 dni.

Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. W przypad-

ku występowania działań niepożądanych modyfikowano dawki leków i/lub wydłużano odstępy czasu między kolejnymi cyklami kapecytabiny.

Monitorowanie chorych objętych leczeniem wg powyższego schematu obejmowało badania laboratoryjne, tj. morfologię krwi obwodowej oraz pełny panel badań biochemicznych, wykonywanych w odstępach 3-tygodniowych; badanie echokardiograficzne, powtarzane co 6–9 tyg.; badanie EKG, wykonywane raz w miesiącu; badania obrazowe oceniające skuteczność leczenia, głównie badanie tomografii komputerowej, powtarzane w odstępach 2–3-miesięcznych.

W ocenie skuteczności zastosowanego leczenia uwzględniono: czas trwania leczenia (od rozpoczęcia leczenia do zakończenia leczenia z jakiegokolwiek powodu), czas do progresji (*time to progression* – TTP) (od rozpoczęcia leczenia do czasu stwierdzenia progresji), czas przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS) (od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek powodu), odpowiedź na leczenie (wg skali RECIST), współczynnik korzyści klinicznej (odsetek chorych z CR + PR + SD \geq 6 miesięcy).

Toksyczność leczenia oceniono wg NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia w postaci zastoinowej niewydolności serca (*congestive heart failure* – CHF), stopień nasilenia obserwowanych zaburzeń określono wg klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem pakietu Statistica 8.1. Stat. Soft Inc.

Dane scharakteryzowano za pomocą wartości medialnej, rozrzutu oraz odchylenia standardowego. Analizę czasu trwania leczenia, TTP oraz OS przeprowadzono z użyciem metody Kaplana-Meiera. Wszystkie obliczenia wykonano dla 95-procentowego przedziału ufności (95% CI).

Wyniki

Charakterystyka chorych

Analizą objęto grupę 35 chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi zakwalifikowanych do leczenia lapatynibem z kapecytabiną od 1 sierpnia 2007 r. do 30 września 2009 r.

Wszystkie analizowane przypadki dotyczyły stadium choroby rozsianej. Mediana wieku w analizowanej grupie chorych wynosiła 58 lat, z zakresem wieku 31–78 lat. Charakterystykę kliniczną chorych objętych badaniem przedstawiono w tabeli 1.

Mediana czasu leczenia schematami zawierającymi trastuzumab wynosiła 7,8 miesiąca, przy najkrótszym czasie leczenia 2 miesiące, a najdłuższym 53 miesiące.

Najczęstszą przyczyną zakończenia terapii opartej o trastuzumab była progresja procesu nowotworowego po uzyskanej uprzednio odpowiedzi (oporność wtórna) – stwierdzona u 26 (74,3%) analizowanych chorych, w 3 (8,6%) przypadkach obserwowano pierwotną oporność na leczenie, zaś w 6 (17,1%) przypadkach wystąpiła progresja choroby w postaci przerzutów do OUN, przy utrzymującej się odpowiedzi w zakresie obwodowych zmian przerzutowych. W tej ostatniej sytuacji trudno jest orzekać o wystąpieniu

zjawiska oporności na trastuzumab, wobec praktycznego braku penetracji leku przez barierę krew–mózg [39].

Czas leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną

Mediana czasu leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną w ocenianej grupie 35 chorych wynosiła 6,1 miesiąca (SD = 4,52; 95% CI: 5,185–8,339). U 6 (17,1%) chorych czas leczenia przekraczał 12 miesięcy. Najkrótszy czas leczenia (0,8 miesiąca) odnotowano u chorej, u której przerwano terapię z powodu uogólnionej erytrodermii, a najdłuższy (15,2 miesiąca) u chorej z mnogimi zmianami przerzutowymi (w tym do OUN) nadal kontynuującej terapię. W podgrupie chorych z przerzutami w OUN mediana czasu leczenia wynosiła 6,4 miesiąca (SD = 5,06; 95% CI: 3,621–6,698), przy czym u 3 chorych czas leczenia przekraczał 12 miesięcy.

W momencie przeprowadzenia analizy, leczenie ocenionym schematem zakończono u 27 chorych (77,1% wszystkich leczonych). Przyczyną zakończenia terapii była nieakceptowalna toksyczność w 3 (8,6%) przypadkach, progresja procesu nowotworowego w 24 (68,6%) przypadkach, przy

pierwotnym braku odpowiedzi u 9 (25,7%) chorych. U 11 (31,4%) chorych po zakończeniu terapii ocenianym schematem prowadzony jest obecnie inny rodzaj leczenia przeciwnowotworowego.

Ocena skuteczności leczenia

Analizę skuteczności leczenia przeprowadzono u 34 chorych; nie uwzględniając przypadku chorej, u której przerwano leczenie przed upływem miesiąca z powodu nieakceptowalnej toksyczności.

Najczęstszym rodzajem obserwowanej przez autorów odpowiedzi na leczenie była stabilizacja choroby (SD), którą odnotowano u 19 (55,9%) z analizowanych chorych. Częściową remisję (PR) stwierdzono u 5 (14,7%) chorych, a całkowitą remisję (CR) u 1 (2,9%) chorej z pozatrzewną lokalizacją zmian przerzutowych. Do progresji choroby (PD) doszło u 9 chorych (26,3%). Korzyść kliniczną uzyskano u 17 (50%) chorych. Wśród 11 chorych z przerzutami w OUN (wszystkie chore po uprzednim napromienianiu na obszar mózgowia lub radiochirurgii stereotaktycznej) współczynnik korzyści klinicznej, na podstawie łącznej oceny zarówno obwodowych zmian przerzutowych, jak i zmian w OUN, wynosił 63,6%. Zestawienie danych dotyczących oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 2.

Mediana TTP wśród 34 (ocenionych pod względem skuteczności leczenia) chorych wynosiła 5,65 miesiąca (SD = 3,98; 95% CI: 4,199–7,567), z zakresem od 1 do 15,2 miesiąca (ryc. 1).

Mediana TTP w przypadkach zastosowania ocenianego schematu w drugiej linii leczenia choroby rozсіяnej wynosiła 6,1 miesiąca (SD = 3,96; 95% CI: 3,299–6,592), dla trzeciej i dalszych linii leczenia 4,25 miesiąca (SD = 4,98; 95% CI: 3,680–7,711), przy czym z uwagi na małą liczebność podgrup dane nie wykazywały cech znamienności statystycznej.

Mediana OS nie została osiągnięta. W analizowanej grupie zmarło 16 chorych (45,7%), wszystkie z powodu progresji procesu nowotworowego. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego roku w analizowanej grupie chorych wynosiło 58% (ryc. 2).

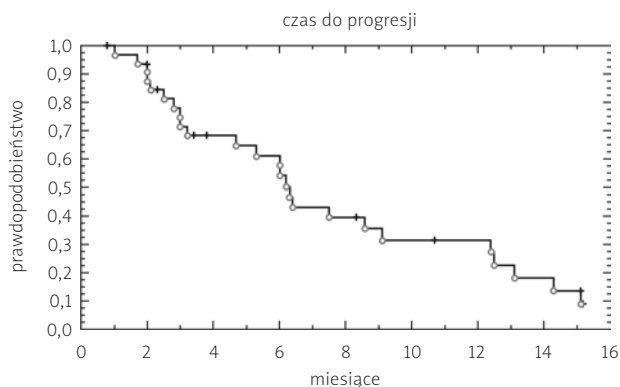
Tabela 1. Cechy kliniczne analizowanej populacji chorych
Table 1. Clinical features in analyzed patients

Cecha	Liczba chorych n = 35	% chorych n = 35
Wiek (lata)		
mediana	58	–
zakres	31–78	
Rozpoznanie histopatologiczne		
rak przewodowy	33	94,3
rak zrazikowy	2	5,7
Status receptorowy		
ER+ i/lub PGR+	12	34,3
ER– i PGR–	23	65,7
Stadium zaawansowania		
IIIB i IIIC	0	0
IV	35	100
Liczba okolic zajętych		
≥ 3	20	57,2
2	11	31,4
1	4	11,4
Lokalizacja przerzutów		
trzewna	30	85,7
pozatrzewna	5	14,3
Przerzuty w OUN	11	31,4
Linia leczenia wg schematu lapatynib + kapecytabina		
II	18	51,4
III	9	25,7
dalsza	8	22,9
Stan sprawności wg WHO		
0	4	11,4
1	24	68,6
2	7	20,0

Tabela 2. Odpowiedź na terapię lapatynibem z kapecytabiną w analizowanej grupie chorych

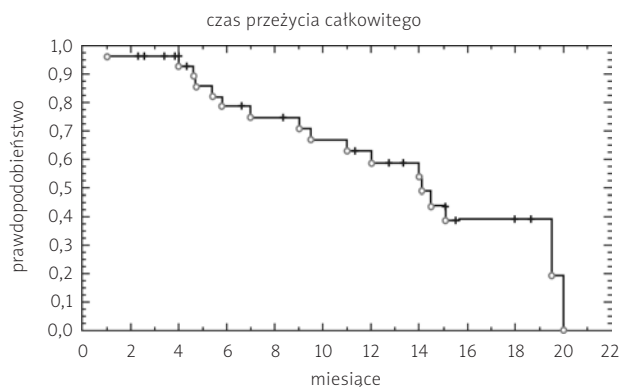
Table 2. Response to treatment with lapatinib and capecitabine in analyzed patients

Odpowiedź na leczenie lapatynib + kapecytabina	Liczba chorych n = 34	% chorych n = 34
Odpowiedź na leczenie		
CR	1	2,9
PR	5	14,7
SD	19	55,9
PD	9	26,5
Korzyść kliniczna (CR + PR + SD ≥ 6 miesięcy), n = 34	17	50,5
Korzyść kliniczna (CR + PR + SD ≥ 6 miesięcy) u chorych z przerzutami do OUN, n = 11	7	63,6



Ryc. 1. Estymacja wg Kaplana-Meiera czasu do progresji (TTP) w analizowanej grupie chorych leczonych lapatynibem z kapecytabiną w COZL

Fig. 1. Kaplan-Meier estimates for time to progression (TTP) in patients treated with lapatinib plus capecitabine in COZL



Ryc. 2. Estymacja wg Kaplana-Meiera czasu przeżycia całkowitego (OS) w analizowanej grupie chorych leczonych lapatynibem z kapecytabiną w COZL

Fig. 2. Kaplan-Meier estimates for overall survival (OS) in patients treated with lapatinib plus capecitabine in COZL

Najkrótszy czas przeżycia, wynoszący ok. miesiąca, odnotowano u chorej z mnogimi zmianami przerzutowymi, zmarłej wśród objawów gwałtownie postępującej choroby nowotworowej. Najdłuższy obserwowany czas przeżycia w analizowanej grupie wynosił 20 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od uzyskania korzyści klinicznej z leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną przedstawiono na ryc. 3.

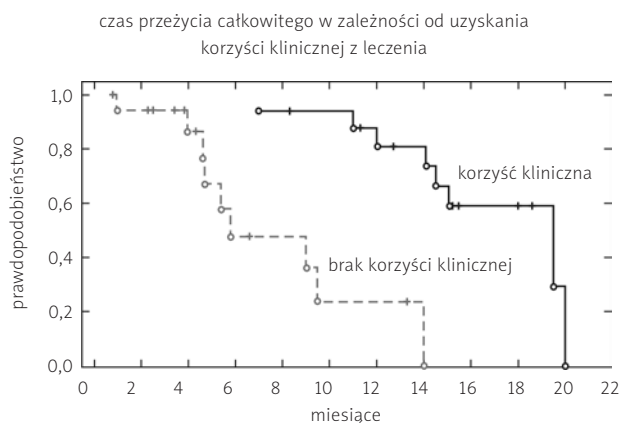
Ocena tolerancji leczenia

Leczenie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną było ogólnie dobrze tolerowane. Zdarzenia niepożądane wystąpiły wprawdzie u 24 chorych (68,6% wszystkich leczonych), jednak większość z nich była w 1. i 2. stopniu nasilenia wg NCI CTCAE, łatwo poddawała się standardowej farmakoterapii lub wymagała jedynie modyfikacji sposobu dawkowania lapatynibu lub kapecytabiny.

Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. odnotowano u 8 osób (22,9%). W większości przypadków, po włączeniu intensywnego leczenia wspomagającego oraz zmianie sposobu dawkowania, możliwe było kontynuowanie terapii. U 3 chorych (8,6%) leczenie zakończono z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (CHF III klasy wg NYHA, zatorowość płucna, uogólniona erytrodermia). Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu toksyczności leczenia.

Spośród 24 chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, u 22 (62,9%) zachodziła konieczność redukcji dawki kapecytabiny i/lub wydłużenia odstępu czasu między kolejnymi cyklami podawania tego leku, przy czym w 2 przypadkach jednocześnie zmniejszono czasowo dawkę lapatynibu. Najczęstszym obserwowanym w materiale autorów rodzajem toksyczności była erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa – u 14 chorych (40%), następnie biegunka – u 11 chorych (31,4%), osłabienie – u 6 chorych (17,2%), oraz objawy toksyczności ze strony wątroby – u 6 chorych (17,2%).

U 2 (5,7%) osób wystąpiły objawy niepożądane ze strony układu krążenia w postaci objawowej CHF – klasy III wg NYHA z towarzyszącym obniżeniem LVEF i bólami stenokardialnymi w jednym przypadku oraz klasy II wg NYHA, bez



Ryc. 3. Estymacja wg Kaplana-Meiera czasu przeżycia całkowitego w zależności od uzyskania korzyści klinicznej z leczenia

Fig. 3. Kaplan-Meier estimates for overall survival by clinical benefit

korelacji ze spadkiem LVEF u drugiej chorej. W obu opisanych przypadkach po zaprzestaniu podawania lapatynibu z kapecytabiną oraz włączeniu właściwej farmakoterapii nastąpiło wycofanie obserwowanych objawów CHF w czasie 3–6 tyg. U jednej z tych chorych (z CHF klasy II) możliwy był powrót do leczenia ocenianym schematem (przy zmodyfikowanym sposobie dawkowania).

U jednej chorej wystąpiły objawy przeciążenia prawej komory serca na tle rozwoju masywnej zatorowości płucnej, co stanowiło przyczynę definitywnego zakończenia leczenia przeciwnowotworowego.

Szczegółowe dane dotyczące tolerancji leczenia chorych leczonych w COZL przedstawiono w tabeli 3.

Podsumowanie

Doświadczenia własne COZL w leczeniu wg schematu lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną potwierdzają jego skuteczność (współczynnik korzyści klinicznej wynoszący 50%), przy jednocześnie dobrej tolerancji. Zdaniem autorów niniejszej pracy jest to wartościowy i bezpieczny schemat dla pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi po niepowodzeniu terapii

Tabela 3. Zdarzenia niepożądane obserwowane u chorych leczonych lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną w analizowanej grupie chorych**Table 3.** Adverse events in patients treated with lapatinib and capecitabine

Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Każdy stopień wg NCI CTC		1.–2. stopień wg NCI CTC		3.–4. stopień wg NCI CTC	
	n	%	n	%	n	%
Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa	14	40	9	25,7	5	14,3
Uogólniona erythrodermia	1	2,9	–	–	–	–
Biegunka	11	31,4	11	31,4	–	–
Oslabienie	6	17,1	6	17,1	–	–
Hepatotoksycznosc	6	17,1	6	17,1	–	–
Niedokrwistosc	5	14,3	5	14,3	–	–
Trombocytopenia	2	5,7	2	5,7	–	–
Leukopenia	1	2,9	1	2,9	–	–
Nudnosc	2	5,7	2	5,7	–	–
Objawowa zastoinowa niewydolnosc serca CHF	2	5,7	–	–	2	5,7
Zatorowosc plucna	1	2,9	–	–	1	2,9

opartej o trastuzumab. Nieco lepsze wyniki leczenia obserwowano, stosując ten schemat w drugiej linii leczenia choroby rozlanej w porównaniu z dalszymi liniami leczenia. W analizie wyników uzyskanych w COZL, mając na uwadze jej retrospektywny charakter, należy uwzględnić małą liczebność grupy oraz jej dużą niejednorodność.

Dyskusja

Wprowadzenie lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną do leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi z nadekspresją HER2, u których doszło do niepowodzenia wcześniejszej terapii z zastosowaniem trastuzumabu, stanowi nową, wartościową opcję terapeutyczną dla tych chorych, o wybitnie złym rokowaniu.

W niniejszej retrospektywnej analizie skuteczności leczenia chorych w ośrodku autorów wykazano 17,6% obiektywnych odpowiedzi, odsetek chorych uzyskujących korzyść kliniczną wyniósł 50%, a mediana TTP 5,65 miesiąca, co jest zgodne z opublikowanymi danymi z badań klinicznych dotyczących tego schematu leczenia [6, 7, 40]. W badaniu klinicznym III fazy z randomizacją (EGF100151), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi z nadekspresją receptora HER2 w fazie progresji po uprzednim leczeniu zawierającym taksoidy, antracykliny i trastuzumab, współczynnik odpowiedzi (CR + PR) wyniósł 23,7%, a u 38% chorych obserwowano stabilizację choroby [7]. Korzyść kliniczną (CR + PR + SD \geq 6 miesięcy) obserwowano u 29,3% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 7,4 miesiąca w grupie chorych otrzymujących lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, a mediana TTP 6,2 miesiąca.

W otwartym jednoramiennym badaniu dotyczącym zastosowania lapatynibu z kapecytabiną w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi z nadekspresją HER2 po niepowodzeniu uprzedniego leczenia z udziałem antracyklin i taksoidów, zarówno podawanych uprzednio terapii trastuzumabem, jak i nie-

otrzymujących tego leku, uzyskano korzyść kliniczną u 57,7%, częściową remisję u 44% i stabilizację choroby u 44% pacjentek [40]. Mediana TTP wyniosła 6,3 miesiąca w tej grupie chorych.

Chociaż w interpretacji wyników uzyskanych w ośrodku autorów niniejszej pracy należy uwzględnić jej retrospektywny charakter oraz małą liczebność ocenianej grupy, to wyniki te mogą odzwierciedlać korzyść z zastosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w codziennej praktyce klinicznej.

W analizowanej grupie chorych u 11 występowały przerzuty do OUN. U 63,6% z tych chorych uzyskano korzyść kliniczną (odpowiedź obiektywna lub SD \geq 6 miesięcy), a mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,4 miesiąca. Pomimo ograniczeń interpretacyjnych wynikających z tak nieznacznej liczby chorych z przerzutami do OUN, dane te wskazują, że zastosowanie lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną pozwala na uzyskanie korzyści klinicznej u chorych, u których doszło do progresji w OUN. W opublikowanym badaniu klinicznym II fazy obejmującym 242 HER2-dodatnie chore z przerzutami do OUN, u których zastosowano lapatynib w monoterapii w dawce 1500 mg/dobę, obserwowano odpowiedzi obiektywne w OUN u 6% chorych, mediana PFS wyniosła 2,4 miesiąca, a mediana OS 6,4 miesiąca [41], jednakże spośród 50 chorych, u których zastosowano lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, odpowiedzi obiektywne w OUN uzyskano u 20% chorych, a PFS wyniósł 3,65 miesiąca [41]. Aktywność schematu zawierającego lapatynib i kapecytabinę u chorych z przerzutami do OUN ma szczególne znaczenie wobec faktu częstego pojawiania się przerzutów do mózgu w przebiegu HER2-dodatniego raka piersi (ze wskaźnikiem przeżycia jednego roku poniżej 20%), przy praktycznym braku przekroczenia bariery krew–mózg przez wielkocząsteczkowy trastuzumab [39].

Obserwowany w analizowanej grupie chorych profil tolerancji jest podobny do obserwowanego w innych badaniach klinicznych z zastosowaniem lapatynibu. Do najczęściej

występujących zdarzeń niepożądanych należały biegunka oraz zespół ręka–stopa. W cytowanym badaniu EGF100151 lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną okazał się schematem ogólnie dobrze tolerowanym [6, 7]. Większość obserwowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych w grupie chorych leczonych lapatynibem z kapecytabiną była w stopniu 1. i 2.; częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 4. wg NCI CTCAE była niska i wynosiła 6%, podobnie jak w grupie chorych otrzymujących kapecytabinę w monoterapii.

Inhibitory HER2 wykazują potencjalne działanie kardiotoksyczne [42–45], dlatego też u chorych poddawanych terapii skierowanej przeciwko HER2 rutynowo monitoruje się stan układu krążenia, w tym wartość LVEF. Objawy niepożądane ze strony układu krążenia w postaci CHF wystąpiły u 2 chorych, co stanowi 5,7% badanej grupy. W metaanalizie obejmującej 3689 chorych włączonych do badań klinicznych z zastosowaniem lapatynibu częstość występowania objawowej kardiotoksyczności wynosiła 0,2%, a bezobjawowej 1,4% [45]. Częstsze występowanie obserwowanych objawów związanych z układem krążenia w analizowanej grupie jest najprawdopodobniej przypadkowe i wynika z małej liczebności analizowanej grupy.

Dane z niniejszej retrospektywnej analizy wyników leczenia w ośrodku autorów pracy potwierdzają istotną korzyść kliniczną z zastosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego raka piersi z nadekspresją HER2, u których doszło do niepowodzenia po uprzednim leczeniu celowanym z udziałem trastuzumabu. Wprowadzenie tego schematu leczenia do rutynowej praktyki klinicznej daje możliwość kontynuowania blokowania receptora HER2 i pozwala na uzyskanie odpowiedzi klinicznej u istotnego odsetka chorych przy dobrej tolerancji leczenia.

Piśmiennictwo

1. 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* 2001; 344: 783-92.
2. 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* 2005; 23: 4265-74.
3. Gasparini G, Gion M, Mariani L, et al. 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.
4. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
5. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al.; HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
6. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-43.
7. Cameron D, Casey M, Press M, et al. 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.
8. Hackel PO, Zwick E, Prenzel N, Ullrich A. Epidermal growth factor receptors: critical mediators of multiple receptor pathways. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 184-9.
9. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *Eur J Cancer* 2002; 38 Suppl. 5: S3-10.
10. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1990; 265: 7709-12.
11. Stern DF. Tyrosine kinase signaling in breast cancer: ErbB family receptor tyrosine kinases. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 176-83.
12. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ulrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
13. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. 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.
14. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, Gelman R, Winer EP. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110: 965-72.
15. Seidman AD, Berty D, Cirrincione C, et al. 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: 1642-9.
16. Lu Y, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, Pollak M. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1852-7.
17. Segatto O, King CR, Pierce JH, Di Fiore PP, Aaronson SA. Different structural alterations upregulate in vitro tyrosine kinase activity and transforming potency of the erbB-2 gene. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 5570-4.
18. Xia W, Liu LH, Ho P, Spector NL. Truncated ErbB2 receptor (p95^{ErbB2}) is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016. *Oncogene* 2004; 23: 646-53.
19. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña 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* 2007; 99: 628-38.
20. Molina MA, Sáez 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* 2002; 8: 347-53.
21. O'Brien NA, Browne BC, Chow L, et al. The role of receptor tyrosine kinase and activated PI3K signalling in response/resistance to ErbB2-targeted therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112 (Suppl): Abstract 2013.
22. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004; 6: 117-27.
23. Xia W, Mullin RJ, Keith BR, et al. Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene* 2002; 21: 6255-63.
24. 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* 2006; 66: 1630-9.
25. Spector NL, Xia W, Burris H 3rd, et al. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2502-12.
26. Xia W, Husain I, Liu L, et al. Lapatinib antitumor activity is not dependent upon phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 in ErbB2-overexpressing breast cancers. *Cancer Res* 2007; 67: 1170-5.
27. Moy B, Goss PE. TEACH: Tykerb evaluation after chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2007; 7: 489-92.
28. Guarneri V, Frassoldati A, Piacentini F, Jovic G, Giovannelli S, Oliva C, Conte P. Preoperative chemotherapy plus lapatinib or trastuzumab

- or both in HER2-positive operable breast cancer (CHERLOB Trial). *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 192-4.
29. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Anthracycline-based preoperative chemotherapy plus lapatinib and trastuzumab or both in HER2-positive breast cancer: Preliminary cardiac safety report of the CHER LOB trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2009, 27: 573.
 30. Frassoldati A, Guarneri A, Bottini A, et al. Preplanned first-step analysis of LET-LOB neoadjuvant study: A double-blind randomized phase IIIb trial of letrozole (L) plus lapatinib (Lp) or placebo (P) in postmenopausal HER2-ve, HR+ve operable breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2009; 27: 570.
 31. Kaufman B, Trudeau M, Awada A, et al. 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.
 32. Di Leo A, Gomez HL, Awiz 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* 2008; 26: 5544-52.
 33. Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, et al. 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.
 34. Dang CT, Lin NU, Lake D, et al. Preliminary safety results of dose-dense (dd) doxorubicin and cyclophosphamide (AC) followed by weekly paclitaxel (P) with trastuzumab (T) and lapatinib (L) in HER2 overexpressed/amplified breast cancer (BCA). *ASCO Meeting Abstracts* 2008; 26: 518.
 35. Cianfrocca ME, Rosen ST, von Roenn JH, Rademaker AW, Rubin SD, Friedman RA, Rozario CP, Gradishar WJ. A phase I trial of pegylated liposomal anthracycline and lapatinib (L) combination in the treatment of metastatic breast cancer (MBC): First evaluation of an anthracycline and lapatinib combination in the treatment of MBC. *ASCO Meeting Abstracts* 2007; 25: 1079.
 36. Slamon D, Gomez HL, Kabbinnar FF, Amit O, Richie M, Pandite L, Goodman V. Randomized study of pazopanib + lapatinib vs. lapatinib alone in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2008; 26: 1016.
 37. O'Connor RA, Kennedy MJ, McDermott SR, et al. Phase I evaluation of lapatinib (L) and epirubicin (E) in patients (pts) with anthracycline (anth)-naive metastatic breast cancer (MBC). *ASCO Meeting Abstracts* 2009; 27: 1107.
 38. Brain E, Dalenc F, Lokiec F, et al. GEP01: A phase I study of lapatinib (L) and vinorelbine (VNR) in HER2 overexpressing (HER2+) locally advanced or metastatic breast cancer (LAMBC) patients (pts): A FNCLCC Group of early phase trials study. *ASCO Meeting Abstracts* 2009; 27: 1051.
 39. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2349-51.
 40. Xu B, Jiang Z, Chua D, et al. An open-label, single arm study of lapatinib and capecitabine in Chinese women with advanced or metastatic breast cancer (MBC). Poster presented at European Society for Medical Oncology 34rd Annual Meeting; September 20-24, 2009; Berlin, Germany. *Eur J Cancer* Vol 7 (2) Abstract Book; abstract 5052.
 41. Lin NU, Diéras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1452-9.
 42. Cook-Bruns N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61 (Suppl. 2): 58-66.
 43. 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.
 44. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7811-9.
 45. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 679-86.

Adres do korespondencji

Anna Czerepińska

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
I Oddział Chemioterapii z Pododdziałem Radioterapii
Pododdział Chemioterapii Diennej
ul. dr. K. Jaczewskiego 7
20-090 Lublin
tel. +48 81 747 75 11 w. 229
faks +48 81 747 75 11 w. 123
e-mail: aczerepinska@cozl.pl