

Lapatinib – działania niepożądane

Lapatinib – adverse effects

Magdalena Magiera

Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek

Streszczenie

Lapatinib jest lekiem cytotoksycznym należącym do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych, zarejestrowanym do leczenia zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, u pacjentów z nadekspresją receptora HER2. Lapatinib jest lekiem dobrze tolerowanym. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności i wymioty), zaburzenia dermatologiczne (wysypka) i zmęczenie. Terapia lapatinibem wiąże się także z ryzykiem wystąpienia hepatotoksyczności. Badania kliniczne wskazują na możliwość efektywnego zastosowania leku również w innych chorobach nowotworowych związanych z nadekspresją receptora HER2. (*Farm Współ 2017; 10: 84-90*)

Słowa kluczowe: lapatinib, działania niepożądane

Summary

Lapatinib is a cytotoxic drug belonging to the group of tyrosine kinase inhibitors, registered for the treatment of advanced breast cancer or metastatic breast cancer in patients overexpressing HER2 receptor. Lapatinib is a well-tolerated drug. The most common adverse effects include gastrointestinal disorders (diarrhea, nausea and vomiting), dermatologic disorders (rash) and fatigue. Therapy with lapatinib is also associated with the risk of hepatotoxicity. Clinical trials indicate a possibility of effective use of the drug in other cancer diseases with overexpression of HER2 receptor. (*Farm Współ 2017; 10: 84-90*)

Keywords: lapatinib, adverse effects

Wykaz skrótów:

ABCBI (ang. ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1) - glikoproteina P

ALT (ang. alanine transaminase) – aminotransferaza alaninowa

ATP (ang. adenosine triphosphate) - adenozylo-5'-trifosforan

CHF (ang. congestive heart failure) – zastoinowa niewydolność serca

ErbB - rodzina receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej

HER1, EGFR (ang. human epidermal growth factor receptor 1, epidermal growth factor receptor) – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu I

HER2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2) – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu II

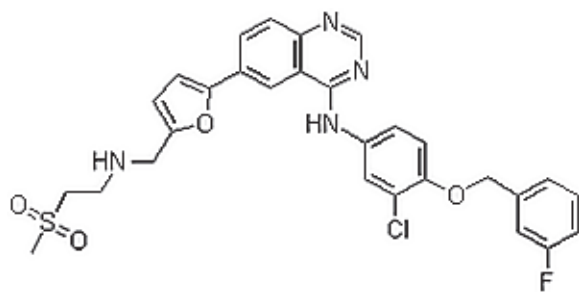
LVEF (ang. left ventricular ejection fraction) – objętość wyrzutowa lewej komory

MHC (ang. Major histocompatibility complex) – główny układ zgodności tkankowej

VLDL (ang. very low density lipoprotein) – lipoproteina bardzo małej gęstości

Wstęp

Lapatinib (Tyverb®, Tykerb®) należy do grupy doustnych leków przeciwnowotworowych będących inhibitorami kinazy tyrozynowej. Są to substancje homologiczne do ATP, dzięki czemu mogą konkurować z nim o miejsce wiązania w centrum aktywnym kinaz, uniemożliwiając fosforylację i aktywację dróg przewodzenia sygnału, tym samym prowadząc do apoptozy i spadku proliferacji komórek [1]. Lapatinib jest odwracalnym podwójnym inhibitorem, aktywnym wobec kinaz HER1 (EGFR) i HER2, należących do rodziny receptorów ErbB. Zapobiega on homodimeryzacji (HER1-HER1) jak i heterodimeryzacji (HER1-HER2), które są jednym z etapów przekazywania sygnału mitogennego przez receptory kinazy tyrozynowej [2].



Rycina 1. Wzór lapatinibu [3]

Figure 1. Structure of lapatinib [3]

Lapatinib znajduje zastosowanie głównie jako lek w raku piersi z obecnymi przerzutami u pacjentów wykazujących nadekspresję receptora HER2. Z powodu udziału kinaz EGFR i HER2 w procesie powstawania i rozwoju wielu nowotworów terapia lapatinibem może okazać się skuteczna także w innych przypadkach klinicznych [4]. Tabela 1 zawiera dane z badań klinicznych dotyczących działania lapatinibu u pacjentów chorych na raka piersi, żołądka, trzustki i ośrodkowego układu nerwowego.

Lapatinib podobnie jak inne niskocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych jest dobrze tolerowany przez pacjentów. W pierwszej fazie badań klinicznych najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (42%), wysypka (31%), nudności (13%) i zmęczenie (10%). W badaniach klinicznych dalszych faz zaobserwowano podobne działania niepożądane [5].

Kardiotoksyczność

Analiza danych 3689 pacjentów z 44 badań klinicznych przeprowadzona przez Perez E.A. i wsp. wykazała bardzo niskie prawdopodobieństwo wystąpienia CHF oraz bezobjawowych zdarzeń sercowych (odpowiednio 0,2% i 1,4% pacjentów leczonych lapatinibem). Nie zaobserwowano także kumulacyjnej toksyczności leku zależnej od dawki. Wśród 60 pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia sercowe, zaobserwowano zmniejszenie LVEF po średnio 13 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lapatinibem. Obserwowany spadek LVEF był zazwyczaj niewielki. U 60 pacjentów (2%) wystąpiły zdarzenia sercowe definiowane jako bezobjawowe (spadek LVEF poniżej 20% poziomu wyjściowego lub poniżej dolnej granicy normy w danej instytucji) oraz jako objawowe (dysfunkcja aktywności skurczowej lewej komory o 3 lub 4 stopniu). Wśród pacjentów ze zdarzeniami sercowymi odnotowano średni spadek LVEF w stosunku do poziomu początkowego o 18,8%. Zdarzenia sercowe były głównie odwracalne, co sugeruje występowanie typu II kardiotoksyczności, w którym kurczliwe elementy miofibrili nie wykazują skoordynowanej aktywności, jednak śmierć komórek nie jest nadrzędnym mechanizmem dysfunkcji [6].

Badanie przedkliniczne, które zostało opisane przez Lee H. i wsp., wykazało, że lapatinib może być odpowiedzialny za wydłużenie odcinka QT. Lapatinib blokuje głównie szybką drogę przewodzenia (hERG), jednak w mniejszym stopniu wpływa również na wolną składową (I_{Ks}) repolaryzujących prądów K^+ . Powoduje także wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego włókien Purkiniego u królików. Wydłużenie odcinka QT jest czynnikiem ryzyka rozwoju arytmii związanej z *torsades de pointes* i nagłej śmierci sercowej. W związku z tym przyjmowanie lapatinibu może być szczególnie niebezpieczne dla pacjentów cierpiących na zespół wydłużonego odcinka QT oraz poddanych leczeniu innymi substancjami wydłużającymi odcinek QT takimi jak np. leki antyarytmiczne (amiodaron, propafenon, sotalol), przeciwhistaminowe (hydroksyzyna), przeciwbakteryjne (erytromycyna, klarytromycyna) czy psychotropowe (amitryptylina, chlorpromazyna, dezypramina) [7,8].

Hepatotoksyczność

Terapia lapatinibem może być związana z wystąpieniem działań niepożądanych wynikających z toksycznego działania leku na wątrobę, które są jednymi z najczęstszych powodów przerwania leczenia [9].

Izolowany wzrost wartości ALT przekraczający ponad trzy razy górną granicę normy zaobserwowano u 3-5% pacjentów leczonych lapatynibem, wzrost wartości ALT powyżej normy 5-20 razy dotyczył 1,6% pacjentów, a u 0,2% wystąpiła hiperbilirubinemia z ciężkim uszkodzeniem wątroby [10].

Badania Demirci U. na modelu szczurzym wykazały znaczny wzrost poziomu transaminaz wątrobowych (szczególnie ALT), trójglicerydów i VLDL przy podaniu lapatynibu. W ocenie histopatologicznej stwierdzono obrzmienie hepatocytów, a w grupie poddanej 42-dniowej terapii lapatynibem zaobserwowano zapalenie przestrzeni wrotnych, apoptozę komórek wraz z ogniskową nekrozą zrazików. Uszkodzenia dotyczyły głównie obszaru sinusoidów wątroby [9].

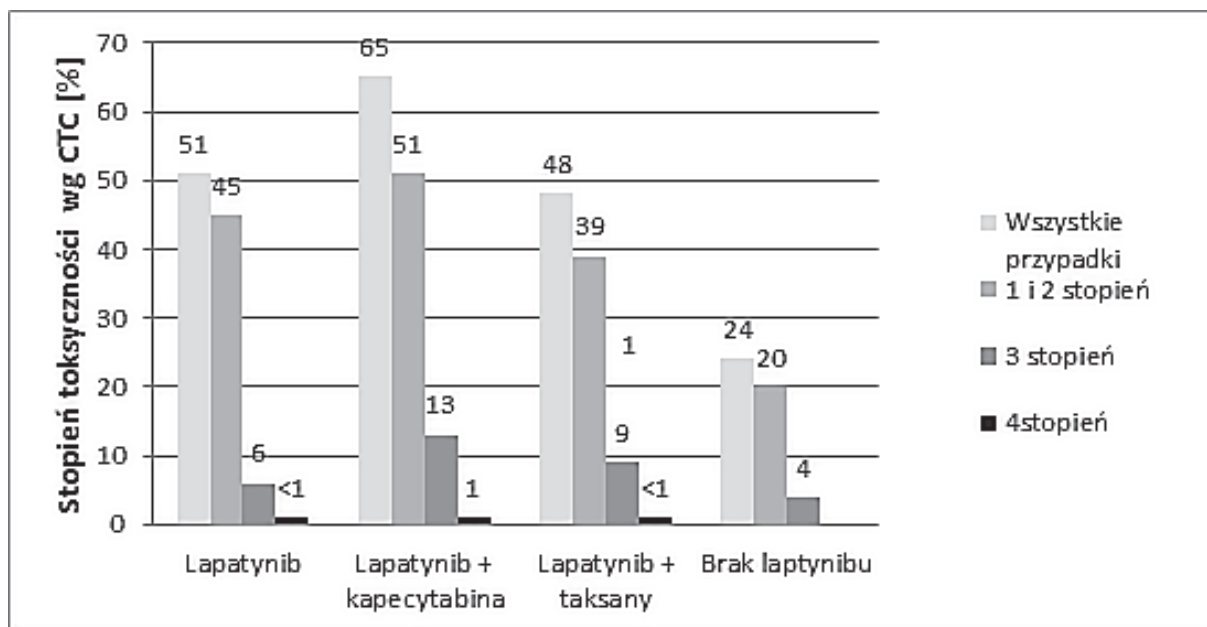
Dai C. i wsp. wykazali, że lapatynib zwiększa hepatotoksyczność innych leków cytostatycznych poprzez ich akumulację w hepatocytach. Potencjalny mechanizm wzrostu hepatotoksyczności polega na inhibicji transporterów ABCB1 przez lapatynib. W rezultacie lapatynib szczególnie nasila toksyczność związków będących substratami transporterów ABCB1, takich jak paklitaksel czy dokсорubicyna [11].

Badania farmakogenetyczne dotyczące podwyższonego poziomu ALT u pacjentów leczonych lapaty-

nibem wykazały zależność pomiędzy uszkodzeniem wątroby a obecnością jednego z trzech alleli MHC II klasy – HLA-DQA1*02:01, DRB1*07:01 i DQB1*02:02. Najbardziej istotną statystycznie zależność zaobserwowano dla allelu DQA1*02:01. Gdyby z badania wykluczono nosicieli allelu DQA1*02:01, wzrost wartości ALT u pacjentów leczonych lapatynibem i letrozolem byłby taki sam jak u pacjentów poddanych terapii letrozolem [12].

Zaburzenia przewodów pokarmowych

Biegunka u pacjentów poddanych terapii lapatynibem może być zależna od dawki oraz schematu dawkowania. Analiza badań klinicznych I, II i III fazy, w których stosowano lapatynib w dawkach 1000-1500 mg razem z kapecytabiną, taksanami lub w monoterapii, wykazała występowanie biegunki o 3 stopniu zaawansowania u 10-17%, u pacjentów przyjmujących 1500 mg lapatynibu raz dziennie oraz u 21% przyjmujących lapatynib w dawce 750 mg dwa razy dziennie. Działanie niepożądane w postaci biegunki zaobserwowano u 55% z 1417 chorych leczonych lapatynibem. U pacjentów dominowała biegunka o 1 lub 2 stopniu nasilenia, pojawiająca się nie później niż w szóstym dniu leczenia. 85% pacjentów nie wymagało



Wykres 1. Częstość występowania i ciężkość biegunki u pacjentów leczonych lapatynibem
Graph 1. Frequency and severity of diarrhea in patients treated with lapatinib

Tabela I. Przykłady badań dotyczących działania lapatinibu z uwzględnieniem wybranych działań niepożądanych
 Table I. Examples of studies on the effects of lapatinib, including selected adverse reactions

Badanie	Faza badania	Pacjenci	Opis badania	Wnioski	Działania niepożądane
Cameron D. i wsp. (2008) [16]	III	<ul style="list-style-type: none"> Zaawansowany rak piersi/ rak piersi z przerzutami Nadekspresja receptora HER2 Wcześniejsza terapia antancyklinami, taksanami lub trastazumabem n = 399 	<ul style="list-style-type: none"> lapatinib 1250 mg/24 h + kapecytabina 1000 mg/m² 2 x 24 h (1-14 dzień trzytygodniowego cyklu) n = 198 vs. kapecytabina 1000 mg/m² 2 x 24 h (1-14 dzień trzytygodniowego cyklu) n = 201 	<ul style="list-style-type: none"> TTP (L + C vs. C) = 6,2 vs. 4,3 miesiące OS (L + C) = 15,6 vs. 15,3 miesiące 	<ul style="list-style-type: none"> Biegunka (64% L + C vs. 40% C) 1 st. (31% L + C vs. 16% C) 2 st. (20% L + C vs. 14% C) 3 st. (13% L + C vs. 10% C) 4 st. (1% L + C vs. 0% C) Zespół ręka–stopa (54% L + C vs. 51% C) 1 st. (13% L + C vs. 12% C) 2 st. (29% L + C vs. 25% C) 3 st. (12% L + C vs. 14% C) Nudności (44% L + C vs. 44% C) 1 st. (29% L + C vs. 27% C) 2 st. (13% L + C vs. 15% C) 3 st. (2% L + C vs. 2% C) Zmęczenie (24% L + C vs. 25% C) 1 st. (12% L + C vs. 11% C) 2 st. (9% L + C vs. 10% C) 3 st. (3% L + C vs. 3% C) 4 st. (0% L + C vs. 1% C) Wysypka (29% L + C vs. 14% C) 1 st. (20% L + C vs. 9% C) 2 st. (7% L + C vs. 4% C) 3 st. (2% L + C vs. 1% C)
Thallinger C. i wsp. (2016) [17]	II	<ul style="list-style-type: none"> Rak piersi z przerzutami Nadekspresja receptora HER2 Wcześniejsza terapia lapatinibem i różnymi lekami cytotoksycznymi z wyjątkiem winorelbiny n = 9 	<ul style="list-style-type: none"> lapatinib 1250 mg/24 h + winorelbina 20 mg/m² (1 i 8 dzień trzytygodniowego cyklu) 	<ul style="list-style-type: none"> PFS = 7,7 miesięcy OS = 23,4 miesiące 	<ul style="list-style-type: none"> Biegunka 1/2 st. (17,1%) 3 st. (0,9%) Neutropenia 1/2 st. (7,7%) 3 st. (0,9%) Leukopenia 1/2 st. (6,8%) Wzrost poziomu fosfatazy zasadowej 1/2 st. (2,6%) 3 st. (0,9%) Nudności 1/2 st. (3,4%) Zmęczenie 1/2 st. (3,4%)
Blackwell K.L. i wsp. (2012) [18]	III	<ul style="list-style-type: none"> Rak piersi z przerzutami Nadekspresja receptora HER2 Wcześniejsza terapia trastazumabem n = 291 	<ul style="list-style-type: none"> Lapatinib 1500 mg/24 h n = 145 lapatinib 1000 mg/24 h + trastazumab 2 mg/kg tygodniowo (po pierwszej dawce 4 mg/kg) n = 146 	<ul style="list-style-type: none"> PFS (T + L vs. L) = 11,1 vs. 8,1 tygodni OS (T + L vs. L) = 14 vs. 9,5 miesiące 	<ul style="list-style-type: none"> Biegunka (62% T + L, 48% L) Wysypka (23% T + L, 29% L) Powazne dzialania niepożądane: 26% T + L, 16% L

Satoh T. i wsp. (2014) [19]	III	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z krajów azjatyckich Rak żołądka Nadekspresja receptora HER2 Brak wcześniejszej terapii taksanami i inhibitorami EGFR n = 261 (54 K, 207 M) 	<ul style="list-style-type: none"> Lapatinib 1500 mg/24 h + paklitaksel 80 mg/m² (1,8,15 dzień czterotygodniowego cyklu), n = 132 Paklitaksel 80 mg/m², n = 129 	<ul style="list-style-type: none"> PFS i TTP (L + P vs. P) = 5,5 vs. 4,4 miesiący OS (L + P vs. P) = 11,0 vs. 8,9 miesiący 	<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia (65% L + P vs. 50% P) 3 st. (31% L + P vs. 26% P) 4 st. (26% L + P vs. 5% P) Leukopenia (51% L + P vs. 42% P) 3 st. (24% L + P vs. 9% P) 4 st. (5% L + P vs. <1% P) Lysienie (67% L + P vs. 57% P) 3 st. (0% L + P vs. 0% P) 4 st. (0% L + P vs. 0% P) Biegunka (77% L + P vs. 22% P) 3 st. (18% L + P vs. 2% P) 4 st. (<1% L + P vs. 0% P) Zmniejszenie apetytu (61% L + P vs. 33% P) 3 st. (8% L + P vs. 7% P) 4 st. (<1% L + P vs. 0% P) Zmęczenie (42% L + P vs. 37% P) 3 st. (5% L + P vs. <1% P)
Wu Z. i wsp. (2015) [20]	II	<ul style="list-style-type: none"> Nieoperacyjny rak trzustki Wcześniejsza terapia gemcytabiną n = 17 (4 K, 13 M) 	<ul style="list-style-type: none"> Lapatinib 1250 mg/24 h + kapecytabina 1000 mg/m² 2 x 24 h (1-14 dzień trzytygodniowego cyklu) 	<ul style="list-style-type: none"> PFS = 2,6 miesiący OS = 5,2 miesiący 	<ul style="list-style-type: none"> Zmęczenie 1 st. (29%) 2 st. (12%) 3 st. (6%) Biegunka 1 st. (29%) 3 st. (12%) Nudności, wymioty 1 st. (6%) 3 st. (12%) Zespół ręka–stopa 1 st. (18%) Wysypka 1 st. (12%) Brak łaknienia 2 st. (6%)
DeWire M. i wsp. (2015) [21]	II	<ul style="list-style-type: none"> < 21 roku życia Oporny na leczenie lub nawracający nowotwór glejowy ośrodkowego układu nerwowego (wyściółczak) Brak wcześniejszej terapii bewacyzumabem i lapatinibem n = 22 (8 K, 14 M) 	<ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab 10 mg/kg (1 i 15 dzień czterotygodniowego cyklu) + lapatinib 900 mg/m² 2 x 24 h (pilotażowo n = 10), następnie 700 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> PFS = 7,9 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> Biegunka 2 st. (72,7%) 3 st. (18,2%) Wysypka 2 st. (27,3%) 3 st. (13,6%) Zmęczenie 2 st. (13,6%) Brak łaknienia 2 st. (9,1%) Mdłości 2 st. (9,1%) Wymioty 2 st. (9,1%)

TTP (ang. *time to progression*) – czas do wystąpienia progresji choroby; PFS (ang. *progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji; OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite; M – mężczyźni; K – kobiety; L – lapatinib; C – kapecytabina; P – paklitaksel; St. – stopień

zmiany dawki lub przerwania leczenia, jedynie 2% zaprzestało terapii w wyniku pojawienia się biegunki [4].

Analiza przeprowadzona przez Crown J.P. i wsp. wykazała, że biegunka o wszystkich stopniach toksyczności występuje częściej u pacjentów leczonych lapatynibem niż u pacjentów poddawanych terapii hormonami, paklitaksemem czy kapecytabiną (wykres 1). Podobnie mdłości (12%) i wymioty (8%), lub mdłości i wymioty (4%) występowały częściej u pacjentów leczonych lapatynibem [13].

W doświadczeniu na modelu szczurzym przeprowadzonym przez Bowen M.J. i wsp. wykazano podwyższenie markerów uszkodzenia jelit u osobników, którym podawano kombinację lapatynibu i paklitakselu, co wiązało się z pojawieniem się biegunki o złożonym mechanizmie. Biegunka wywołwana przez lapatynib prawdopodobnie związana jest ze zmianami w morfometrii błony śluzowej jelita cienkiego powstającymi na skutek modyfikacji przemian lub dojrzewania nabłonka spowodowanych interakcją z komórkami wykazującymi ekspresję EGFR i ErbB-2 [14].

Zaburzenia dermatologiczne

Analiza zmian dermatologicznych u pacjentów leczonych lapatynibem przeprowadzona przez Lacouture M.E. i wsp. wykazała częstość występowania zaburzeń skórnych na poziomie 58% w grupie pacjentów poddanych monoterapii, 74% u chorych leczonych lapatynibem wraz z paklitaksemem lub kapecytabiną i 53% w grupie kontrolnej (pacjenci otrzymywali *placebo*, paklitaksel, kapecytabinę lub byli poddani terapii hormonalnej).

Wysypka skórna to najczęściej występujące skórne działanie niepożądane w grupie pacjentów leczonych lapatynibem (43% pacjentów, w tym 3% wysypka o 3 stopniu zaawansowania). Wysypka najczęściej pojawiała się na tułowiu, u niektórych pacjentów zaobserwowano także wysypkę na twarzy. Do innych rzadziej występujących skórnych działań niepożądanych należą zaburzenia wzrostu owłosienia (3%), suchość skóry (3%), świąd/pokrzywka (3%), infekcje skórne (< 1%)

oraz choroby paznokci (< 1%). Zaobserwowano, że zaburzenia dermatologiczne w terapii lapatynibem pojawiają się krótko po jej rozpoczęciu, między 1 a 14 dniem. 88% pacjentów nie wymagało modyfikacji terapii pomimo pojawienia się skórnych działań niepożądanych.

Występowanie zaburzeń dermatologicznych związanych z terapią lapatynibem prawdopodobnie wynika z inhibicji EGFR w keratynocytach, która wiąże się z zatrzymaniem wzrostu i apoptozą komórek, spadkiem ich migracji, wzrostem przylegania komórek i ich różnicowania oraz pojawieniem się stanów zapalnych. Komórki zapalne poprzez wydzielanie czynników aktywujących proces chemotaksji zwiększają napływ leukocytów i uwalnianie enzymów związanych z apoptozą keratynocytów i uszkodzeniem tkanki. W następstwie tych zmian zmniejsza się grubość naskórka i rozwija się cienka warstwa rogowa z nieprawidłowo różnicującymi się komórkami, co prowadzi do występowania zaburzeń dermatologicznych [15].

Wyniki badań wskazują, że lapatynib jest skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu raka piersi, również w terapii skojarzonej z innymi lekami cytotoksycznymi. Do najczęściej występujących działań niepożądanych lapatynibu należą mało nasilona biegunka, wysypka, nudności i zmęczenie. Ostra toksyczność (stopień 3 i 4) występuje rzadko. Mechanizm działania lapatynibu wskazuje, że może być on skuteczny także w terapii innych nowotworów, w których proces rozwoju zaangażowane są kinazy HER1 i HER2.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szafek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
UM w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Segovia-Mendoza M, González-González ME, Barrera D, et al. Efficacy and mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitors gefitinib, lapatinib and neratinib in the treatment of HER2-positive breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Am J Cancer Res.* 2015;5(9):2531-61.
2. Regulska K, Stanisz B, Regulski M. Indywidualizacja terapii przeciwnowotworowej; molekularne uwarunkowania mechanizmów działania nowoczesnych leków onkologicznych, *Postępy Hig Med. Dośw.* 2012; 66: 855-67.
3. Wzór lapatynibu, <http://www.lookchem.com/300w/2010-5/4761374e-82c8-4d01-b84b-ae1fbc440ac0.gif>, data wejścia: 6.03.2017 r.
4. Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: A Dual Inhibitor of Human Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinases, *Clin Ther.* 2008;30(8):1426-47.
5. Moy B, Goss PE. Lapatinib – associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist.* 2007;12(7):756-65.
6. Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials, *Mayo Clin Proc.* 2008; 83 (6) 679-86.
7. Lee HA, Kim EJ, Hyun SA, et al. Electrophysiological Effects of the Anti-Cancer Drug Lapatinib on Cardiac Repolarization, *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(1):614-8.
8. Trusz-Gluza M, Leśniak W. Zaburzenia rytmu serca. *Choroby wewnętrzne*. Szczeklik A, Gajewski P (red.). Kraków: Medycyna Praktyczna; 2011. p. 185.
9. Demirci U, Buyukberber S, Yılmaz G, et al. Hepatotoxicity associated with lapatinib in an experimental rat model. *Eur J Cancer.* 2012; 48(2):279-85.
10. Spraggs CF, Xu CF, Hunt CM. Genetic characterization to improve interpretation and clinical management of hepatotoxicity caused by tyrosine kinase inhibitors. *Pharmacogenomics.* 2013;14(5):541-54.
11. Dai C, Ma S, Wang F, et al. Lapatinib promotes the incidence of hepatotoxicity by increasing chemotherapeutic agent accumulation in hepatocytes. *Oncotarget.* 2015;6(19):17738-52.
12. Spraggs CF, Budde LR, Briley LP, et al. HLA-DQA1*02:01 is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):667-73.
13. Crown JP, Burris HA, Boyle F, et al. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib, *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(2):317-25.
14. Bowen JM, Mayo BJ, Plews E, et al. Determining the mechanisms of lapatinib-induced diarrhoea using a rat model, *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 74(3):617-27.
15. Lacouture ME, Laabs SM, Koehler M, et al. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib, *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 114(3):485-93.
16. 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(3):533-43.
17. Thallinger C, Lang I, Kuhar CG, et al. Phase II study on the efficacy and safety of Lapatinib administered beyond disease progression and combined with vinorelbine in HER-2/neu- positive advanced breast cancer: results of the CECOG LaVie trial. *BMC Cancer.* 2016;16:121.
18. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2585-92.
19. Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2039-49.
20. Wu Z, Gabrielson A, Hwang JJ, et al. Phase II study of lapatinib and capecitabine in second-line treatment for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(6):1309-14.
21. DeWire M, Fouladi M, Turner DC, et al. An open-label, two-stage, phase II study of bevacizumab and lapatinib in children with recurrent or refractory ependymoma: a collaborative ependymoma research network study (CERN). *J Neurooncol.* 2015;123(1):85-91.