

И.П. ГАНЬШИНА

РОНЦ им Н.Н. Блохина
РАМН

Трастузумаб в терапии операбельного и метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2

Рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание, тактика лечения и прогноз которого зависит от молекулярно-биологических особенностей опухоли. Гиперэкспрессия HER2 является независимым прогностическим и предсказательным фактором снижения общей и безрецидивной выживаемости, эффективности химио- и эндокринотерапии, более частого метастазирования в головной мозг больных раком молочной железы.

Внедрение трастузумаба в клиническую практику совершило революцию в лечении рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2.

ТРАСТУЗУМАБ В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2

В результате многочисленных исследований и многолетнего опыта применения трастузумаба известно, что препарат обладает умеренной самостоятельной противоопухолевой активностью при метастатическом раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2. Общая эффективность монотерапии трастузумабом в I-III линии при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы составляет 12-34% (1, 2, 3).

В исследовании N0648g (4) было показано, что добавление трастузумаба к химиотерапии (доксорубин или паклитаксел) увеличивает частоту непосредственного эффекта, время до прогрессирования

и общую выживаемость. Однако комбинация трастузумаба с доксорубином увеличила частоту развития сердечной недостаточности III-IV степени до 19%, в связи с чем применение данной комбинации нецелесообразно.

В рандомизированном исследовании III фазы M77001 (5) продемонстрировано значительное увеличение общей эффективности (61 против 34%), времени до прогрессирования (10,6 против 5,7 мес.) и общей выживаемости (30,5 против 22,1 мес.) при использовании комбинации трастузумаб + доцетаксел, по сравнению с монотерапией доцетакселем. В таблице 1 представлены результаты исследований комбинации трастузумаба с таксанами.

Кроме того, исследования II фазы показали высокую эффективность трастузумаба в комбинации с винорелбином (51-86%) (6, 7), капецитабином (45-63%) (8), пегилированным липосомальным доксорубином (52%), гемцитабином (64%) (9).

Дальнейшие исследования были направлены на повышение эффективности комбинации трастузумаб + таксаны добавлением еще одного цитостатика (триплетные комбинации) в I линии лечения метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2. Мнение разных исследователей по поводу преимуществ триплетных комбинаций не однозначное.

В исследовании U.S. Oncology Group (n = 196) изучена целесообразность добавления карбоплатина к комбинации трастузумаб +

паклитаксел. При анализе эффективности отмечено значительное преимущество тройной комбинации (трастузумаб + паклитаксел + карбоплатин) по сравнению с двойной (трастузумаб + паклитаксел). Общая эффективность (52% против 36%; $p = 0,04$), медиана безрецидивной выживаемости (10,7 против 7,1 мес.; $p = 0,03$), медиана общей выживаемости (35,7 против 32,2 мес., статистически не достоверно) (10).

Противоречивыми оказались результаты исследования BCIRG 007 (n = 263) по изучению эффективности комбинации трастузумаб + доцетаксел (75 мг/м²) + карбоплатин (AUC 6) против – трастузумаб + доцетаксел (100 мг/м²). Не было получено никакой статистически достоверной разницы между группами в общей эффективности (72,5%), медиане длительности эффекта (9,4 месяцев против 10,7 месяцев; $p = 0,2$), медиане времени до прогрессирования (10,4 месяцев против 11,1 месяцев; $p = 0,57$), медиане общей выживаемости (36,6 против 36,4 месяцев, соответственно) (11).

Таким образом, противоречивость результатов приведенных выше исследований не позволяет сделать однозначного вывода о целесообразности применения триплетных комбинаций в I линии лечения метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2.

В настоящее время также проводятся клинические исследования, изучающие целесообразность добавления других таргетных препаратов в комбинацию трастузумаб + таксаны (бевацизумаб, пертузумаб).

В общей популяции больных раком молочной железы метастазы в головной мозг выявляются в 6-16% случаев (12, 13). При этом у больных раком молочной железы с HER2 – положительным статусом обнаруживаются гораздо чаще в 28-43% случаев (14).

Следует отметить, что общая выживаемость больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 с метастазами в головной мозг на фоне терапии трастузумабом составляет 22,4 мес., в то время как для больных с HER2 отрицательным статусом – 9,4 мес., $p = 0,0002$ (15, 16, 17).

К сожалению, в настоящее время мы располагаем данными только ретроспективных исследований, которые анализируют влияние терапии трастузумабом на течение метастатического рака молочной железы до и после выявления метастазов в головной мозг.

По данным этих исследований отмечено, что метастазы в ЦНС развиваются позже у больных, которые получали терапию трастузумабом по поводу экстракраниальных метастазов, по сравнению с пациентами, не получавшими трастузумаб – 19 мес. против 7 мес. ($p < 0,001$).

Продолжение трастузумаба и после выявления метастазов в головной мозг позволяет значительно увеличить медиану времени до прогрессирования интракраниальных метастазов с 3,9 мес. до 7,8 мес. ($p < 0,006$) (18).

Медиана общей выживаемости больных, получавших трастузумаб и после выявления метастазов в головной мозг, составляет 13,6 мес., по сравнению с 4 мес. – для больных, которые завершили получать трастузумаб после выявления метастазов в головной мозг ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты представленных данных свидетельствуют о том, что терапия трастузумабом увеличивает время до развития метастазов в головной мозг, кроме того, увеличивает общую выживаемость больных с уже развившимися метастазами в головной мозг.

Актуальным является вопрос о длительности терапии трастузумабом. До сих пор нет четких данных о наличии резистентности к трасту-

Таблица 1. Исследования эффективности комбинации трастузумаба с таксанами при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы

Автор	Режим лечения (n)	ЧР + ПР, %	мВДП, мес.	мОВ, мес.
Slamon et al., 2001	1) Т 1р/н + П 1р/3н (n = 92)	38	6,9	22,1
	2) П 1р/3н (n = 96)	16	3,0	18,4
Seidman et al., 2001	Т 1р/н + П1р/н (n = 95)	61	-*	-
Esteva et al., 2002	Т 1р/н + Д 1р/3н (n = 30)	63	9,0	-
Marty et al., 2005	1) Т 1р/н + Д 1р/3н (n = 92)	61	11,7	31,2
	2) Д 1р/3н (n = 94)	34	6,1	22,7
Robert et al., 2006	1) Т 1р/н + П 1р/3н (n = 98)	36	-	32,2
	2) Т 1р/н + П 1р/3н + К 1р/3н (n = 98)	52	-	35,7

мВДП – медиана времени до прогрессирования, мОВ – медиана общей выживаемости, ЧР – частичная регрессия опухоли, ПР – полная регрессия опухоли, (-) не выяснена, (НД) не достигнута, Т – трастузумаб, П – паклитаксел, Д – доцетаксел, К – карбоплатин. 1р/н – ежедневно, 1р/3н – каждые 3 недели

зумабу и механизмах ее развития.

В ретроспективных исследованиях было показано, что продолжение терапии трастузумабом в комбинации с химиотерапией II линии позволяет добиться общей эффективности 18-39%, при этом время до прогрессирования составляет 4-9 мес.

В рандомизированном исследовании III фазы GBG 26 сравнивалась эффективность монотерапии капецитабином и комбинация капецитабин + трастузумаб (19) у больных, получивших ранее трастузумаб-содержащие режимы лечения в I линии или в качестве адъювантной терапии. В исследование было включено 156 больных, из которых 111 – в I линии лечения получали трастузумаб + таксаны, 3 – трастузумаб + таксаны в адъювантной терапии и 42 – монотерапию трастузумабом или трастузумаб + таксан-несодержащую химиотерапию. При медиане наблюдения 15,6 мес. безрецидивная выживаемость для монотерапии капецитабином составила 5,6 мес. и 8,2 мес. – для комбинации трастузумаб + капецитабин, общая выживаемость – 20,4 мес. и 25,5 мес. соответственно. Общая эффективность составила 27 против 48,1%.

Данные исследования French Hermine (n = 221) также показали увеличение длительности жизни больных, у которых терапия трастузумабом была продолжена после прогрессирования. При сроке наблюдения 27,8 мес. медиана общей выживаемости не была достигнута у больных, которые получили более одной линии лечения с включе-

нием трастузумаба по сравнению с группой больных, завершивших трастузумаб после I линии – 16,8 месяцев ($p < 0,001$) (20).

Таким образом, очевидно, что в ряде случаев продолжение терапии трастузумабом при изменении режима химиотерапии позволяет улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения. Тем не менее следует признать, что оптимальная длительность терапии трастузумабом при метастатическом раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2 полностью не установлена и нуждается в дальнейшем изучении.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2

В исследованиях II фазы показана высокая эффективность трастузумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии в неоадъювантной терапии рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 (21, 22, 23). Частота полных морфологических регрессий достигала 60%, общий клинический эффект составил 70-100%.

В настоящее время мы располагаем промежуточными данными рандомизированного исследования NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) (24). В исследование было включено 327 больных местнораспространенным раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 (ИГХ – 3+ или FISH+), подтвержденные в центральной лаборатории. Больные с гиперэкспрессией HER2 (n = 228) получали 3 курса химиотерапии АТ (доксорубин

Таблица 2. Дизайн адъювантных исследований эффективности трастузумаба при раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2

NSABP B-31 N = 2700	АЦ x 4 → ↘	Паклитаксел 175 мг/м ² x 4 Паклитаксел 175 мг/м ² x 4 + Г 1 год
N = 9831 N = 3300	АЦ x 4 ↗ ↘	Паклитаксел 90 мг/м ² x 12 Паклитаксел 90 мг/м ² x 12 → Г 1 год Паклитаксел 90 мг/м ² x 12 + Г 1 год
BCIRG 006 N = 3222	АЦ x 4 ↗ ↘	Доцетаксел (Д) 100 мг/м ² x 4 Доцетаксел 100 мг/м ² x 4 + Г 1 год Карбоплатин + Д x 6 + Г 1 год
HERA Trial N = 5102	Любая х/т ↗ ↘	Наблюдение Трастузумаб 1 год Трастузумаб 2 года
Г – трастузумаб, Д – доцетаксел, АЦ – доксорубин + циклофосфан FEC – эпирубицин + циклофосфан + 5-ФУ		

60 мг/м² + паклитаксел 150 мг/м² + 4 курса монотерапии паклитакселом 175 мг/м² + 3 курса CMF до операции с или без трастузумаба (8-6 мг/кг, каждые 3 недели в течение 1 года). Также в исследование была включена контрольная группа (n = 99) местнораспространенного рака молочной железы без гиперэкспрессии HER2 (режим химиотерапии описан выше). Добавление трастузумаба к химиотерапии при местно-распространенном раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2 позволяет значительно увеличить не только общую эффективность (89% против 77%, p = 0,02), но и частоту достижения полной морфологической ремиссии (39% против 20%, p = 0,002). В группе больных с HER2 отрицательным раком молочной железы общая эффективность составила 66%, и частота полной морфологической ремиссии всего 17%.

При медиане наблюдения 3 года выживаемость до появления первого события в группе трастузумаба в комбинации с химиотерапией составила 70,1% по сравнению с 53,3% в группе только химиотерапии (HR 0,56; p = 0,007). В группе больных с HER2 отрицательным статусом выживаемость до появления первого события составила 67,4%.

В исследовании Wildiers *H* с соавторами (25) изучена эффективность комбинации капецитабин 1800 мг/м² в сутки, р.о. дни 1-14 + доцетаксел 36 мг/м² день 1,8 ± трастузумаб 8-6 мг/кг, каждые 3 недели у 103 больных местнораспространенным раком молоч-

ной железы (T4 и/или N2-3) (n = 50 с HER2 положительным статусом и n = 53 с HER2 отрицательным статусом). Клинический эффект в группе терапии с включением трастузумаба составил 89% и 83% в группе только химиотерапии. Частота полной морфологической ремиссии в группе с гиперэкспрессией HER2 – составила 48% и 19% – в группе с HER2 отрицательным статусом.

Активно изучается необходимость интенсификации режимов неоадъювантной химиотерапии в комбинации с трастузумабом при местно-распространенном раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2.

В клинике M.D. Anderson (26) проведено небольшое рандомизированное исследование, в котором больные получали паклитаксел 225 мг/м², 24-часовая инфузия – 4 цикла, затем 4 цикла FEC: эпирубицин 75 мг/м², день 1, циклофосфан 500 мг/м², день 1, 5-ФУ 500 мг/м², день 1 и 4 с или без трастузумаба в еженедельном режиме. Первый промежуточный анализ был выполнен после набора 42 больных, частота полной морфологической ремиссии в группе терапии с трастузумабом составила 65% против 23%. Учитывая впечатляющие результаты, полученные в группе терапии с трастузумабом, набор пациентов в контрольную группу был закрыт из этических соображений. В дальнейшем было включено еще 22 больных, получивших химиотерапию в комбинации с трастузумабом. Общая частота полной морфологической регрессии опухоли у больных, получавших химиотерапию в комбинации с трастузумабом, составила 60%.

В группе больных, получавших химиотерапию в комбинации с трастузумабом, 1- и 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 100% (p = 0,041). У 3 больных, получавших только химиотерапию, выявлено прогрессирование заболевания.

Таким образом, на основании представленных данных можно сказать, что только добавление трастузумаба к химиотерапии при лечении местнораспространенного рака молочной железы с гипер-

экспрессией HER2 позволяет увеличить частоту полных морфологических ремиссий.

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2

Опубликованы обнадеживающие результаты промежуточных анализов исследований HERA, BCIRG 006, комбинированного анализа двух американских исследований (B-31 и N9831) (27, 28, 29).

Комбинированный промежуточный анализ двух исследований B-31 и N9831 основан на 619 событиях (из 3969 пациенток) при медиане наблюдения 3,7 года. 4-летняя общая выживаемость составила 92,6% (95% ДИ: 91,2-94,2%) и 85,9% (95% ДИ: 84-87,8%) в группе терапии трастузумабом по сравнению с контрольной группой соответственно.

4-летняя безрецидивная выживаемость – 89,4% (95% ДИ: 87,6-91,2%) и 73,1% (95% ДИ: 70,6-75,8%) соответственно. Показано снижение относительного риска развития отдаленных метастазов РМЖ на 51% (p < 0,0001) и риска смерти на 37% (p = 0,0004).

В исследование HERA включено 5102 пациенток с ранними стадиями рака молочной железы N+ или N-высокого риска (размер опухоли более 1 см), завершивших стандартную адъювантную химиотерапию (94% получили антрациклин-содержащие режимы). В дальнейшем больные были рандомизированы на III группы: группа наблюдения, группа терапии трастузумабом 1 год, группа терапии трастузумабом 2 года.

При медиане наблюдения 23,5 мес. показано, что применение трастузумаба значительно (на 36%) снижает риск развития отдаленных метастазов по сравнению с контрольной группой (p < 0,0001). Применение трастузумаба в течение 1 года позволяет увеличить абсолютную разницу в безрецидивной выживаемости на 6,3% и в общей выживаемости на 2,7% по сравнению с контрольной группой.

В международном многоцентровом рандомизированном исследовании BCIRG 006 (n = 3222) контрольная группа включала проведение адъювантной химиотерапии

в режиме АЦ 4 курса с последующим назначением доцетаксела – 4 курса (АЦ-Д); и II группы терапии с трастузумабом – АЦ – 4 курса с последующим назначением доцетаксела и трастузумаба в течение 1 года (АЦ-ДГ) или Доцетаксел + Карбоплатин + Трастузумаб (ДКГ) в течение 1 года у больных с N+ или N-высокого риска. В настоящее время медиана наблюдения составила 36 мес. Проведенный анализ показал преимущество применения трастузумаба (в обеих группах) по сравнению с контрольной группой по показателю безрецидивная выживаемость и отсутствие статистически достоверной разницы между двумя исследовательскими группами. Однако абсолютное увеличение 3-летней безрецидивной выживаемости было 9% для группы АЦ-ДГ и всего 3% для группы ДКГ (разница статистически недостоверна).

В заключение следует отметить,

что применение трастузумаба в адъювантной терапии рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 в течение 1 года было рекомендовано международным консенсусом по лечению ранних стадий рака молочной железы в 2007 году.


Применение трастузумаба в комбинации с таксанами (паклитаксел 175 мг/м² или доцетаксел 100 мг/м² каждые 3 недели) рекомендовано в I линии лечения метастатического рака молочной железы с HER2-положительным статусом во всех странах мира.

На основании результатов первого промежуточного анализа адъювантных исследований трастузумаб стал неотъемлемой частью адъювантной терапии больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2. В настоящее время остается неясным вопрос об оптимальной длительности терапии трастузумабом; целесообразности

применения Трастузумаба при отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы и размере опухоли менее 1 см.

Полученные данные о высокой эффективности трастузумаба в неoadъювантных комбинациях при местнораспространенном раке молочной железы позволяют значительно улучшить результаты лечения такой категории больных не только в клинических исследованиях.

Продолжаются исследования о роли трастузумаба в лечении метастазов в головной мозг и у больных, имеющих прогрессирование на терапии трастузумабом.

С внедрением трастузумаба в повседневную клиническую практику HER2 положительный статус стал фактором благоприятного прогноза и изменил естественное течение рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2. 

Литература

- Cobleigh M.A., Vogel C.I., Tripathy D. et al. Multinational study of efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncology* 1999; 17; 2639-48.
- Vogel C.I., Cobleigh M.A., 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 Oncology* 2002; 20; 719-26.
- Baselga J., Carbone X., Casteneda-Soto N. et al. Updated efficacy and safety analyses of 3-weekly Herceptin monotherapy in women with HER2-positive metastatic breast cancer; results from twelve-months of follow-up to a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(suppl 1): S. 126.
- Slamon D.J., 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: 83-92.
- Extra et al. *Eur J Cancer*. 2004; 125: Abstract 239.
- Papaldo P., Fabi A., Ferretti G. et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol* (2006) 17: 630-636.
- Chan A., Martin M., Untch M. et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer* (2006) 95: 788-793.
- Bartsch R., Wenzel C., Altorjai G. et al. *Clin Onc* 2007; Vol 25, № 25: 3853-3858. Capecitabine and Trastuzumab in Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer).
- Andersson M., Nielsen D., Sørensen P.G. et al. *J Clin Onc*, 2007 ASCO Annual Meeting, Vol 25, № 18S, 2007: 1091 and O'Shaughnessy J.A. *Clin Breast Cancer*, 2008; 8(2): 178-86. Phase II trial of gemcitabine/carboplatin plus trastuzumab in HER2-positive disease in patients with metastatic breast cancer.
- 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 HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2786-2792.
- Pegram M., Forbes J., Pienkowski T. et al. BCIRG 007: First overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2007; 25: 968S.
- Boogerd W., Vos V.W., Hart A.A. et al. Brain metastasis in breast cancer, natural history, prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 1993; 15; 165-174.
- Tsukada Y., Fouad A., Pickren J. et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983; 52; 2349-2354.
- Pinder M.C., Chang H., Broglio K.R. et al. Trastuzumab treatment and the risk of central nervous system (CNS) metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 2, 2007: 1018.
- Bendell J.C., Domchek S.M., Burstein H.J. et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2972-2977.
- Heinrich B., Brudler O., Siekiera W. et al. Development of brain metastases in metastatic breast cancer (MBC) responding to treatment with trastuzumab. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 37.
- Kirsch D.G., Ledezma C.J., Mathews C.S. et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2114-2116.
- Park I., Ro J., Lee K., Nam B. et al. *Ann. Onc.*, Jul 2008; 10.1093/annonc/mdn539. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer.
- Gunter von Minckwitz et al. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. *J Clin Oncol*. March, 17, 2009.
- Extra J.M., Antoine E.C., Vincent-Salomon A. et al. Favourable effect of trastuzumab (Herceptin) treatment in metastatic breast cancer patients: Results from the French Hermine cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (suppl 1): S102.
- Burstein H.J. et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 46-53, 2003.
- Bines J., Murad A. et al. Multicenter Brazilian study of weekly docetaxel and trastuzumab as primary therapy in stage III, HER2 overexpressing breast cancer. *ASCO* 2003; 22: 67 (268).
- Van Pelt A.E., Mohsin S. et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 348-353.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Manikhas G.M., Luch A., Tjulandin S. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial. *SABC* 2008, abs. 31.
- Wildiers H., Neven P., Christiaens M.-R., Fesneau G., Amant F., Weltens C. Multicenter phase II study of neoadjuvant capecitabine (X), docetaxel (T) trastuzumab (H) for patients (pts) with locally advanced breast cancer (LABC): final analysis. *SABC*, Poster 5115.
- Buzdar A.U., Valero V. et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-FU, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 228-233.
- Martine J. Piccart-Gebhart, M.D., Ph.D., Marion Procter et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2005; Vol. 353, № 16, 1659-1672.
- Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.
- Hortobagyi G.N. Trastuzumab in the treatment of breast cancer (Editorial). *N Engl J Med* 2005; 353: 1734-1736.