Trastuzumab no câncer de mama

Trastuzumab in breast cancer

Cássio Furtini Haddad*

Palavras-chave
Neoplasias da mama
Fator de crescimento epidérmico
Quimioterapia

Key words
Breast neoplasms
Epidermal growth factor
Drug therapy

Resumo O trastuzumab, anticorpo monoclonal contra o sítio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), vem tendo crescente utilização no tratamento do câncer de mama, promovendo melhora nos resultados e se firmando como opção terapêutica de impacto para pacientes que apresentam tumores HER2 positivo. Aproximadamente 20 a 30% dos carcinomas de mama apresentam superexpressão e/ou amplificação do gene HER2. Tal fato confere comportamento tumoral mais agressivo e piora no prognóstico das pacientes acometidas. Este artigo revisa dados sobre a utilização clínica e a eficácia do trastuzumab no tratamento do câncer de mama inicial e avançado.

Abstract Trastuzumab, a monoclonal antibody against the extracellular domain of the human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2), has been increasingly used in breast cancer treatment, improving the outcomes and becoming established as a therapeutic option of impact for patients who express HER2 positive tumors. Approximately 20 to 30% of breast carcinomas present over-expression and/or amplification of the HER2 gene. This fact attributes a more aggressive tumoral behavior and a worsening prognostic of the affected patients. This article reviews data on the clinical usage and efficacy of trastuzumab in the both early and advanced breast cancer treatment.

* Especialista em Mastologia, Ginecologia e Obstetrícia; Membro do Serviço de Mastologia da Santa Casa de Misericórdia de Lavras – Lavras (MG), Brasil
Endereço para correspondência: Cássio Furtini Haddad - Alameda das Acácias, 450 - Condomínio Jardim das Palmeiras - CEP: 37200-00 - Lavras (MG), Brasil - E-mail: cassiohaddad@hotmail.com

Introdução

O câncer de mama constitui a neoplasia maligna mais frequente no sexo feminino no mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas últimas décadas se registrou um aumento dez vezes superior nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional dos diversos continentes. Em nosso país, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou a ocorrência de 49.400 novos casos da doença durante o ano de 2008.[1] Nos Estados Unidos, o *National Cancer Institute* (NCI), para 2009, estima 192.370 casos novos, com cerca de 40.170 mortes pela doença.[2]

Com os avanços genéticos e a crescente compreensão das bases moleculares do câncer, novas e efetivas opções terapêuticas foram se desenvolvendo, dentre as quais as chamadas terapias-alvo, com ação em sítios específicos nas células tumorais.

O trastuzumab foi a primeira dessas novas drogas a ser aplicada com sucesso no câncer de mama, primeiramente no câncer mamário metastático e, hoje, também no câncer em estágios iniciais. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado, com ação no sítio extracelular do receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2, também denominado HER-2/neu ou c-erbB2). É aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para pacientes com câncer de mama invasivo que superexpressam o HER-2.

O primeiro estudo fase 2 do trastuzumab envolveu 46 pacientes com tratamento prévio de câncer de mama metastático e superexpressão do HER-2. Essas pacientes receberam o tratamento até a ocorrência de efeitos tóxicos, ou até ocorrer progressão da doença. Observou-se resposta em 12% das pacientes. Estudos posteriores, com critérios de uso melhor estabelecidos, demonstraram resultados mais satisfatórios. O principal estudo clínico randomizado que mostrou a atividade do trastuzumab em combinação com a quimioterapia envolveu 469 pacientes não tratadas de câncer de mama metastático HER-2 positivo. As pacientes receberam quimioterapia isolada ou em combinação com o anticorpo. O objetivo principal do estudo foi o tempo para progressão da doença, que aumentou de 4,6 meses entre as pacientes que receberam quimioterapia isolada para 7,4 meses naquelas submetidas à quimioterapia em adição ao trastuzumab ($p<0,001$). Além disso, houve maior taxa de resposta objetiva (32% *versus* 50%; $p<0,001$) e de sobrevida global média no grupo do tratamento combinado (20 meses *versus* 25 meses; $p=0,046$)[3](A).

A superexpressão do fator de crescimento epidérmico humamo tipo 2 (HER-2) e/ou a amplificação do gene HER-2 ocorre em 20 a 30% dos carcinomas mamários invasivos[4](A).

De modo geral, pacientes com superexpressão desse receptor, ou com aumento do número de cópias do gene, apresentam comportamento tumoral mais agressivo, com piora no prognóstico, decréscimo na sobrevida global, maior risco de recidiva e metástase, menor intervalo livre de doença e resposta variável aos diferentes agentes quimioterápicos e hormonais[5-7](B). Diversos estudos demonstraram melhores resultados com a utilização de quimioterapia contendo esquemas baseados em antracíclicos e certa resistência ao tamoxifeno quando o câncer de mama superexpressa o HER-2. Entretanto, não está totalmente claro, ainda, se algum agente quimioterápico é mais ou menos efetivo em associação ao trastuzumab[8](B).

O objetivo deste artigo é promover uma atualização sobre a utilização clínica do trastuzumab no câncer de mama inicial e avançado.

Metodologia

Realizou-se um estudo bibliográfico em bases de dados (*New England Journal of Medicine*, *Medline* e Lilacs), assim como em artigos científicos internacionais publicados em periódicos de renome e pesquisa direta, em buscadores como o Google.

Para a obtenção dos artigos, foram realizadas pesquisas através da utilização de palavras-chave, entre elas: câncer de mama, fator de crescimento epidérmico e quimioterapia. Foram considerados elegíveis os trabalhos publicados nas duas últimas décadas. Os artigos foram pré-selecionados por seus títulos e resumos e, posteriormente, os selecionados foram analisados através da busca do texto completo (*full text*).

Foram pesquisados 64 artigos, todos em inglês, publicados entre 1996 e 2009; destes, foram selecionados 22 para a redação do presente estudo. Excluíram-se os textos de publicação mais antiga, dando-se ênfase aos artigos de publicação mais recente e de maior relevância quanto ao nível de evidência.

Discussão

Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2

Os receptores do fator de crescimento epidérmico humano tipo2 (HER-2) são receptores transmembrana que, em condições normais, regulam o crescimento, a proliferação e a sobrevida celular[9](A). Cada receptor consiste em um sítio extracelular (segmento lipofílico transmembrana) e um sítio tirosina-quinase intracelular. O sítio tirosina-quinase é ativado por um processo de dimerização, geralmente induzido por um ligante. Já o sítio extracelular pode adotar uma conformação fixa semelhante a um estado de ativação contínua, permitindo a dimerização mesmo

na ausência de um ligante. A dimerização estimula uma cascata de reações enzimáticas e sinais para a proliferação e manutenção da vida celular.

Na superexpressão do HER-2, há proteínas transmembrana extras funcionando como receptores do fator de crescimento, induzindo à dimerização e à consequente determinação para uma divisão e multiplicação celular acelerada.

O trastuzumab, blindando a porção extracelular dos receptores, age bloqueando a ligação destes com os fatores de crescimento. Dessa forma, inibem-se as vias de sinalização intracelulares que determinam a proliferação celular, culminando em um efeito citostático e também citotóxico[10](A).

Avaliação dos tumores HER-2 positivos

Os tumores são avaliados quanto ao *status* do HER-2 através das técnicas de imunoistoquímica (IHC) e imunofluorescência (FISH, do inglês *flourescence in situ hibridization*).

Na IHC, avalia-se o número de proteínas transmembrana codificadas pelo gene HER-2. Nos casos de superexpressão, há milhares de proteínas funcionando como receptores na membrana celular. Os resultados podem ser: negativo, 1+, 2+ ou 3+. Achados negativo e 1+ representam tumores HER-2 negativos. Achados de 3+ indicam superexpressão. O achado de 2+ representa um resultado indeterminado, havendo necessidade da realização de FISH. Nesta, avalia-se o número de centrômeros para cada braço de DNA na célula. Quando existe uma desproporção entre o número de braços de DNA e o de centrômeros, ou seja, um aumento no número de cópias do gene, o HER-2 está amplificado.

Os tumores são considerados HER-2 positivos quando temos resultados de IHC 3+ ou de FISH demonstrando amplificação do gene HER-2.

Trastuzumab no câncer de mama metastático

Como agente único, o trastuzumab pode produzir taxas de resposta superiores a 35% em casos de câncer mamário metastático[11](A). Em adição à quimioterapia, os resultados e benefícios se elevam. Seu uso adicionado aos agentes citotóxicos comumente usados no manejo do câncer de mama metastático vem demonstrando possível efeito sinérgico e melhora substancial nos principais objetivos de estudo – tempo para progressão, taxa de resposta, duração da resposta e sobrevida.

Marty et al., comparando docetaxel *versus* docetaxel + trastuzumab, encontraram um aumento de 6,1 para 10,7 meses no tempo para progressão da doença (p=0,001) e melhora na sobrevida global média de 23 para 31 meses no grupo do tratamento combinado (p=0,032)[12](B).

Em estudos fase 2 e 3, Landmark ralatou taxas de resposta de 50 a 84% usando trastuzumab em combinação com esquemas padrões de quimioterapia (paclitaxel, docetaxel ou doxorrubicina associado a ciclofosfamida) e demonstrou aumento no tempo para progressão, duração da resposta e sobrevida, quando comparado ao mesmo esquema quimioterápico sem trastuzumab no tratamento do câncer de mama metastático HER-2 superexpresso[3,13](A).

Pacientes recebendo trastuzumab e quimioterapia de primeira linha para doença metastática experimentam redução significativa na taxa de morte em 1 ano (33% para 22% ; p=0,008)[3](A).

A utilização isolada ou em combinação com quimioterápicos proporciona uma desaceleração na progressão do câncer de mama metastático HER-2 positivo.

Em estudos de pacientes com câncer de mama metastático e expressão normal do HER-2, submetidas a tratamento com quimioterápico sozinho ou em associação ao trastuzumab, não foram demonstrados benefícios da adição do anticorpo.

Trastuzumab adjuvante

O claro benefício do uso do trastuzumab em pacientes com câncer de mama avançado HER-2 positivo rapidamente fez com que se iniciasse uma série de estudos para testar sua utilização e seus benefícios também nos casos de câncer de mama inicial.

Grandes e pequenos estudos têm mostrado benefícios no uso do trastuzumab em adição à quimioterapia adjuvante tanto em sobrevida livre de doença quanto em sobrevida global. De fato, o trastuzumab é o primeiro anticorpo monoclonal a produzir sucessos quando utilizado como terapia adjuvante.

O *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) *Intergroup* N9831 e o *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B31, comparando uma sequência de antracíclico seguido de taxane associado ou não ao trastuzumab, reportaram, no grupo que recebeu o anticorpo, uma melhora de 33% na sobrevida global após uma média de seguimento de dois anos. Em quatro anos, houve um aumento de 89 para 93% na sobrevida global (HR 0,63 [intervalo de confiança de 95% 0,49-0,81]) e de 73 para 86% na sobrevida livre de doença (HR 0,49 [intervalo de confiança de 95% 0,41-0,58])[14](A).

Análises do estudo *Herceptin Adjuvant* (HERA), que analisou o uso do trastuzumab como agente único após quimioterapia e radioterapia adjuvantes, demonstraram, em 2006, uma melhora de 34% na sobrevida global, também com uma média de dois anos de seguimento. Em três anos, houve um crescimento de 74 para 81% na sobrevida livre de doença comparando o grupo de pacientes que não recebeu com o que recebeu trastuzumab (HR 0,64 [intervalo de confiança de 95% 0,54-0,76])[15](A).

Os três importantes estudos citados envolveram, em conjunto, 7.370 pacientes.

Outro grande ensaio clínico, o *Breast Cancer Internacional Research Group* (BCIRG) 006, envolvendo 3.222 pacientes, que também avaliou a adição do trastuzumab à quimioterapia (antracíclico + ciclofosfamida seguido de taxane *versus* antracíclico + ciclofosfamida seguido de taxane + trastuzumab), registrou benefícios no grupo do anticorpo tanto em sobrevida global quanto em sobrevida livre de doença[16](A).

A duração do tratamento adjuvante nos principais estudos é variável, abrangendo períodos de nove semanas a dois anos. Um ano de tratamento tem sido adotado como modelo terapêutico em diversos centros pelo mundo[16](A). Essa duração permanece incerta e alguns estudos em andamento poderão, em breve, oferecer as respostas. Um terceiro braço do estudo HERA compara um ano com dois anos de tratamento após a quimioterapia e poderá trazer grandes contribuições.

A Tabela 1 mostra um sumário dos principais estudos envolvendo trastuzumab no tratamento adjuvante.

O FinHER, estudo filandês com 231 pacientes HER-2 positivo randomizadas para tratamento, com ou sem trastuzumab, imediatamente após a cirurgia, concomitante ao uso de quimioterapia com esquemas não-antracíclicos, mostrou sobrevida livre de recorrência em 3 anos maior no grupo do trastuzumab (78 *versus* 89%; p=0,01). Os dados do FinHER sugerem, ainda, que a curta duração pode ser tão efetiva quanto os esquemas de longa duração[17](A).

Outra questão importante e flexível no momento é o tempo ideal do trastuzumab adjuvante em relação à quimioterapia. Experimentos pré-clínicos sugerem que a administração concomitante produz melhor efeito citotóxico, enquanto a sequencial promove maior ação citostática.

Comparações indiretas sobre a toxicidade cardíaca sugerem uma menor taxa de efeito cardiotóxico quando o trastuzumab é administrado após um maior intervalo depois da última dose de antracíclico. O maior obstáculo à administração simultânea do trastuzumab e da quimioterapia é o alto risco de cardiotoxicidade da combinação trastuzumab-antracíclico (T-A). O BCIRG 006 incluiu um terceiro grupo contendo quimioterapia com esquema não-antracíclico objetivando a redução da toxicidade cardíaca. Dados preliminares mostraram efetividade e, claramente, um menor efeito cardiotóxico quando comparado aos grupos que receberam antracíclicos.

Uma potencial estratégia, recentemente revisada em detalhes por Rayson et al., para minimizar a cardiotoxicidade da combinação T-A sem perder os benefícios dos antracíclicos em tumores HER-2 positivos, é o uso da doxorrubicina lipossomal[18](A).

Trastuzumab após progressão da doença

A mudança do tratamento na vigência de progressão da doença é um princípio comum em Oncologia, e a continuidade do trastuzumab após progressão é controversa. A manutenção após a aparente falha do tratamento pode ser inefetiva e indicar resistência tumoral ao anticorpo.

Por outro lado, dados pré-clínicos indicam que o trastuzumab é efetivo contra a proliferação celular tumoral enquanto estiver sendo utilizado[19](B). Há evidências emergentes sugerindo eficácia da manutenção da terapia anti-HER-2 mesmo após progressão da doença. As implicações dessa manutenção esbarram, entretanto, no real benefício da utilização da droga em função do alto custo da terapêutica.

Resultados clínicos mais convincentes vieram com o estudo de *German Breast Group 26/Breast Internacional Group 03-05* (GBG26/BIG03-05), que comparou capecitabina com ou sem trastuzumab em pacientes com progressão ou recidiva da doença após algum tratamento prévio com trastuzumab. A análise final, recentemente publicada, mostrou vantagens estatisticamente significativas do uso combinado. O tempo médio para progressão foi de 5,6 meses no grupo que recebeu capecitabina (C) e de 8,2 meses no grupo da capecitabina + trastuzumab (C+T) (HR 0,69 [intervalo de confiança de 95% 0,48-0,97; p=0,033]). A taxa de resposta (parcial e completa) também aumentou de 27% no grupo C para 48,1% no grupo C+T (*Odds Ratio* 2,50; p=0,011). No estudo, a continuidade do trastuzumab após progressão não se associou a aumento na toxicidade, não sendo observado,

Tabela 1 - Principais estudos do trastuzumab adjuvante

	N9813/ B-31	BCIRG 006	HERA
Quimioterapia	AC → paclitaxel *versus* AC → paclitaxel + trastuzumab	AC → docetaxel *versus* AC → docetaxel + trastuzumab	QT → observação *versus* QT → trastuzumab
Dose do Trastuzumab	4mg/kg seguido de 2 mg/kg semanal	4mg/kg seguido de 2 mg/kg semanal	8mg/kg seguido de 6 mg/kg a cada 3 semanas
Número de pacientes	3.969	3.222	3.401
Média de seguimento	2,9 anos	3 anos	2 anos
Sobrevida livre de doença	73 *versus* 86%	77 *versus* 83%	74 *versus* 81%
Sobrevida global	89 *versus* 93%	86 *versus* 92%	90 *versus* 92%

AC: antracíclico + ciclofosfamida; QT: quimioterapia.

também, impacto com significado estatístico na sobrevida global. O GBG26/BIG03-05 demonstrou que a manutenção do trastuzumab após progressão da doença melhora a atividade da quimioterapia subsequente em pacientes com carcinoma de mama HER-2 positivo[20](A).

O lapatinib, molécula de baixo peso, que age inibindo o sítio tirosina-quinase intracelular do HER-2, também vem sendo testado. Dados preliminares de um estudo randomizado comparando capecitabina monoterapia e capecitabina associada ao lapatinib reportou melhora significativa no tempo para progressão da doença (4,3 meses *versus* 6,2 meses; HR 0,57 [intervalo de confiança de 95% 0,47-0,77; p=0,00013]).

Ambos os estudos relatados suportam o uso da terapia anti-HER-2 em combinação com capecitabina em paciente com doença progressiva após trastuzumab. O nível de benefício encontrado, entretanto, não aparece como o observado quando o trastuzumab é combinado a antracíclicos ou taxanes.

Reconhecidamente, o câncer de mama HER-2 positivo apresenta alta taxa de envolvimento do sistema nervoso central e a progressão, após trastuzumab, na forma de metástase cerebral não é infrequente[21](A). O trastuzumab não atravessa do modo eficiente a barreira hemato-encefálica e, portanto, não está clara a validação de sua manutenção quando a progressão ou recidiva se apresenta como metástases cerebrais.

Direções futuras

Possivelmente, o próximo passo para a integração total do trastuzumab no tratamento do carcinoma de mama será a terapia neoadjuvante. Um estudo randomizado, conduzido no *MD Anderson Cancer Center*, avaliando quimioterapia associada ou não ao trastuzumab, foi interrompido prematuramente com apenas 42 pacientes, devido à significativa melhora na taxa de resposta patológica completa no grupo que recebeu trastuzumab (23% *versus* 43%; p=0,002)[22](A). Outro estudo, com maior número de pacientes (n=228), denominado *Neoadjuvant Trastuzumab In Locally Advanced Breast Cancer* (NOAH), mostrou que a adição do trastuzumab à quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama HER-2 positivo melhorou a taxa de resposta patológica completa de 22 para 43% (p=0,002)[23](A).

Na hormonioterapia, no que diz respeito ao fato de 45 a 50% dos tumores HER-2 positivos coexpressarem receptores de estrogênio também positivos, e à relativa resistência à terapia endócrina nesses tumores, estudos vêem demonstrando possíveis benefícios do uso de trastuzumab. O estudo TAnDEM demonstrou maior tempo médio para progressão (2,4 *versus* 4,8 meses; p=0,0016) e melhor sobrevida livre de progressão (3,8 *versus* 5,6 meses; p=0,0059) com adição do trastuzumab ao anastrozol quando comparado ao uso do anastrozol isolado[24](A).

Conclusões

A elaboração e a adoção de uma adequada estratégia de tratamento para o câncer de mama HER-2 positivo é fundamental, em função de seu valor prognóstico desfavorável. A terapia anti-HER-2 constitui modalidade essencial na busca de um modelo terapêutico ideal para estas pacientes. Os estudos envolvendo o bloqueio do HER-2 através do trastuzumab vêem demonstrando eficácia e aplicabilidade no câncer de mama metastático e inicial.

O possível desenvolvimento de resistência tumoral aos agentes anti-HER-2, especificamente ao bloqueio promovido pelo trastuzumab, permanece incerto. Assim, o lapatinib, droga oral com ação intracelular, vem ganhando espaço em ensaios clínicos como próxima linha de tratamento adjuvante. O estudo multinacional *Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation* (ALLTO), do *National Cancer Institute Cooperative Group*, desenhado para avaliar os bloqueadores anti-HER-2 trastuzumab e lapatinib – isolados, concomitantes e sequencialmente – contribuirá e trará esclarecimentos.

O uso racional da associação entre biotecnologia, genética e ensaios clínicos de valor científico aprova e valida o trastuzumab como fator de melhora na terapêutica do câncer mamário HER-2 positivo. Novas drogas e estratégias virão; porém, o trastuzumab, no momento, possui ampla aceitabilidade e respeitável valor no tratamento do câncer de mama.

Leituras suplementares

1. Instituto Nacional do Câncer, INCA. [homepage na Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2008. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2008.
2. National Cancer Institute, NCI. [homepage on the Internet]. USA: U.S. National Institutes of Health; 2009. Estimate of new cases e deaths from breast cancer in the United States. Available from: http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast.
3. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001;344(11): 783-92.
4. Hudis, CA. Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med. 2007;357(1):39-51.
5. Albanell J, Bellmunt J, Molina R, Garcia M, Caragol I, Bermejo B, et al. Node-negative breast cancer with p53(-)/HER2-neu(-) status may identify women with very good prognosis. Anticancer Res. 1996;16(2): 1027-32.
6. Menard S, Velagussa P, Pilotti S, Gianni L, Biganzoli E, Boracchi P, et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in lymph node positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. J Clin Oncol. 2001;19(2): 329-35.

7. Berry DA, Muss HB, Thor D, Dressler L, Liu ET, Broadwater G, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistence in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2000;18(20):3471-9.
8. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al. Weekly Trastuzumab and Paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. J Clin Oncol. 2001;19(10):2587-95.
9. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. Eur J Cancer. 2001;37 Suppl 4:S3-S8.
10. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. Ann Oncol. 2007;18(6):977-84.
11. Vogel CL, Cobleigh MA, Triphaty D, Harris LN, Gutheil JC, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of Trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2002;20(3): 719-26.
12. Marty M, Cognetti D, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Grimes 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(19):4265-74.
13. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM. Clinical activity of trastuzumab and Vinerelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19(10):2722-30.
14. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Bryant J, Davidson NE, Geyer CE, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(18S Suppl):512.
15. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;369(9555): 29-36.
16. Hall PS, Cameron DA. Current perspective – trastuzumab. Eur J Cancer. 2009;45(1):12-18.
17. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. New Engl J Med. 2006;354(8): 809-20.
18. Rayson D, Richel D, Chia S, Jackisch C, Van derVegt S, Suter T. Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. Ann Oncol. 2008:19(9):1530-9.
19. Bullock K, Blackwell K. Clinical efficacy of taxane-trastuzumab combination regimens for HER-2-positive metastatic breast cancer. Oncologist. 2008;13(5): 515-25.
20. Minckwitz VG, Bois A, Schmidt M, Maas N, Cufer T, Maartense E, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast internacional group 03-05 study. J Clin Oncol. 2009;27(12):1999-2006.
21. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, Colozza M, Moretti G, Bisagni G, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive breast cancer patients treated with Trastuzumab: incidence, survival and risk factors. Oncologist. 2007;12(7): 766-73.
22. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Valero V, Broglio KR, Green MC, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirrubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(16):3676-85.
23. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, Bates M, Hoegel B, Eiermann W, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): antitumor and safety analisis. J Clin Oncol. 2007;25(Suppl 18):532.
24. Kaufman BM, Mackey J, Clemens M, Vaid A, Bapsy P, Wardley A, et al. Trastuzumab plus Anastrozole versus Anastrozole Alone for treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive matastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol. 2009; 27(33):5529-37.