

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

EL ANTICUERPO MONOCLONAL TRASTUZUMAB UTILIZADO COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE MEJORA LA SOBREVIDA EN CÁNCER DE MAMA HER-2/neu POSITIVO

Dr. Ernesto Korbenfeld

RESUMEN

El cáncer de mama HER-2 positivo representa aproximadamente el 20% de todos los casos de carcinomas mamarios. Este tipo de tumores tiene una distintiva historia natural, que en ausencia de tratamiento sistémico, está asociado a un corto intervalo libre de enfermedad y a un agresivo curso en la enfermedad metastásica. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular del receptor transmembrana HER-2. En el 2001, se demostró que la combinación del trastuzumab con quimioterapia mejora la sobrevida global entre las pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo. Recientemente, cinco ensayos clínicos *randomizados* han establecido la eficacia del tratamiento adyuvante con trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo, reduciendo el riesgo de recurrencia de enfermedad en alrededor del 50%. La cardiotoxicidad, principalmente la insuficiencia cardíaca congestiva, es el evento adverso más importante en el tratamiento adyuvante con trastuzumab.

Palabras clave: Trastuzumab. Terapia adyuvante. Cáncer de mama. HER-2 positivo. Sobrevida libre de enfermedad. Sobrevida global.

SUMMARY

HER2-positive breast cancer accounts for approximately 20% of all cases of breast cancer. These tumors have a distinct natural history that, in absence of systemic therapy, is associated with a short disease-free interval and an aggressive course in the metastatic setting. Trastuzumab is a monoclonal antibody targeting the extracellular domain of the HER-2 protein. In 2001 trastuzumab combined with chemotherapy has showed that improved survival among women with metastatic HER-2-positive disease. More recently, five randomized clinical trials have established the efficacy of adjuvant treatment with trastuzumab in women with HER-2-positive breast cancer. They have showed that adjuvant trastuzumab reduces the risk of recurrent HER-2-positive disease by roughly 50%. Cardio-toxicity (principally congestive heart failure) is the most important adverse effect of trastuzumab adjuvant treatment.

Key Words: Trastuzumab. Adjuvant therapy. HER positive breast cancer. Disease-free survival. Overall survival.

El HER-2/neu es un oncogén que codifica un receptor tirosina quinasa transmembrana,

pertenece a la familia ERB y es homólogo al EGFR, desconociéndose su ligando fisiológico

(receptor huérfano). La proteína HER-2 está sobreexpresada en 15-25% de los tumores de mama, incrementando la agresividad biológica.^{1,2} La sobreexpresión del HER-2/neu es un reconocido factor de pobre pronóstico en los tumores de mama, asociándose a menor sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG).^{3,4} Aproximadamente el 50% de los cánceres de mama erb-2/neu+ son receptores hormonales negativos y la otra mitad son RE y/o RP positivos.^{5,6}

La sobreexpresión del HER-2/neu se la considera un factor de predicción de respuesta a diversos tratamientos: no beneficiaría a las pacientes tratadas con el esquema ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF) como adyuvante;⁷ incrementaría el beneficio en las pacientes tratadas con antraciclinas;^{8,9} es predicción de respuesta al trastuzumab (Herceptin®) y presenta sinergismo con taxanos en enfermedad avanzada. Además la sobreexpresión de erb-2/neu se asocia a resistencia relativa al tamoxifeno en pacientes con receptores hormonales positivos. La existencia de un *cross talk* entre las vías de señalización del HER-2 y RE pueden explicar la resistencia al tamoxifeno en células RE+m HER-2 positivo.^{10,11}

Slamon y col. desarrollaron un anticuerpo monoclonal humanizado –trastuzumab (Herceptin®)– que se une con alta afinidad al dominio extracelular de HER-2 y bloquea su función en la transducción de señales.¹² El trastuzumab induce la *downmodulation* del receptor HER-2 que resulta en la inhibición crítica de señales intracelulares río abajo (por ejemplo, ras-Raf-MAPK y PI3K/Akt) y bloquea la progresión del ciclo celular por inducción de la formación de complejos p27/Cdk2. El trastuzumab también induce la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos e inhibe la angiogénesis a través de la regulación en menos del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).^{13,14}

En el 2001 se demostró que el trastuzumab asociado a la quimioterapia de primera línea

incrementa el beneficio clínico en tumores metastásicos de mama que sobreexpresan HER-2 por sobre la quimioterapia sola, incrementando la tasa de respuestas objetivas (50% vs. 32%; $p < 0,001$), el tiempo a la progresión (7,4 meses vs. 4,6 meses; $p < 0,001$), la duración de la respuesta (9,1 meses vs. 6,1 meses; $p < 0,001$) y la sobrevida global media (25,1 vs. 20,3 meses; $p < 0,046$).¹⁴ Las indicaciones aprobadas por la FDA con el trastuzumab en cáncer de mama metastásico HER-2 positivo incluyen la combinación con paclitaxel en primera línea o como monoterapia en pacientes progresadas a una o dos líneas de quimioterapia. Estudios clínicos fase II combinando trastuzumab con otros agentes quimioterápicos tales como docetaxel, vinorelbine, platino y gemcitabine han reportado altas tasas objetivas de respuesta.¹⁵⁻¹⁹

Los eventos adversos asociados al trastuzumab incluyen reacciones de hipersensibilidad relacionadas a la infusión como fiebre, escalofríos, *rash*, disnea e hipotensión, los cuales ocurren más frecuentemente en la primera infusión. Sin embargo, la toxicidad más seriamente observada es la disfunción cardíaca, observándose desde leve deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta insuficiencia cardíaca congestiva severa. Su incidencia es del 1,4% cuando se utiliza como agente único y en la amplia mayoría de los casos es reversible con la discontinuación del tratamiento.^{20,21} La utilización simultánea de antraciclinas con trastuzumab multiplica el riesgo de disfunción cardíaca, por lo que se contraindica actualmente la utilización concurrente. En el estudio fase III de Slamon y col. la tasa de deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo alcanzó el 27% con la combinación de trastuzumab y adriamicina más ciclofosfamida (AC) versus el 8% con AC solo.¹⁴ Raramente se han reportado casos de neumonitis intersticial asociados a trastuzumab.

Debido al probado beneficio del trastuzumab en prolongar la sobrevida en la enfermedad avanzada y al pobre pronóstico de las pa-

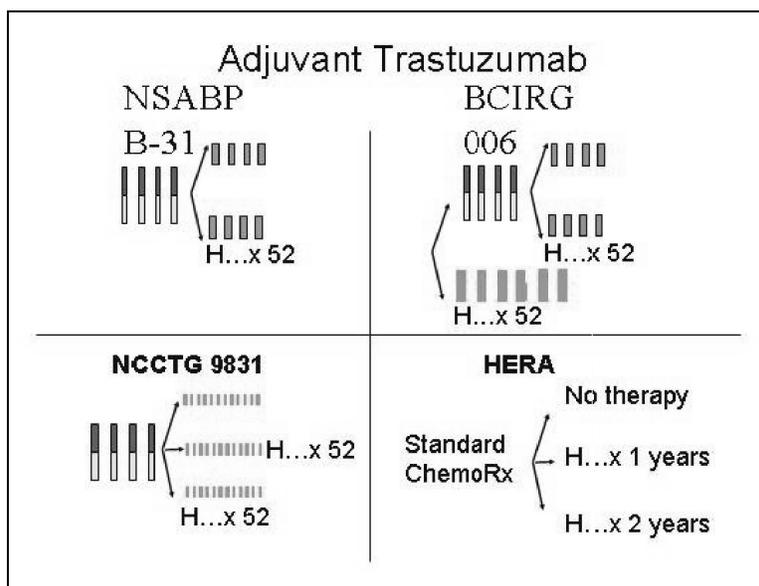


Figura 1. Diseño de los cuatro estudios multicéntricos de trastuzumab adyuvante.

cientes con sobreexpresión del HER-2, se diseñaron cuatro principales estudios multicéntricos fase III como adyuvante que *randomizaron* aproximadamente 13.000 pacientes con regímenes de quimioterapia con o sin trastuzumab. Los resultados preliminares de los mismos fueron presentados en sesión plenaria de la cuadragésima primera reunión anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en mayo de 2005. Un quinto estudio *randomizado* de origen finlandés (FinHer study), que reclutó 232 pacientes, también fue reportado recientemente.²² Los cinco estudios han demostrado en forma coincidente que la utilización de trastuzumab como adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER-2/neu reduce el riesgo de recurrencia de la enfermedad en alrededor del 50%, constituyendo la mayor magnitud en la reducción del riesgo de recurrencia en la historia de los estudios adyuvantes en tumores sólidos. Aproximadamente el 70% de las recaídas ocurrieron con metástasis a distancia, con mayor incidencia de recurrencia a nivel del sistema nervioso central.

Las características de las pacientes en los

cinco ensayos clínicos compartieron similitudes: mediana de edad de 50 años, alto grado histológico en el 60-70% de los casos y receptores hormonales en aproximadamente la mitad de las pacientes.

En todos los casos se realizó revisión central de la patología para confirmar carácter positivo del HER-2/neu (por inmunohistoquímica 3+ o FISH +). El seguimiento medio de los estudios presentados fue entre 1 a 3 años. En todos los estudios se excluyeron las pacientes con antecedentes cardíacos significativos, así como demostrado deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el momento del *screening*. Se realizó un cuidadoso monitoreo de la cardiotoxicidad.

La *compliance* de los estudios fue excelente, con tasas en la discontinuación de trastuzumab (por razones no vinculadas a recaída o toxicidad) de 2,5% en el estudio HERA y 6% en los estudios NSABP B31/ NCCTG 9831.

En la Figura 1 se observa el diseño de los cuatro estudios multicéntricos de tratamiento adyuvante con trastuzumab. Tanto el estudio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel

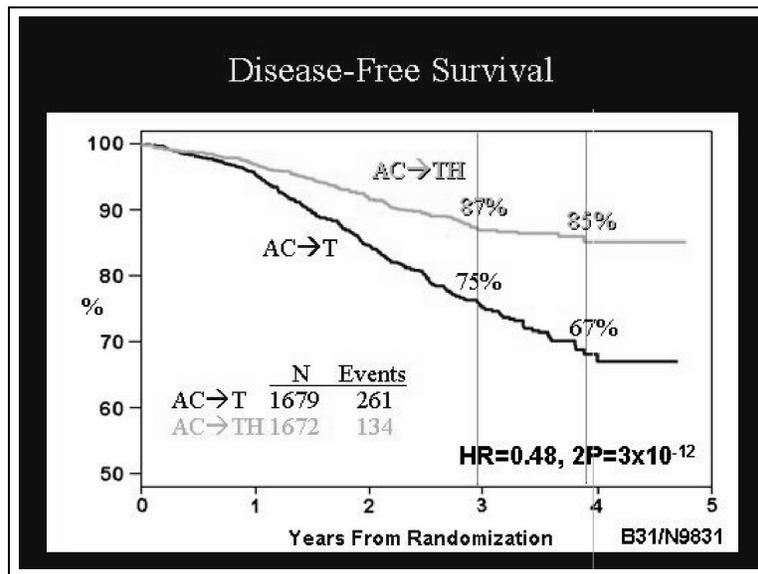


Figura 2. Marcado beneficio en la SLE se observa en el tratamiento de quimioterapia con trastuzumab (NSABP/NCCTG).

Project (NSABP) así como el del North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) 9831 fueron similares en el diseño, ambos fueron realizados en Estados Unidos y Canadá y su presentación en la reunión de ASCO 2005 fue hecha en conjunto.^{23,24} El estudio del NSABP comparó 4 cursos de AC (60/600 mg/m²) seguidos de 4 cursos con paclitaxel 175 mg/m² con o sin trastuzumab semanal concurrente (4 mg/kg de carga y luego 2 mg/kg) por 52 semanas (duración 1 año) en pacientes con compromiso ganglionar axilar y sobreexpresión de erb-2/neu (inmuhistoquímica con erb-2/neu 3+ o amplificación del gen por técnica FISH).

En el estudio del NCCTG 9831 cuatro ciclos de AC fueron seguidos de paclitaxel semanal por 12 ciclos de 80 mg/m² sin trastuzumab o con trastuzumab concurrente (comienzo con el paclitaxel) o secuencial (al finalizar el paclitaxel) por 52 semanas.

Las pacientes tratadas con quimioterapia y trastuzumab tuvieron marcado beneficio tanto en sobrevida libre de enfermedad (SLE) como sobrevida global (SG) por sobre las pacientes tratadas sólo con quimioterapia. La SLE fue de

85% vs. 67% a los 4 años respectivamente (*hazard ratio* de 0,48) (Figura 2) y el beneficio se observó en todos los subgrupos considerados (edad, tamaño tumoral, estatus de receptores hormonales y número de ganglios positivos); el tiempo a la primera recurrencia a distancia también resultó claramente favorable en la rama con trastuzumab (90% vs. 74% a los 4 años; *hazard ratio* de 0,47). A pesar del corto seguimiento, la sobrevida global también resultó favorable y estadísticamente significativa en las ramas con trastuzumab (91% vs. 87% a 4 años; *hazard ratio* de 0,67). En el estudio del NCCTG 9831 la comparación entre las ramas de trastuzumab concurrente (trastuzumab administrado desde el inicio del paclitaxel) versus secuencial (trastuzumab administrado al finalizar el paclitaxel) resultó favorable a la rama concurrente.

El estudio HERA (Herceptin Adjuvant Trial) reclutó 5.090 pacientes en Europa, Asia, Oceanía, América Central y del Sur. Las pacientes con carcinoma de mama HER-2/neu positivo se *randomizaron* luego de finalizada la quimioterapia adyuvante (o neoadyuvante) en 3 ramas: 1) observación; 2) trastuzumab cada 3 semanas

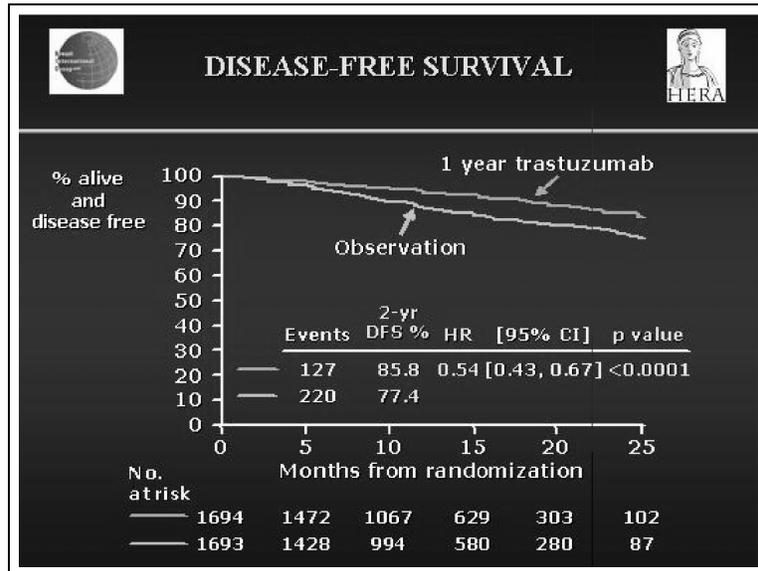


Figura 3. Marcado beneficio en la SLE se observa en el tratamiento de quimioterapia con trastuzumab (estudio HERA).

por un año (8 mg/kg de peso dosis de carga y luego 6 mg/kg); 3) trastuzumab cada 3 semanas por 2 años (8 mg/kg dosis de carga y luego 6 mg/kg). Se permitió el inicio del tratamiento con trastuzumab adyuvante hasta los 8 meses de la cirugía.

Las pacientes habían recibido como quimioterapia adyuvante antraciclinas en 68% de los casos y antraciclinas más taxanos en el 26%; un 33% eran pacientes axila negativa con factores de pronóstico adversos y la mitad tenía receptores hormonales positivos. La SLE favoreció al grupo tratado con trastuzumab por sobre la observación (85,8% vs. 77,4% a los 2 años; *hazard ratio* de 0,51; $p < 0,0001$) (Figura 3). El beneficio clínico se observó independientemente de las características clínicas (edad, tamaño tumoral, estatus de los receptores hormonales, número de los ganglios axilares comprometidos) y del tipo de quimioterapia adyuvante recibida.

Si bien el *hazard ratio* fue de 0,76 en supervivencia global, no alcanzó significación estadística, seguramente dado el corto seguimiento. Se planea obtener en el año 2008 los resultados de la comparación de trastuzumab administrado du-

rante 1 ó 2 años.²⁵

La toxicidad cardíaca es el único evento adverso significativo del trastuzumab, especialmente en pacientes tratadas previamente o en forma concurrente con antraciclinas. El monitoreo de la potencial cardiotoxicidad en los estudios adyuvantes fue prioritario, realizándose en forma periódica la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiograma o radiocardiograma.

En los estudios del NCCTG/ NSABP, si bien no hubo muertes tóxicas, el 4% de las pacientes tratadas con quimioterapia y trastuzumab tuvo algún grado de deterioro de la funcionalidad ventricular, comparado con el 0,6% de las pacientes que recibieron sólo quimioterapia. La mayoría de las pacientes que suspendieron el trastuzumab revirtieron la insuficiencia cardíaca, aunque se desconoce aún el grado de reversibilidad de la cardiotoxicidad y por lo tanto se requiere de mayor seguimiento.

La toxicidad cardíaca puede ser consecuencia de utilizar trastuzumab cercano a las antraciclinas. En el estudio HERA (el trastuzumab administrado posquimioterapia), sólo el 0,5% de

las pacientes tratadas con trastuzumab tuvieron insuficiencia cardíaca sintomática grado 3 ó 4.

El estudio del Breast Cancer International Research Group (BCIRG 006) reclutó 3.150 pacientes en América del Norte, Europa y Sudamérica. El 29% de las pacientes eran axila negativa con factores de riesgo (tamaño tumoral >2 cm, receptores hormonales negativos y/o grado histológico 3). El diseño del estudio comparó 3 brazos: 1) AC por 4 cursos cada 21 días (60/600 mg/m²) seguido de 4 cursos con docetaxel 100 mg/m² cada 21 días; 2) igual esquema de quimioterapia que la rama 1 más trastuzumab 4 mg/kg dosis de carga y luego 2 mg/kg durante 52 semanas comenzando con el docetaxel; 3) docetaxel 75 mg/m² más carboplatino AUC 6 cada 21 días por 6 cursos concurrente con trastuzumab 4 mg/kg dosis de carga y luego 2 mg/kg durante 52 semanas. Los resultados de eficacia del estudio mostraron mayor beneficio en la rama AC por 4 ciclos, seguido de docetaxel por 4 ciclos más trastuzumab por 52 semanas (*hazard ratio* 0,49 en SLE) por sobre la rama AC por 4 cursos, secuencial con docetaxel por 4 cursos seguido de la rama docetaxel más carboplatino por 6 ciclos (*hazard ratio* 0,61 en SLE) por sobre la rama AC por 4 cursos seguido de docetaxel por 4 ciclos sin trastuzumab.

La cardiotoxicidad reportada en las ramas de AC seguido de docetaxel y de docetaxel más carboplatino más trastuzumab fue menor. Sólo tuvieron un caso cada una de insuficiencia cardíaca severa comparado con 18 pacientes en la rama de AC seguido de docetaxel más trastuzumab.²⁶

El estudio FinHer con sólo 232 casos *randomizadas* dividió a las pacientes en 2 ramas, la rama control recibió 3 ciclos con vinorelbine 25 mg/m² días 1, 8 y 15; o docetaxel 100 mg/m² cada 21 días por 3 ciclos seguidos del esquema FEC (5-fluorouracilo más epidoxorrubicina más ciclofosfamida) por 3 ciclos; la rama de investigación recibió el mismo esquema de quimioterapia con trastuzumab semanal sólo por 9 se-

manas concurrente con vinorelbine o docetaxel. El estudio mostró una reducción en la SLE en la rama tratada con quimioterapia más trastuzumab (*hazard ratio* de 0,46; p=0,0078). El estudio no reportó cardiotoxicidad grado 3 ó 4.²²

El beneficio del trastuzumab en disminuir la tasa de recurrencia ha sido similar en los diferentes subgrupos definidos por parámetros clínicos (estatus ganglionar axilar, receptores hormonales, tamaño tumoral, edad, etc.). Sin embargo, Paik y col. presentaron en la conferencia de San Antonio en diciembre de 2005 los resultados preliminares de una investigación traslacional del NSABP-B31. Las pacientes con coamplificación del oncogén c-Myc (25% de los casos) se beneficiaron más del tratamiento adyuvante con trastuzumab (*hazard ratio* de 0,24 con p<0,0001 en reducción de la SLE en el subgrupo con coamplificación del c-Myc *versus* el *hazard ratio* de 0,63 con p<0,007 en reducción de SLE en el subgrupo sin amplificación del c-Myc). La hipótesis es que el trastuzumab activa la función proapoptótica del oncogén c-Myc desregulada.²⁷ En la práctica clínica aún no se han identificado subgrupos de pacientes erb-2/neu + que no se beneficien con la terapia con trastuzumab.

En otro estudio traslacional, en este caso del BCIRG 006, se encontró que el 35% de las pacientes coamplificaban el gen de la topoisomerasa II alfa. En dicho subgrupo las pacientes que recibieron la quimioterapia basada en antraciclinas junto con trastuzumab eran las más beneficiadas. Por el contrario, en el 65% restante el beneficio de la quimioterapia con un esquema sin antraciclinas (y por lo tanto con menor riesgo de cardiotoxicidad) más trastuzumab era similar a la rama de quimioterapia con antraciclinas más trastuzumab. En caso de confirmarse dicha observación, podría tener importantes implicancias clínicas debido a que evitaría la utilización de antraciclinas y trastuzumab (riesgo de cardiotoxicidad) en la mayoría de las pacientes.²⁶

Existen aún cuestiones no resueltas en el tra-

tamiento adyuvante con trastuzumab tales como la duración de la terapia (9 semanas como en el desafiante estudio FinHer, 1 año o 2 años como en el diseño del estudio HERA) y el *timing* en el inicio de la administración del trastuzumab (concurrente con la quimioterapia o secuencial una vez finalizada la quimioterapia). Aparentemente la concurrencia de la quimioterapia con trastuzumab sería algo más efectiva pero con mayor riesgo de cardiotoxicidad.

En conclusión, los resultados de los estudios adyuvantes con trastuzumab en pacientes con carcinoma de mama erb-2/neu + y axila positiva (o axila negativa con factores de riesgo) permiten afirmar que mejoran significativamente la sobrevida libre de enfermedad, en aproximadamente un 50% a los 3 años, constituyendo el primer ejemplo del beneficio clínico adyuvante de un agente biológico blanco específico en la oncología clínica. La duración óptima de la terapia con trastuzumab y la cardiotoxicidad potencial son cuestiones a resolver. La combinación de trastuzumab con otros agentes biológicos adyuvantes es un campo actual de activa investigación clínica.

REFERENCIAS

- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-712.
- Clark GM, Mc Guire WL. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51:944-948.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of breast relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-182.
- Sjogren S, Inganas M, Lindgren A et al. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. *J Clin Oncol* 1998; 16: 462-469.
- Piccant-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:1659-1672.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-1684.
- Ménard S, Valagussa P, Pilotti S et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluoruracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin Oncol* 2001; 19:329-335.
- Muss HB, Thor AD, Berry DA et al. c-erbB2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:1260-1266.
- Paik S, Bryant J, Park C et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 361-1370.
- Smith I, Dowsett M, on behalf of the IMPACT, Royal Marsden Hospital, United Kingdom. In Comparison of anastrozole vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. In Lippman ME (ed.) 82. 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium S6, (Abstr. 1), 2003.
- Borg A, Baldetorp B, Ferno M et al. ErbB2 amplification is associated with tamoxifen resistance in steroid-receptor positive breast cancer. *Cancer Lett* 1994; 81:137-144.
- Herceptin (trastuzumab) anti Her2 monoclonal antibody. Product package insert. Genentech, Inc, South San Francisco, CA, September 1998.
- Pietras RJ, Fendly BM; Chazin VR et al: Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1994; 9:1829-1938.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak , et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Eng J Med* 2001; 344:783-792.
- Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al: Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 219:2722-2730.
- Jahanzeb M, Mortimer J, Yunus J, et al: Weekly herceptin with navelbine in chemonave patients with HER2 positive metastatic breast cancer: A phase II multicenter trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; (abstr. 429) 69:284.
- Burstein HJ, Marc PK, Lambert-Falls R, et al: Multi-center phase II study of trastuzumab and vinorelbine as first- line therapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+ MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 ; (Abstr. 211) 21:53a.

18. Esteva FJ, Valewor V, Booser D, et al: Phase II study weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20:1800-1808.
19. O'Shaughnessy J, Vkelja SJ, Marsland T, et al: Phase II trial of gemcitabine plus trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with chemotherapy: Preliminary results. *Clin Breast Cancer* 2002 (Suppl 1) 3:17-20.
20. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20:719-726.
21. Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol* 2003; 21:3965-3971.
22. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Trastuzumab in combination with docetaxel or vinorelbine as adjuvant treatment of breast cancer: The FinHer trial. *Breast Cancer Res and Treat* 2005; 94 (Suppl.1): S5.
23. Romond E, Perez EA, Bryant J, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER2 positive operable breast cancer: combined analysis of NSABP/NCCTG-N9831. <http://www.asco.org/ac/1,1003,-12-002511-00-18-0034-00-19-005817-00-21-001,00.asp> (accessed July 20, 2005).
24. Anon. Herceptin plus chemotherapy after surgery improves survival of women with early stage, HER2-positive breast cancer. <http://www.breastcancer.org/research-herceptin-052605.html> (acc. July 20, 2005).
25. Piccart- Gebhart M. First results HERA trial, a randomized three-arm multicenter comparison of herceptin in women with HER2 positive primary breast cancer who have completed adjuvant chemotherapy. <http://www.asco.org/ac/1,1003,-12-002511.00-180034-00-19-00581600-21-001,00.asp> (accessed July 20, 2005).
26. Slamon DJ, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in her2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res and Treat* 2005; 94(supp.1): S5.
27. Kim C, Bryant J, Horne Z et al. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with coamplification of HER2 and cMYC suggests proapoptotic function of dysregulated cMYC in vivo. Presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. (abstr.46) December 8-11, 2005.