

Достижение полной морфологической регрессии при применении трастузумаба у больных неоперабельным местно-распространенным Her-2+ раком молочной железы

К.Р. Зейналова, Я.В. Вишневская, И.П. Ганьшина

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Камала Руфатовна Зейналова katka80@yahoo.com

Цель исследования — оценка эффективности (морфологическая полная регрессия опухоли — мПР, клинический эффект) и безопасности использования новых безантрациклиновых режимов неоадъювантной химиотерапии — паклитаксел + винорельбин и доцетаксел + карбоплатин в комбинации с трастузумабом — у больных с IIIa—с стадией рака молочной железы (РМЖ) с гиперэкспрессией Her-2.

Материалы и методы. В исследование включены 36 больных РМЖ IIIa—с стадии, получавших 4–8 циклов химиотерапии в режимах паклитаксел 100 мг/м² + винорельбин 25 мг/м² (каждые 2 нед), или паклитаксел 135 мг/м² + винорельбин 25 мг/м² (каждые 3 нед), или доцетаксел 50 мг/м² + карбоплатин АУС 5 (каждые 3 нед), или доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин АУС 5 (каждые 3 нед) в комбинации с трастузумабом.

Результаты. Режим доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин АУС 5 + трастузумаб продемонстрировал высокую эффективность в сочетании с приемлемой токсичностью. У 17 (58,8%) больных была достигнута мПР. Клинический эффект составил 83,3% (4 полных эффекта и 11 частичных регрессий опухоли).

Режим паклитаксел 135 мг/м² + винорельбин 25 мг/м² (каждые 3 нед) + трастузумаб эффективен и перспективен при повышении доз препаратов с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Ключевые слова: гиперэкспрессия Her-2, трастузумаб, неоадъювантная терапия рака молочной железы

Achievement of complete morphological regression in the use of trastuzumab in patients with inoperable locally advanced Her-2+ breast cancer

K.R. Zeinalova, Ya.V. Vishnevskaya, I.P. Ganshina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to evaluate the efficiency (morphological tumor complete regression (mCR), a clinical effect) and safety of the use of new anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy regimens (paclitaxel + vinorelbine and docetaxel + carboplatin) in combination with trastuzumab in patients with Stage IIIa–c breast cancer (BC) and Her-2 hyperexpression.

Subjects and methods. The study enrolled 36 Stage IIIa–c BC patients receiving 4–8 cycles of a chemotherapy regimen of paclitaxel (100 mg/m²) + vinorelbine (25 mg/m²) (every 3 weeks) or docetaxel (50 mg/m²) + carboplatin (AUC 5) (every 3 weeks) in combination with trastuzumab.

Results. The docetaxel (75 mg/m²) + carboplatin (AUC 5) + trastuzumab regimen demonstrated a high effectiveness with acceptable toxicity. Seventeen (58.8%) patients achieved mCR. The clinical effect was 83.3% (4 complete and 11 partial tumor regressions).

The paclitaxel (135 mg/m²) + vinorelbine (25 mg/m²) (every 3 weeks) + trastuzumab regimen is efficacious and promising when the doses of the drugs are increased and granulocyte colony-stimulating factor used.

Key words: Her-2 hyperexpression, trastuzumab, neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) с гиперэкспрессией Her-2 характеризуется агрессивным течением болезни и меньшей чувствительностью к цитостатической терапии (химиотерапия — ХТ, эндокринотерапия — ЭТ, лучевая терапия — ЛТ) [1–3].

В клинической практике успешно используют трастузумаб (герцептин — рекомбинантное моноклональное антитело против Her-2). Препарат зарегистрирован в России, США и других странах.

Установлено, что трастузумаб эффективен при самостоятельном применении. Однако наиболее

впечатляющими являются результаты его клинического использования в комбинации с цитотоксической ХТ. Разработаны эффективные комбинации трастузумаба с винкаалкалоидами, таксанами при диссеминированном РМЖ. Отмечено, что добавление трастузумаба в неоадьювантные режимы лечения РМЖ с гиперэкспрессией Her-2 позволяет повысить частоту достижения морфологических полных ремиссий, являющуюся маркером увеличения длительности безрецидивной и общей выживаемости [4–6]. Тем не менее на сегодняшний день нет единого мнения о наиболее рациональных комбинациях при местно-распространенном и метастатическом Her-2+ РМЖ.

В ранних исследованиях D. Slamon et al. [7] продемонстрирована высокая эффективность комбинации доксорубицина и трастузумаба, что, вероятно, может быть объяснено высокой частотой гиперэкспрессии топоизомеразы-2 α , являющейся мишенью для антрациклинов [8]. Однако с учетом повышенного риска развития кардиотоксичности одновременное применение трастузумаба и доксорубицина вне рамок клинических исследований в настоящее время не рекомендуется. В более поздних работах было выявлено, что последовательное назначение ХТ и трастузумаба нерационально. Следовательно, существует необходимость в разработке режимов применения трастузумаба с ХТ без использования антрациклинов.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности сочетания трастузумаба с неантрациклинсодержащими режимами неоадьювантной ХТ у больных местно-распространенным Her-2+ РМЖ.

Материалы и методы

В исследование включены больные в возрасте ≥ 18 лет с гистологически подтвержденным инфильтративным местно-распространенным РМЖ.

Для исключения вероятности развития отдаленных метастазов перед включением в исследование проводили ультразвуковую томографию (УЗТ) периферических лимфатических узлов (ЛУ), органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию грудной клетки и скинтиграфию скелета. Все увеличенные регионарные ЛУ подлежали цитологической верификации.

Перед началом лечения все пациенты должны были иметь удовлетворительные показатели функции костного мозга, печени, почек. В исследование не вошли больные, имеющие серьезные сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, а также клинически значимые изменения на электрокардиограмме и при эхокардиографии — ЭхоКГ (фракция выброса левого желудочка $\leq 50\%$).

У всех пациентов до начала неоадьювантного лечения иммуногистохимическим (ИГХ) методом в биопсийном материале были определены статус рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП), уровни Her-2 и Ki-67. В случае гиперэкспрессии Her-2++ с помощью метода флюоресцентной гибридизации *in situ* подтверждалась амплификация гена *Her-2*. Схема лечения больных представлена на рис. 1.

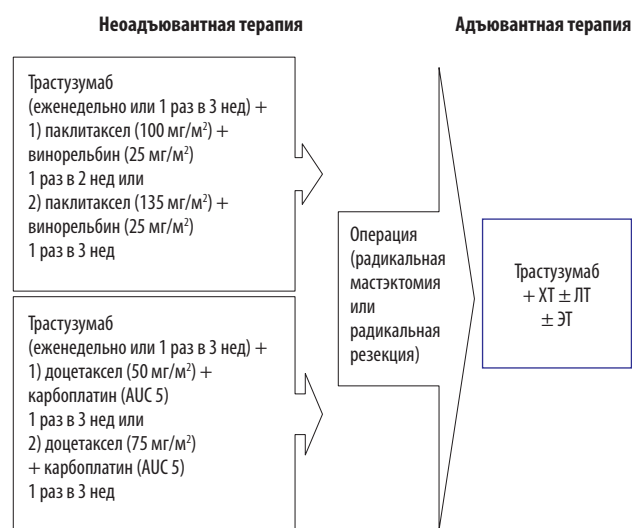


Рис. 1. Схема лечения больных

Неоадьювантная терапия. На I этапе всем больным проводили неоадьювантную ХТ по одному из перечисленных ниже режимов в комбинации с трастузумабом.

Режим I. Паклитаксел + винорельбин в 2 дозовых модификациях:

- паклитаксел 100 мг/м², внутривенно (в/в), 1 раз в 2 нед, винорельбин 25 мг/м², в/в, 1 раз в 2 нед;
- паклитаксел 135 мг/м², в/в, 1 раз в 3 нед, винорельбин 25 мг/м², в/в, 1 раз в 3 нед.

Режим II. Доцетаксел + карбоплатин в 2 дозовых модификациях:

- доцетаксел 50 мг/м², в/в, 1 раз в 3 нед, карбоплатин AUC 5, в/в, 1 раз в 3 нед;
- доцетаксел 75 мг/м², в/в, 1 раз в 3 нед, карбоплатин AUC 5, в/в, 1 раз в 3 нед.

Все пациенты получали трастузумаб в еженедельном (с редукцией дозы от 4 до 2 мг/кг) либо 3-недельном (с редукцией от 8 до 6 мг/кг) режиме. Во избежание возникновения инфузионной реакции перед нагрузочной дозой трастузумаба всем больным осуществляли премедикацию кортикостероидами и антигистаминными препаратами.

Число циклов неоадьювантной ХТ в комбинации с трастузумабом составило 4–8.

В случае недостаточного эффекта лекарственного лечения пациентам проводили предоперационную ЛТ на область молочной железы и регионарных зон метастазирования.

Операция. На II этапе в течение 4–6 нед после проведения последнего цикла ХТ больным выполняли операцию в объеме радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц либо радикальной резекции молочной железы.

Адъювантная терапия. После операции всем больным назначали 4 цикла ХТ в режиме циклофосфамид 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + 5-фторурацил 500 мг/м² каждые 3 нед.

С учетом проявлений болезни до неоадъювантной терапии всем пациентам после выполнения операции или завершения адъювантной ХТ была проведена ЛТ на область грудной стенки/послеоперационного рубца ± зоны регионарного метастазирования.

При положительных РЭ и/или РП в опухоли в дальнейшем назначали тамоксифен либо ингибиторы ароматазы (при менопаузе) на период 5 лет.

До и после проведения каждых 2–3 циклов неоадъювантной ХТ в комбинации с трастузумабом для оценки опухоли выполняли маммографию и УЗТ молочной железы и регионарных ЛУ.

Под полным клиническим эффектом (полная регрессия — ПР) подразумевали ПР первичной опухоли и регионарных ЛУ по данным маммографии, УЗТ и клинического осмотра. Частичный эффект (частичная регрессия — ЧР) — уменьшение размеров первичной опухоли и регионарных ЛУ более чем на 30 %.

После завершения неоадъювантной терапии оценивали морфологический ответ в операционном материале.

Морфологический эффект (морфологическая регрессия) анализировали в соответствии с классификацией В. Chevallier et al. [9]:

- класс 1 — полное исчезновение элементов опухоли на гистологических срезах при макроскопическом и микроскопическом исследовании;
- класс 2 — сохранение только рака *in situ* в ткани только молочной железы без инвазивного компонента опухоли при полном исчезновении опухолевых клеток в ткани ЛУ;
- класс 3 — сохранение инвазивной опухоли с дистрофическими стромальными изменениями в виде фиброза, склероза в ткани молочной железы и/или ЛУ;
- класс 4 — полное или практически полное сохранение опухоли без признаков лечебного патоморфоза.

Полную морфологическую ремиссию устанавливали при классе 1–2.

Токсичность оценивали в соответствии с критериями токсичности NCI-CTC (версия 3.0). Оценку кардиотоксичности осуществляли по данным ЭхоКГ до начала лечения и после проведения неоадъювантной терапии, а затем каждые 3 мес после выполнения операции.

Результаты

В период с ноября 2007 г. по декабрь 2009 г. лечение получили 36 больных местнораспространенным РМЖ IIIa–с стадии с гиперэкспрессией Her-2. Возраст пациентов варьировал от 26 до 76 лет (медиана — 51 год). Всем пациентам была проведена неоадъювантная ХТ (паклитаксел + винорельбин или доцетаксел + карбопла-

Таблица 1. Клиническая и морфологическая характеристика больных местно-распространенным Her-2+ РМЖ (n = 36)

Показатель	Число больных (%)
Менопауза:	
да	19 (52,8)
нет	17 (47,2)
Стадия:	
IIIa	2 (5,5)
IIIb	14 (38,9)
IIIc	20 (55,6)
Стадия по TNM:	
T3N1–2	2 (5,6)
T2–3N3	4 (11,1)
T4N0	1 (2,7)
T4N1–2	13 (36,2)
T4N3	16 (44,4)
Морфологическая форма (инфильтративный рак):	
протоковый	29 (80,6)
дольковый	4 (11,1)
смешанный	3 (8,3)
Степень злокачественности:	
II	30 (83,3)
III	6 (16,7)
Размер опухоли в молочной железе, см:	
< 2	2 (5,5)
2–5	20 (55,6)
> 5	11 (30,6)
отечно-инфильтративная форма	3 (8,3)
Рецепторный статус:	
РЭ+ и/или РП+	18 (50)
РЭ-/РП-	18 (50)
Her-2-статус:	
2+/FISH+	9 (25)
3+	27 (75)
Ki-67, %:	
0–19	9 (25)
20–39	6 (16,7)
≥40	14 (38,9)
нет данных	7 (19,4)

Таблица 2. Клинический эффект после неоадьювантной ХТ в комбинации с трастузумабом

Клинический эффект (по RECIST)	Режим ХТ			
	П 100 мг/м ² + В (n=8)	П 135 мг/м ² + В (n=5)	Д 50 мг/м ² + К (n=5)	Д 75 мг/м ² + К (n=18)
ПР + ЧР	6 (75)	5 (100)	5 (100)	15 (83,3)
ПР	2 (25)	1 (20)	0	4 (22,2)
ЧР	4 (50)	4 (80)	5 (100)	11 (61,1)
СБ	2 (25)	0	0	3 (16,7)

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент). СБ — стабилизация болезни, П — паклитаксел, В — винорельбин, Д — доцетаксел, К — карбоплатин.

тин) в комбинации с трастузумабом. Клиническая и морфологическая характеристика больных представлена в табл. 1.

В 94,5% случаев у пациентов имели место значительные проявления болезни — IIb—с стадии. Преобладающим гистологическим типом опухоли являлся инфильтративный протоковый рак II степени злокачественности.

Установлено, что наиболее эффективным при неоадьювантной терапии является режим доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин АUC 5 (каждые 3 нед) + трастузумаб (каждые 3 нед) — 4–6 циклов (табл. 2, 3).

Клинический эффект составил 83,3%. Радикальная операция (радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц или радикальная резекция молочной железы) выполнена всем 18 больным. Морфологический эффект после операции оценен у 17 пациентов. Полный морфологический эффект достигнут у 10 (58,8%) больных: у 8 (47%) пациентов — класс 1, у 2 (11,8%) — класс 2.

Режим паклитаксел 135 мг/м² + винорельбин 25 мг/м² (каждые 3 нед) + трастузумаб (еженедельно либо 1 раз в 3 нед) — 6–8 циклов по клиническим критериям был эффективен в 100% случаев. Частота морфологических полных регрессий (мПР) составила 50%.

При сопоставлении клинических и морфологических данных выявлено, что мПР опухоли была достигнута не только у больных с выраженным клиническим эффектом, но и у пациентов с клинической стабилизацией болезни. Клинические методы обследования (пальпация, маммография, УЗТ) часто являются недостаточно информативными. Опухоли не только малых (< 5 см), но и больших (> 5 см) размеров реально имели доказательства мПР. Существенных различий в клинко-морфологических характеристиках больных с полной и неполной морфологической регрессией опухоли не зафиксировано. Значение размеров опухоли и частоты достижения мПР продолжает изучаться.

Ниже приведены описания 2 клинических случаев с мПР опухоли.

Больная С., 48 лет. Диагноз: местно-распространенный рак правой молочной железы T4bN3M0, IIc стадия; мультифокальный рост.

Гистология: инфильтративный протоковый рак III степени злокачественности (рис. 2). ИГХ: РЭ-, РП-, Her-2+++.

До начала лечения на фоне отека кожи и инфильтрации ткани правой молочной железы на границе наружных квадрантов с переходом на верхний квадрант обнаружены 2 опухолевых узла размерами 1,8 × 1,3 и

Таблица 3. Морфологический эффект после неоадьювантной ХТ в комбинации с трастузумабом

Морфологический эффект (по B. Chevallier)	Режим ХТ			
	П 100 мг/м ² + В (n=7/8)	П 135 мг/м ² + В (n=4/5)	Д 50 мг/м ² + К (n=4/5)	Д 75 мг/м ² + К (n=17/18)
Полный:				
класс 1	0	0	0	8 (47)
класс 2	2 (28,6)	2 (50)	0	2 (11,8)
Неполный:				
класс 3	5 (71,4)	2 (50)	4 (100)	7 (41,2)
класс 4	0	0	0	0

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент). СБ — стабилизация болезни, П — паклитаксел, В — винорельбин, Д — доцетаксел, К — карбоплатин.

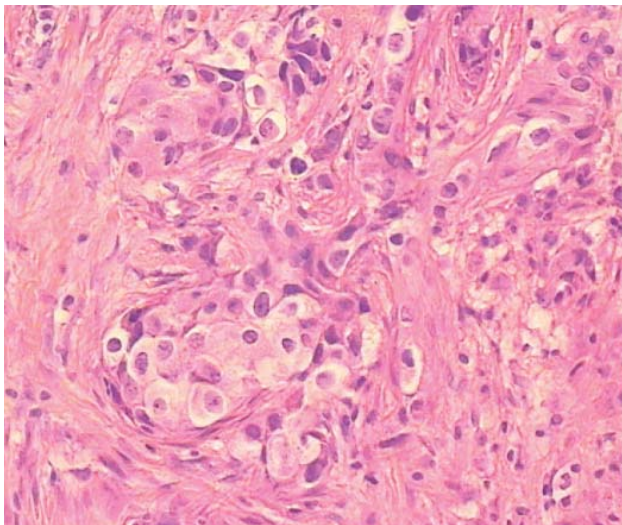


Рис. 2. Инфильтративный протоковый рак III степени злокачественности (материал кор-биопсии), $\times 20$

1,5 $\times$ 1,5 см, в левой подмышечной области — конгломерат ЛУ размером 3,5 $\times$ 2,2 см, а также отдельные (до 0,8 см в диаметре) и подключичные (≤ 1 см) ЛУ.

Неoadъювантно больная получила 6 циклов ХТ в режиме доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин АУС 5 + трастузумаб (каждые 3 нед). После завершения терапии установлен полный клинический эффект противоопухолевого лечения: ПР отека кожи и инфильтрации ткани молочной железы по данным осмотра, маммографии и ультразвукового исследования, на месте опухолевых узлов в молочной железе и регионарных ЛУ определяется только тяжистая перестройка тканей (рис. 3).

Далее пациентке была выполнена операция в объеме радикальной мастэктомии. При морфологическом

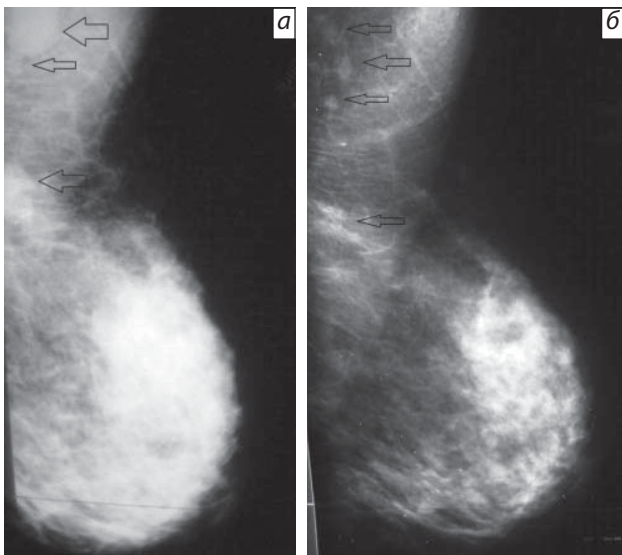


Рис. 3. Маммограммы пораженной молочной железы до (а) и после (б) проведения неoadъювантной ХТ

исследовании в зоне уплотнения молочной железы обнаружены участки размерами от 1 до 2 см — поля фиброза и гиалиноза стромы, очаговые скопления ксантомных клеток, лимфоцитов; элементов опухолевого роста не наблюдалось. В 1 из 5 ЛУ выявлены обширные, тотально замещающие лимфоидную ткань очаги склероза и фиброза, возникшие на месте предшествующих метастазов. Таким образом, была достигнута мПР класса I (рис. 4, 5).

После операции больной была проведена ЛТ на область послеоперационного рубца и регионарные зоны метастазирования.

В период с сентября 2009 г. по январь 2011 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением, признаков прогрессирования заболевания не зарегистрировано.

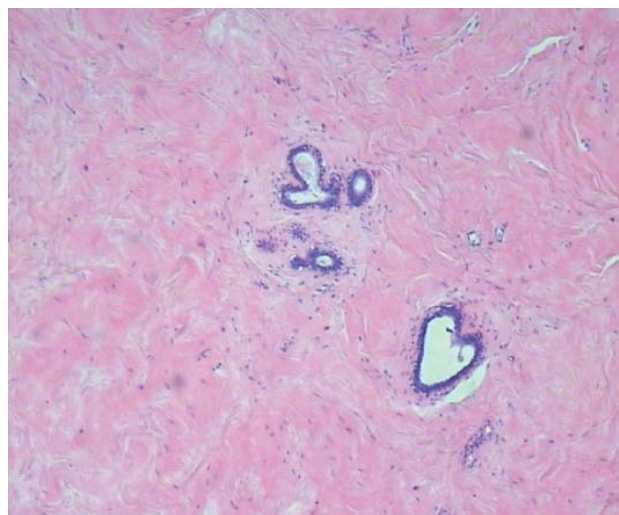


Рис. 4. Молочная железа: выраженный фибросклероз, гиалиноз, ангиоматоз стромы. Элементов опухолевого роста нет, $\times 5$

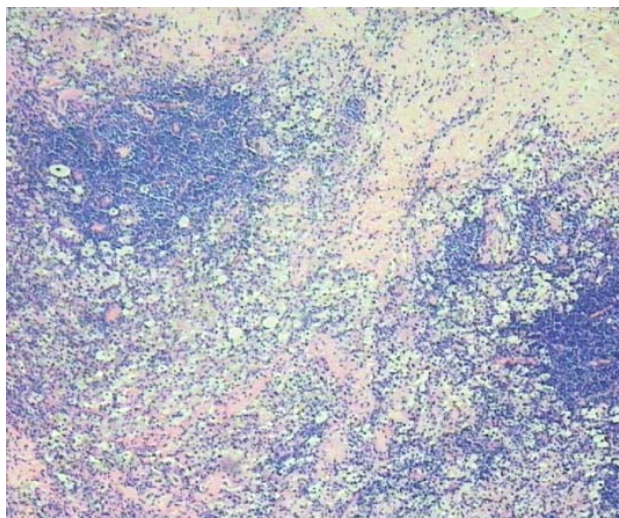


Рис. 5. ЛУ: фибросклероз, гиалиноз, скопления ксантомных клеток. Элементов опухолевого роста нет, $\times 5$

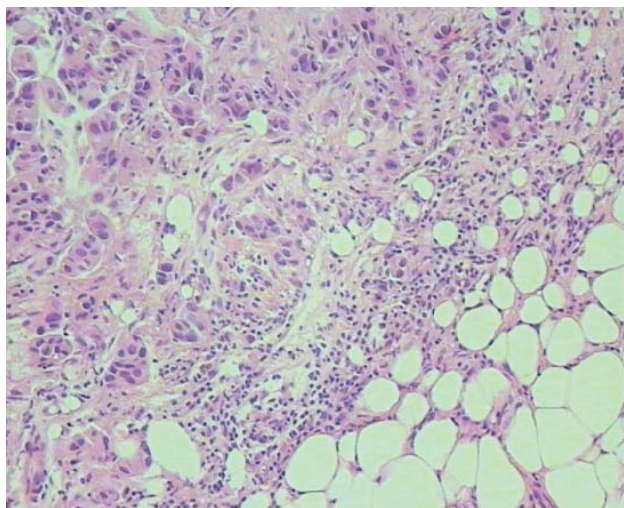


Рис. 6. Инфильтративный протоковый рак II степени злокачественности (материал кор-биопсии), $\times 10$

Больная К., 55 лет. Диагноз: местно-распространенный рак левой молочной железы T4bN1M0, IIIb стадия.

Гистология: инфильтративный протоковый рак II степени злокачественности (рис. 6). ИГХ: РЭ-, РП-, Her-2+++.

До начала лечения в верхненаружном квадранте левой молочной железы выявлен 1 опухолевый узел размером $2,7 \times 2$ см с незаживающим дефектом ткани в месте выполнения кор-биопсии, отеком и гиперемией кожи, в левой подмышечной области обнаружен единственный ЛУ диаметром до 1 см.

Неoadъювантно пациентка получила 6 циклов ХТ в режиме доцетаксел 75 мг/м^2 + карбоплатин AUC 5 + трастузумаб (каждые 3 нед). После завершения лечения установлена стабилизация болезни с регрессией опухоли на 29%: ЧР отека при полном исчезно-

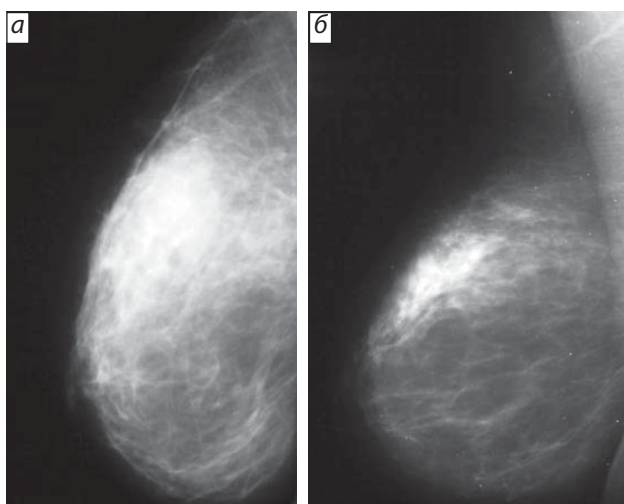


Рис. 7. Маммограммы пораженной молочной железы до (а) и после (б) проведения неoadъювантной терапии

влении гиперемии кожи молочной железы, уменьшение плотности опухолевого узла в молочной железе при прежних его размерах $2,6 \times 1,8$ см, полное рубцевание дефекта ткани железы; регионарные ЛУ перестали определяться (рис. 7).

Далее больной была выполнена радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц. При морфологическом исследовании в зоне уплотнения молочной железы обнаружены участки размерами $4 \times 1,5 \times 1,5$ см — фибросклероз, гиалиноз стромы, ангиоматоз, скопления ксантомных клеток, гемосидерина, отложения солей кальция, гранулемы инородных тел, очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация; элементов опухолевого роста не найдено. В 1 из 16 ЛУ — обширные, тотально замещающие лимфоидную ткань очаги склероза и фиброза на месте предшествующих метастазов. Таким образом, была достигнута мПР опухоли класса I (рис. 8).

После операции пациентке была проведена ЛТ на область послеоперационного рубца и регионарные зоны метастазирования.

В период с июля 2009 г. по январь 2011 г. больная находилась под динамическим наблюдением, признаков прогрессирования болезни не отмечено.

Нами был проведен анализ токсичности режимов неoadъювантной терапии.

В случае применения 2-недельного режима паклитаксел 100 мг/м^2 + винорельбин 25 мг/м^2 в комбинации с трастузумабом нейтропения III–IV степени наблюдалась в 73,2% циклов и явилась причиной несоблюдения должных интервалов между циклами лечения.

При использовании 3-недельного режима паклитаксел 135 мг/м^2 + винорельбин 25 мг/м^2 + тра-

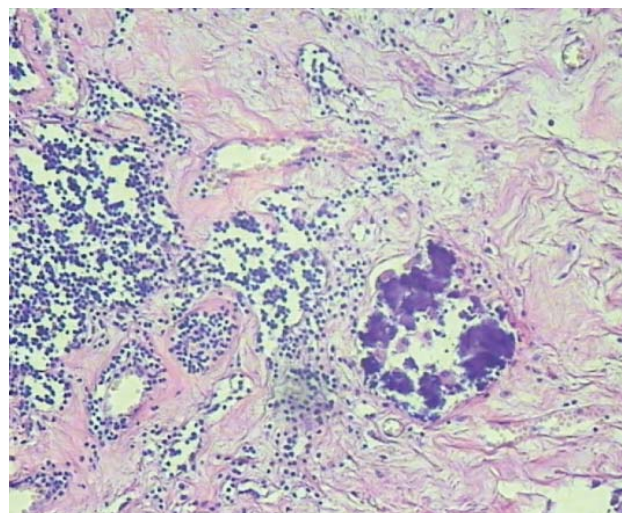


Рис. 8. Молочная железа: фиброз, склероз, гиалиноз стром, микрокальцинаты, ангиоматоз, скопления ксантомных клеток. Выраженная очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Опухолевых клеток нет, $\times 10$

стузумаб все больные завершили лечение без редукции доз препаратов и практически без задержек между циклами ХТ. Развитие нейтропении III–IV степени зафиксировано в 59,4% циклов.

Терапия в режиме доцетаксел 50 мг/м² + карбоплатин AUC 5 + трастузумаб не сопровождалась развитием токсичности III–IV степени.

При назначении неоадъювантной терапии в 3-недельном режиме доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин AUC 5 + трастузумаб развитие нейтропении III–IV степени длительностью 4–6 дней отмечено в 67,7% циклов (фебрильная нейтропения — в 12,9%). Должные интервалы между циклами удавалось сохранять. У 4 из 18 больных по причине возникновения фебрильной нейтропении в сочетании с инфекционными осложнениями была осуществлена редукция дозы карбоплатина (от AUC 5 к AUC 4), что, тем не менее, не повлияло на клиническую и морфологическую эффективность лечения.

При применении комбинации трастузумаба со всеми изученными режимами ХТ развития клинически значимой кардитоксичности не наблюдалось.

Заключение

Использование в неоадъювантной терапии неантрациклиновых режимов ХТ в сочетании с трастузумабом характеризуется высокой эффективностью и безопасностью. По частоте достижения мПР опухоли при местно-распространенном Her-2+ РМЖ IIb–с стадии наивысший результат был отмечен при применении комбинации доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин AUC 5 + трастузумаб или паклитаксел 135 мг/м² + винорельбин 25 мг/м² (каждые 3 нед) + трастузумаб. Достижение мПР опухоли зафиксировано в 58,8 и 50% случаев соответственно, что свидетельствует о возможности улучшения отдаленных результатов (исследование продолжается).

ЛИТЕРАТУРА

1. Jukkola A., Bloigu R., Soini Y. et al. c-erbB-2 positivity is a factor for poor prognosis in breast cancer and poor response to hormonal or chemotherapy treatment in advanced disease. *Eur J Cancer* 2001;37:347–54.
2. Prati R., Apple S.K., He J. et al. Histopathologic characteristics predicting Her-2/neu amplification in breast cancer. *Breast J* 2005;11:433–9.
3. Carlomagno C., Perrone F., Gallo C. et al. C-erbB-2 overexpression decreases the benefit of adjuvant Tamoxifen in early-stage breast cancer without ancillary lymph node metastases. *J Clin Oncol* 1996;14:2702–8.
4. Ferrero-Pou's M., Hacène K., Bouchet C. et al. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2000;6:4745–54.
5. Gianni L., Semiglazov V., Manikhas G.M. et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer: A randomized phase III trial with a parallel Her-2-negative cohort (the NOAH trial). *Eur J Cancer* 2008–2009.
6. Mehta R.S., Hsiang D., Lane K. et al. Association between pathologic complete response and survival in patients treated with sequential anthracyclines and concomitant taxanes and trastuzumab in Her-2-positive breast cancer. *Cancer Res* 2009;69 (2 Suppl): 3141.
7. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC3T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC3TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(Suppl 1):5.
8. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/ET) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/ETH) with docetaxel carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her-2/neu positive early breast cancer patients. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 14–17, 2006, San Antonio, Texas; abstr 52.
9. Chevallier B., Roche H., Olivier J.P. et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993;16:223–8.