

HER-2-позитивный метастатический рак молочной железы: новые возможности терапии

Е.В. Артамонова, Л.В. Манзюк
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonova@mail.ru

В статье обсуждаются современные возможности терапии HER-2-позитивного метастатического рака молочной железы (РМЖ). До последнего времени алгоритм лечения этой формы заболевания предусматривал назначение в 1-й линии трастузумаба в комбинации с цитостатиком, продолжение трастузумаба со сменой режима химиотерапии во 2-й линии, последующий переход на лапатиниб и возможный возврат к трастузумабу при дальнейшем прогрессировании. Сегодня наши возможности значительно расширились за счет появления новых анти-HER-2 препаратов — пертузумаба и Т-ДМ1. В настоящее время наиболее эффективным режимом терапии 1-й линии является применение двойной HER-2 блокады (трастузумаб + пертузумаб) в комбинации с доцетакселом. При прогрессировании после назначения трастузумаба и таксанов доказано преимущество нового препарата Т-ДМ1 перед комбинацией лапатиниба с капецитабином. Т-ДМ1 показал также свою высокую эффективность в качестве терапии спасения у интенсивно предлеченных больных метастатическим HER-2-позитивным РМЖ с прогрессированием после применения таксанов — трастузумаба и лапатиниба.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, анти-HER-2 терапия, трастузумаб, лапатиниб, пертузумаб, Т-ДМ1

HER-2-positive metastatic breast cancer: new possibilities for therapy

E.V. Artamonova, L.V. Manzyuk

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

This article is devoted to modern approaches in HER-2-positive metastatic breast cancer therapy. Recently treatment algorithm for this type of cancer included trastuzumab plus cytostatic in first line, continuation of trastuzumab with another chemotherapy regimen in second line, further switch to lapatinib and eventual return to trastuzumab after progression. Nowadays our options are broader owing to new anti-HER-2 agents which are pertuzumab and T-DM1. Now the most effective therapy regimen in first line is double HER-2 blockade (trastuzumab + pertuzumab) in combination with docetaxel. Benefit of new agent T-DM1 versus combination of lapatinib and capecitabine is proved in patients progressed on trastuzumab and taxanes. T-DM1 also showed high efficacy as salvage therapy in intensively pretreated patients with metastatic HER-2-positive breast cancer who progressed on taxanes, trastuzumab and lapatinib.

Key words: metastatic breast cancer, anti-HER-2-therapy, trastuzumab, pertuzumab, T-DM1

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин в большинстве экономически развитых стран, включая Россию. Исходно метастатическая форма болезни диагностируется в 13–14% случаев. Более чем у половины пациенток в различные сроки после первичного радикального лечения возникают отдаленные метастазы. К сожалению, метастатический РМЖ (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием и рассматривается как хронический процесс, требующий длительной терапии с периодической заменой одних лекарств на другие. Главной целью лечения является максимальное увеличение продолжительности жизни больных при сохранении ее качества.

Благодаря открытиям в молекулярной биологии ученые пришли к выводу, что понятие РМЖ объединяет гетерогенную группу опухолей, существенно различающихся по своему генетическому профилю. Этот профиль определяет особенности клинического тече-

ния, чувствительность к терапии, индивидуальный прогноз, а также лежит в основе современной персонализации лечения мРМЖ. В углубленных научных программах выделяется большое число различных вариантов РМЖ, однако в клинической практике по-прежнему пользуются классификацией на основе наличия/отсутствия рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR) и гиперэкспрессии/амплификации HER-2/neu [1].

Около 25 % всех случаев РМЖ относятся к HER-2-позитивной форме, характеризующейся гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста HER-2/neu (определяется иммуногистохимически) или амплификацией гена *HER-2* (FISH или CISH-реакция). Без специфического лечения, заключающегося в блокаде рецептора HER-2, клиническое течение таких опухолей молочных желез отличается высокой агрессивностью, относительной химиорезистентностью и низкой выживаемостью [2, 3].

Рецепторы HER-2 входят в семейство тирозинкиназных рецепторов эпидермальных факторов роста человека (erbB, или HER), включающее EGFR (HER-1), HER-2-neu, HER-3 и HER-4. Все они состоят из трех доменов: экстрацеллюлярного, который связывается с лигандом (фактором роста), трансмембранного (отвечает за промежуточную передачу сигнала) и внутриклеточного (тирозинкиназного).

Рецептор HER-2 собственных лигандов не имеет, но является партнером для других членов этого семейства, вступая в лиганд-опосредованную гетеродимеризацию с HER-3, HER-4 или HER-1 [4]. В результате происходит активация тирозинкиназы во внутриклеточном домене с последующим аутофосфорилированием рецептора и инициацией каскадов сигнальной трансдукции, приводящей к пролиферации и прогрессированию заболевания.

В зависимости от статуса гормональных рецепторов, HER-2-позитивные опухоли делятся на 2 подтипа: 1) люминальный В, который включает, в том числе, опухоли ER+ и/или PR+ HER-2/neu+ (возможные виды лечения — химио- или гормонотерапия в комбинации с анти-HER-2-терапией); 2) HER-2/neu-экспрессирующий, который включает опухоли ER- и/или PR- HER-2/neu+ (возможный вариант лечения — химиотерапия (ХТ) в комбинации с анти-HER-2-терапией) [5].

Классическая стратегия терапии HER-2-позитивного метастатического рака молочной железы

В основе стратегии лечения HER-2-позитивного мРМЖ лежит блокада рецепторов HER-2: моноклональные антитела к экстрацеллюлярному домену (трастузумаб, пертузумаб) и малые молекулы — ингибиторы тирозинкиназы EGFR и HER-2 (лапатиниб).

Появление трастузумаба принципиально изменило клинические исходы и прогноз жизни при HER-2+ РМЖ. Так, в первом же рандомизированном исследовании III фазы было показано, что добавление трастузумаба к режимам ХТ 1-й линии при HER-2+ мРМЖ достоверно увеличивает все оцениваемые показатели, включая время до прогрессирования (ВДП) (медиана ВДП 7,4 мес против 4,6 мес; $p < 0,001$), частоту объективного ответа (ЧОО) 50 % против 32 %; $p < 0,001$), его длительность (медиана 9,1 мес против 6,1 мес; $p < 0,001$), а также продолжительность жизни больных (медиана общей выживаемости (ОВ) в группе ХТ + трастузумаб составила 25,1 мес, в группе ХТ — 20,3 мес; $p = 0,001$) [6].

Одновременное применение трастузумаба с антрациклинами может осложниться неприемлемой кардиотоксичностью [6]. В результате многочисленных клинических исследований стандартом 1-й линии лечения HER-2+ мРМЖ стал трастузумаб в комбинации с без-

антрациклиновыми режимами ХТ (в первую очередь, с таксанами; эффективны также комбинации с винорельбином, гемцитабином, капецитабином [8–11]).

Прямое сравнение эффективности трастузумаба и лапатиниба в 1-й линии терапии HER-2+ метастатического рака молочной железы

Два возможных пути блокады HER-2-рецептора привели к прямому сравнению эффективности трастузумаба и лапатиниба в 1-й линии терапии метастатической формы заболевания [12]. В рандомизированное исследование III фазы включены 652 больных (центральное подтверждение HER-2-статуса выполнено у 525 человек). В течение 24 нед проводили ХТ 1-й линии таксанами: паклитаксел 80 мг/м² еженедельно или доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 нед. Группа 1 получала лапатиниб по 1250 мг/м² конкурентно с таксанами, затем по 1500 мг/м²; группа 2 — таксан в комбинации с трастузумабом в стандартном режиме (после нагрузочной дозы еженедельно по 2 мг/кг или 1 раз в 3 нед по 6 мг/кг). Показано, что медиана выживаемости без прогрессирования в группе лапатиниб + таксан → лапатиниб была достоверно хуже, чем в группе таксан + трастузумаб → трастузумаб: 8,8 мес против 11,4 мес соответственно (HR = 1,33; 95% ДИ 1,06–1,67; $p = 0,01$). У больных с центральным подтверждением HER-2-статуса выигрыш в группе трастузумаба был еще более значительным: HR = 1,48; 95 % ДИ 1,15–1,92; $p = 0,003$. Существенных различий в ОВ не отмечено: HR = 1,1; 95 % ДИ 0,75–1,61; $p = 0,62$. Диарея и сыпь III–IV степени чаще регистрировалась в группе лапатиниба ($p < 0,001$).

Таким образом, в 1-й линии лечения HER-2-позитивного мРМЖ таксаны в комбинации с трастузумабом имеют преимущества над комбинацией таксанов с лапатинибом.

Исследования по оптимизации режимов применения трастузумаба

Оптимальный режим применения трастузумаба установлен при анализе результатов одного из базовых рандомизированных исследований II фазы, в котором сравнивалась эффективность доцетаксела и его комбинации с трастузумабом в 1-й линии лечения HER-2+ мРМЖ [13]. В экспериментальной группе трастузумаб вводился одновременно с ХТ на протяжении 6 мес, а затем продолжался в монорежиме в качестве «поддерживающей» терапии до прогрессирования болезни. В группе контроля проводили 6 курсов лечения доцетакселом, при этом после прогрессирования пациентки могли получать трастузумаб во 2-й линии ХТ. Несмотря на допущенный перекрест, в группе доцетаксел + трастузумаб зарегистрированы достоверные преимущества не только в отношении частоты объективного ответа и ВДП болезни, но и продолжительности жизни.

ни: медианы ОВ составили 31,2 мес против 22,7 мес; $p = 0,0062$. Такой выигрыш в ОВ вряд ли можно отнести только на счет применения или не применения самого трастузумаба (напомним, что в результате перекреста у большинства пациенток контрольной группы препарат назначался после прогрессирования — во 2-й линии лечения). Очевидно, что важнейшую роль сыграл непосредственный режим назначения трастузумаба: начало его применения в 1-й линии лечения одновременно с ХТ и продолжение в качестве «поддержки» до прогрессирования процесса.

Данные о преимуществах тройных комбинаций (2 цитостатика + трастузумаб) над двойными (1 цитостатик + трастузумаб) противоречивы: добавление карбоплатина не улучшает результаты режима доцетаксел/трастузумаб, но повышает эффективность комбинации паклитаксел/трастузумаб. Добавление капецитабина к доцетакселу с трастузумабом приводит к увеличению ВДП, но не влияет на частоту ответов и ОВ [14–17].

При гормоночувствительном HER-2+ мРМЖ возможно назначение трастузумаба в комбинации с ингибиторами ароматазы [18].

До начала и в процессе терапии трастузумабом необходим контроль за сократительной способностью миокарда, однако кардиотоксичность трастузумаба, в отличие от антрациклинов, является обратимой [7, 8].

При прогрессировании болезни после ХТ с трастузумабом возможны следующие варианты лечения: продолжение приема трастузумаба со сменой цитостатика, что позволяет достичь положительного эффекта; «двойная» блокада HER-2-рецептора при добавлении к трастузумабу лапатиниба; переход на комбинацию лапатиниб + капецитабин, которая может быть вариантом выбора у ранее получавших антрациклины и таксаны в сочетании с трастузумабом [19–25].

Таким образом, до последнего времени оптимальным алгоритмом лечения HER-2-позитивного мРМЖ считалось применение трастузумаба в 1-й линии одновременно с ХТ; при достижении объективного эффекта или стабилизации — продолжение «поддерживающей» терапии одним трастузумабом до прогрессирования болезни; при прогрессировании — смена режима ХТ и продолжение трастузумаба или переход на лапатиниб.

Новые препараты в терапии HER-2+ метастатического рака молочной железы

Комбинация пертузумаба (Перьета) с трастузумабом (Герцептин)

Несмотря на высокую эффективность трастузумаба, в подавляющем большинстве случаев у больных HER-2-позитивным мРМЖ рано или поздно наступает прогрессирование болезни. Это диктует необходи-

мость поиска новых лечебных подходов. Известно, что экстрацеллюлярный домен рецептора HER-2 состоит из нескольких частей или субдоменов. Трастузумаб связывается с субдоменом IV рецептора, в результате чего HER-2 блокируется и активируются механизмы антителозависимой клеточной цитотоксичности, а также ингибируется лиганд-независимая HER-2-опосредованная активация митогенного сигнала и снижается плотность рецепторов на поверхности опухолевой клетки. Позднее к субдомену II рецептора HER-2 было получено новое гуманизированное моноклональное антитело — пертузумаб. Субдомен II непосредственно участвует в димеризации рецептора в основном с HER-3, а пертузумаб блокирует димеризацию и предотвращает активацию рецепторов семейства HER. Как и трастузумаб, пертузумаб активирует механизмы антителозависимой клеточной цитотоксичности. Так как пертузумаб и трастузумаб имеют различные точки приложения — «узнают» разные участки рецептора — и обладают взаимодополняющими механизмами действия, то их совместное применение приводит к более эффективной двойной блокаде рецептора HER-2.

Преимущество двойной блокады было оценено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы CLEOPATRA [26]. У 402 больных с HER-2-позитивным мРМЖ комбинацию пертузумаб + трастузумаб в сочетании с доцетакселом сравнили со стандартным режимом терапии 1-й линии трастузумаб + доцетаксел ($n = 406$). Основной целью была выживаемость без прогрессирования (ВБП) болезни. Вторичные конечные точки: ОВ, ЧОО и безопасность.

Моноклональные антитела вводили до прогрессирования болезни, доцетаксел — не менее 6 циклов. Трастузумаб и доцетаксел применяли в стандартных, а пертузумаб — в фиксированных дозах: нагрузочно — 840 мг, затем по 420 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед.

Двойная блокада рецептора HER-2 комбинацией пертузумаба с трастузумабом и доцетакселом в 1-й линии привела к достоверному увеличению всех показателей эффективности, включая ВБП, ОВ и ЧОО, по сравнению со стандартной терапией (табл. 1). По данным независимой оценки, при добавлении пертузумаба медиана ВБП увеличилась на 6,1 мес и достигла 18,5 мес против 12,4 мес (HR = 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,75; $p < 0,001$). Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество двойной блокады (пертузумаб + трастузумаб) во всех популяциях пациенток. Важно, что выигрыш от применения двойной блокады не зависел от предшествующего адъювантного или неоадъювантного использования трастузумаба: у 88 пациенток, ранее получавших трастузумаб, медиана ВБП составила 16,9 мес против 10,4 мес (HR = 0,62; 95 % ДИ 0,35–1,07). Среди 288 больных, которые ранее трастузумаб

Таблица 1. Результаты исследования CLEOPATRA при HER-2 мПМЖ

Показатель	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел	Плацебо + трастузумаб + доцетаксел	p
Медиана ВБП*, мес	18,5	12,4	< 0,001
Умерло больных, n	69	96	0,005
Объективный ответ*, n (%)	275/343 (80,2 %)	233/336 (69,3 %)	0,001

Примечание. * — независимая оценка.

Достоверное увеличение показателей выживаемости в группе двойной блокады (Т + П)

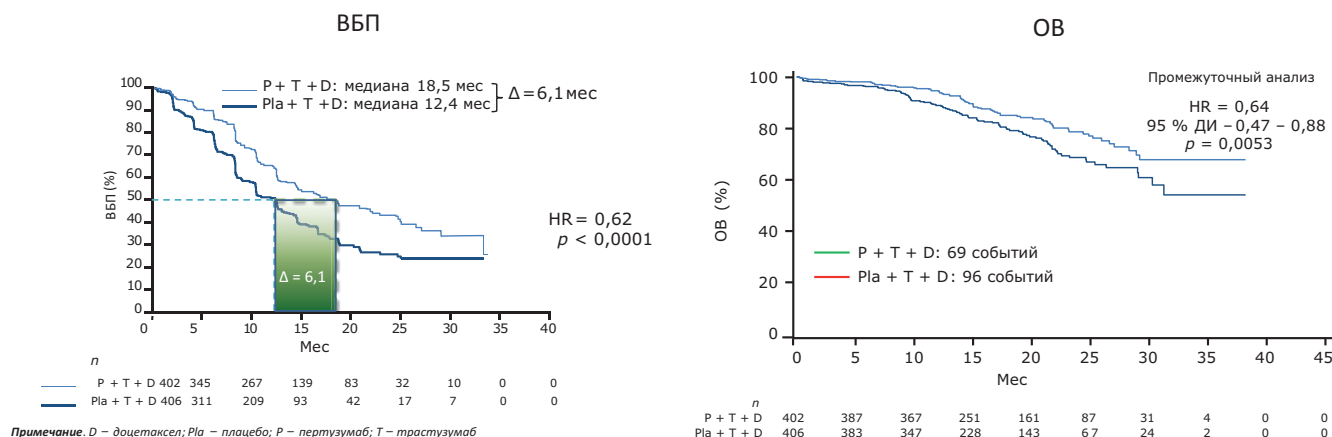


Рис. 1. Двойная блокада HER-2 (пертузумаб + трастузумаб) против стандартной терапии 1-й линии при HER-2+ мПМЖ: показатели выживаемости

не получали, абсолютный выигрыш от добавления пертузумаба был еще большим и достиг 9,0 мес (медианы ВБП — 21,6 мес против 12,6 мес; HR = 0,60; 95 % ДИ 0,43–0,83).

ЧОО была также выше при добавлении пертузумаба к стандартной терапии 1-й линии (см. табл. 1).

Преимущество двойной блокады продемонстрировано и по такому важному показателю, как продолжительность жизни больных. Так, при медиане наблюдения 19,3 мес медиана ОВ в группе пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел не достигнута. В исследуемой группе (двойная блокада) умерло 69 пациенток, в контрольной — 96 (HR = 0,64; 95 % ДИ 0,47–0,88; p = 0,005) (см. табл. 1, рис. 1).

Существенных различий в частоте нежелательных явлений при добавлении пертузумаба не зарегистрировано. Отмечено увеличение > 5 % частоты диареи и сухости кожи. Фебрильная нейтропения в обеих группах регистрировалась менее чем в 10 % случаев. При добавлении пертузумаба дисфункция левого желудочка III и более степени отмечалась реже (1,2 %) по сравнению с одним трастузумабом — 2,8 %; снижение фракции выброса левого желудочка > 10 % также отмечалось реже в группе с пертузумабом (3,8 %) по сравнению со стандартной терапией (6,6 %).

Таким образом, включение нового анти-HER-2 препарата пертузумаб (Перьета) в режим стандартной

терапии 1-й линии HER-2+ мПМЖ достоверно увеличивает эффективность лечения, включая и показатель продолжительности жизни, при сравнимой токсичности.

Трастузумаб эмтанзин (Т-ДМ1) в поздних линиях терапии HER-2+ метастатического рака молочной железы

За последний год арсенал препаратов для лечения HER-2-позитивного мПМЖ расширился за счет еще одного нового лекарства — Т-ДМ1 (Кадсила), который представляет собой конъюгат трастузумаба и ДМ-1 (деривата или производного мейтанзина). Эмтанзин является антимикротрубочковым агентом (блокатор митоза) и по механизму действия близок к винкаалкалоидам, однако отличается высокой токсичностью, из-за которой его изучение в свое время было прекращено. Позднее производное мейнтазина присоединили к молекуле трастузумаба. В результате получился конъюгат — Т-ДМ1, состоящий из антитела и токсического агента. «Узнающая» часть молекулы Т-ДМ1 присоединяется к экстрацеллюлярному домену рецептора HER-2 на опухолевой клетке. Образовавшийся комплекс «рецептор-Т-ДМ1» подвергается интернализации, эндоцитозу и разрушается уже внутри клетки. В результате освобожденная непосредственно в опухолевой клетке молекула цитостатика блокирует ее митоз и вызывает апоптоз. Это приводит к улучше-

EMILIA III фаза: преимущество T-DM1 (Кадсила) при HER-2+ мРМЖ после таксанов и трастузумаба

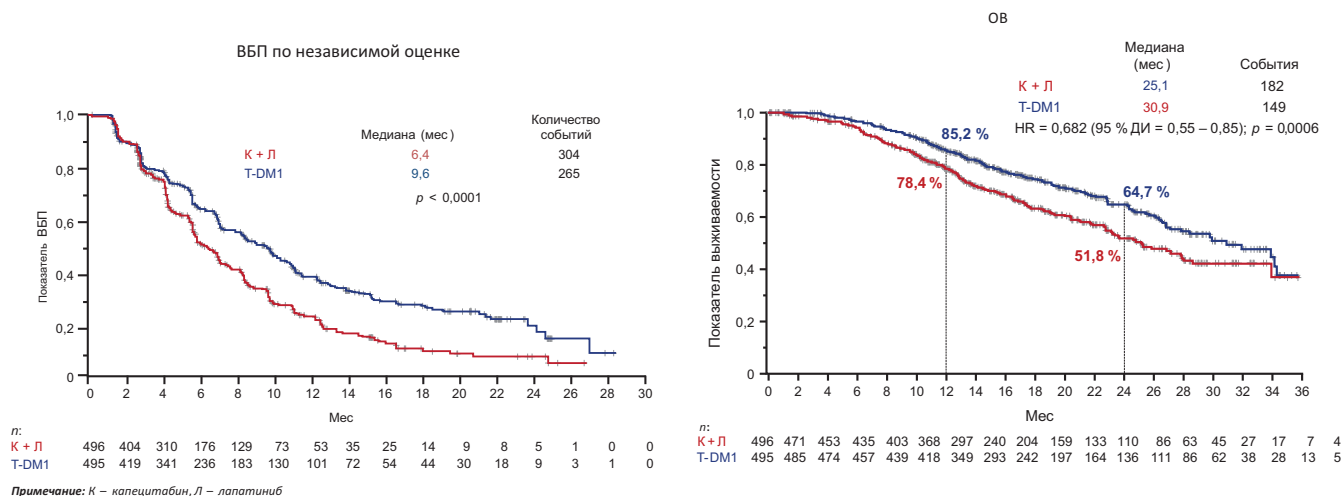


Рис. 2. Показатели выживаемости в исследовании EMILIA (Т-DM1 против комбинации лапатиниб + капецитабин)

нию терапевтического индекса деривата мейтанзина (эмтанзин) при сохранении биологических эффектов трастузумаба [27].

В рандомизированном исследовании III фазы EMILIA сравнили эффективность нового препарата Т-DM1 (Кадсила) со стандартной комбинацией лапатиниб + капецитабин при прогрессировании болезни после терапии с трастузумабом [26]. В исследование была включена 991 пациентка с HER-2+ мРМЖ. Все больные ранее или получали трастузумаб + таксаны в 1-й линии терапии, или прогрессировали в срок до 6 мес от окончания адъювантного лечения.

Основные цели исследования: ВБП по данным независимой радиологической оценки, ОВ, безопасность. Вторичные цели: ВБП по оценке исследователей, объективный ответ и ВДП симптомов заболевания.

Исследование продемонстрировало достоверные преимущества Т-DM1 по всем оцениваемым показателям эффективности, включая ОВ (медианы ОВ – 30,9 мес против 25,1 мес; HR = 0,68; 95 % ДИ 0,55–0,85; $p < 0,001$), ВБП и ЧОО (табл. 2, рис. 2) Кроме того, Т-DM1 превосходил комбинацию лапатиниб + капецитабин по безопасности: нежелательные явления III–IV степени в группе Т-DM1 регистрировались реже (41 % против 57 %).

По результатам рандомизированного исследования III фазы препарат Т-DM1 стал новым стандартом лечения больных HER-2-позитивным мРМЖ с прогрессированием после трастузумаба и таксанов.

На ESMO 2013 представлены результаты рандомизированного исследования III фазы TH3RESA, посвященного изучению Т-DM1 в более поздних линиях терапии у интенсивно предлеченных больных ($n = 600$) HER-2-позитивным мРМЖ [27]. Все больные получили не менее 2 предшествующих линий анти-HER-2-те-

рапии (обязательно и трастузумаб, и лапатиниб), а также таксаны. При этом 4–5 линий терапии в анамнезе имели 37,1 % пациенток группы Т-DM1 и 32,8 % больных группы контроля, 6 и более линий – 30,3 % и 27,8 % соответственно.

Рандомизация проводилась на 2 «рукава»: Т-DM1 или терапия по выбору исследователя. В последней группе пациентки получали возможные опции, которые обсуждались в начале данного обзора.

Исследование продемонстрировало достоверные преимущества Т-DM1 по ВБП болезни (медиана ВБП – 6,2 мес против 3,3 мес; HR = 0,528; $p < 0,001$), причем выигрыш регистрировался во всех подгруппах больных. Т-DM1 значительно превосходил другие виды лечения по ЧОО, который для данной категории больных был достаточно высоким и достигал 31,3 % против 8,6 % для терапии по выбору исследователя (абсолютная разница – 22,7 %; 95 % ДИ 16,2–29,2 %; $p < 0,0001$). В отношении продолжительности жизни представлены данные промежуточного анализа, который также показал достоверный выигрыш при применении новой стратегии: медиана ОВ в группе Т-DM1 не достигнута. В группе Т-DM1 умерло 15,1 % пациенток, в контрольной – 22,2 % (HR = 0,552; $p = 0,0034$), табл. 3.

Новый препарат оказался более безопасным: нежелательные явления III и более степени отмечены у 32,3 % пациенток в группе Т-DM1 против 43,5 % – в контроле. В контрольной группе чаще регистрировалось большинство осложнений III–IV степени: диарея (4,3 % против 0,7 %), боли в животе (2,7 % против 1,2 %), астения (2,2 % против 1,0 %), легочная эмболия (2,2 % против 0,5 %), нейтропения (15,8 % против 2,5 %) и фебрильная нейтропения (3,8 % против 0,2 %); Т-DM1 чаще ассоциировался с тромбоцитопенией III–IV степени (4,7 % против 1,6 %).

Таблица 2. Результаты исследования EMILIA: Т-ДМ1 (Кадсила) vs лапатиниб + капецитабин при HER-2+ мРМЖ после трастузумаба и таксанов

Показатель	ТДМ-1	Лапатиниб + капецитабин	HR	p
Медиана ВБП*, мес	9,6	6,4	0,65	< 0,001
Медиана ОВ, мес	30,9	25,1	0,68	< 0,001
Объективный ответ*, %	43,6 %	30,8 %	—	< 0,001

Примечание. * — независимая оценка.

Таблица 3. Результаты исследования препарата Т-ДМ1 в поздних линиях терапии HER-2-позитивного мРМЖ

	Т-ДМ1 (n = 404)	Терапия по выбору (n = 198)	HR (95 % ДИ)	p
ВБП, медиана	6,2 мес	3,3 мес	0,528 (0,422–0,661)	< 0,0001
ОВ, медиана	Не достигнута	14,9 мес	0,552 (0,369–0,826)	< 0,0034

Таким образом, Т-ДМ1 продемонстрировал чрезвычайно высокую эффективность и хорошую переносимость при применении его в качестве терапии спасения у больных HER-2+ мРМЖ.

В заключение следует отметить роль пролонгированной анти-HER-2 терапии как основной стратегии лечения HER-2-позитивного РМЖ. Крупные рандомизированные исследования установили, что наиболее эффективным режимом терапии 1-й линии является применение двойной HER-2 блокады (трастузумаб + пертузумаб) в комбинации с доцетакселом, 2-й линии — Т-ДМ1. Показана высокая эффективность

Т-ДМ1 в качестве терапии спасения у интенсивно предлеченных больных с прогрессированием болезни после таксанов, трастузумаба и лапатиниба.

До последнего времени возможности клиницистов ограничивались наличием только двух препаратов — трастузумаб и лапатиниб. Сегодня можно говорить о существенном расширении арсенала средств для лечения формы HER-2-позитивного мРМЖ. Создание и внедрение в практику новых препаратов для борьбы со злокачественными опухолями внушает оптимизм и дает надежду на скорейшее решение важной медицинской и социальной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

- Masuda H., Baggerly K. A., Wang Y. et al. Differential pathologic complete response rates after neoadjuvant chemotherapy among molecular subtypes of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl); abstr. 1005.
- Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785): 177–82.
- Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244(4905):707–12.
- Hudis C.A. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357(1):39–51.
- Perou C.M. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancer *The Oncologist* 2011;16(Suppl 1):61–70.
- Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* 2001;334(11):783–92.
- Keefe D.L. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002;95(7):1592–600.
- Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1215–21.
- Cortazar P., Johnson J.R., Justice R., Pazdur R. Metastatic breast cancer (MBC): FDA approval overview. *Proc ASCO* 2008 (J Clin Oncol 2008);26(Suppl 15); abstr. 1013.
- Peacock N.W., Infante J.R., Yardley D.A. et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine and trastuzumab in the first-line treatment of patients (pts) with HER-2-positive metastatic breast cancer (MBC). *Proc ASCO* 2008 (J Clin Oncol 2008);26:49S; abstr. 1032.
- Kash J., Barlow W.E., Albain K.S. et al. Phase II Southwest Oncology Group study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim with weekly trastuzumab for HER-2-positive stage IV breast cancer. *Proc ASCO* 2008 (J Clin Oncol 2008);26:49S; abstr. 1033.
- Gelmon K.A., Boyle F., Kaufman B. et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER-2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl); abstr. LBA671.
- Marty M., Cognetti F., Maraninchi 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.
- 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 HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2786–92.
- 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 HER-2 amplified metastatic

- breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2007;1(25):18S(abstr. LBA100).
16. Wardley A., Anton-Torres A., Pivot X. et al. Trastuzumab plus docetaxel with or without capecitabine in patients with HER-2-positive advanced/metastatic breast cancer: First efficacy results from the Phase II MO16419 (CHAT) study. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(suppl 1):S101.
17. Wardley A., Pivot X., Morales-Vasquez F. et al. Randomized Phase II Trial of First-Line Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine Compared With Trastuzumab Plus Docetaxel in HER-2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(6):976–83.
18. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529–37.
19. Bartsch R., Wenzel K., Altorjai G. et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3853–8.
20. Von Minckwitz G., Vogel P., Schmidt M. et al. Trastuzumab treatment beyond progression in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer: the TBP study (GBG 26/BIG 3-05). Abstr. and poster presentation at San Antonio Breast Cancer Symposium, 2007.
21. Von Minckwitz G., Zielinski C., Maarteense E. et al. Capecitabine vs capecitabine + trastuzumab in patients with HER-2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol* 2008;26(suppl): abstr. 1025.
22. Von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M. 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* 2009;27(12):1999–2006.
23. 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.
24. O'Shaughnessy J., Blackwell L., Burstein H. et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER-2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *Proc ASCO* 2008 (Annual Meeting 2008); abstr. 1015.
25. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733–43.
26. Baselga J., Cortes J., Kim S.B. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;336(2):109–19.
27. Lewis Phillips G.D., Li G., Dugger D. et al. Targeting HER-2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008;68(22):9280–90.
28. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab Emtansine for HER-2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783–91.
29. Bidard F.C., Peeters D.J., Fehm T. et al. T-DM1 for HER-2-positive metastatic breast cancer (MBC): Primary results from TH3RESA, a phase 3 study of T-DM1 vs treatment of physician's choice. *The European Cancer Congress*, 2013.