

Priporočila za zdravljenje bolnic s hormonsko odvisnim in HER2-pozitivnim rakom dojk

S. Borštnar, C. Grašič Kuhar, E. Matos, E. Škof, N. Čas Sikošek, D. Bosilj, J. Červek in T. Čufer

Povzetek

Približno desetina bolnic z rakom dojk ima v tumorju izražene hormonske receptorje (HR) in hkrati čezmerno izražen protein in/ali pomnožen gen HER2. Čeprav pozitivni HR napovedujejo dober odgovor na hormonsko zdravljenje, pa izsledki predkliničnih in tudi kliničnih raziskav kažejo, da hkratna čezmerna izraženost HER2 in HR ustvari odpornost proti hormonskemu zdravljenju. Dve randomizirani klinični raziskavi sta dokazali, da dodatek zdravila anti-HER2 k hormonskemu zdravljenju pri teh bolnicah značilno izboljša uspešnost zdravljenja v primerjavi s hormonsko terapijo. Izsledki kliničnih raziskav posredno kažejo, da je pri kombinaciji zdravila anti-HER2 in kemoterapije več odgovorov in daljši čas do napredovanja bolezni kot pri kombinaciji zdravila anti-HER2 in hormonskega zdravljenja, razlik v celotnem preživetju pa ni opaziti. Neposredna primerjava med obema vrstama zdravljenja še ni bila narejena, zato ni mogoče z gotovostjo povedati, katera kombinacija je ustrežnejša. Odločitev je odvisna od hitrosti napredovanja bolezni, lokalizacije zasevkov, zmogljivosti bolnice, spremljajočih bolezni in bolničnih želja. Potrebne so translacijske raziskave, ki bodo podrobneje opredelile molekularno biologijo HER2-pozitivnega raka dojk in odgovorile na vprašanje, katero zdravljenje je za posamezno bolnico optimalno.

Uvod

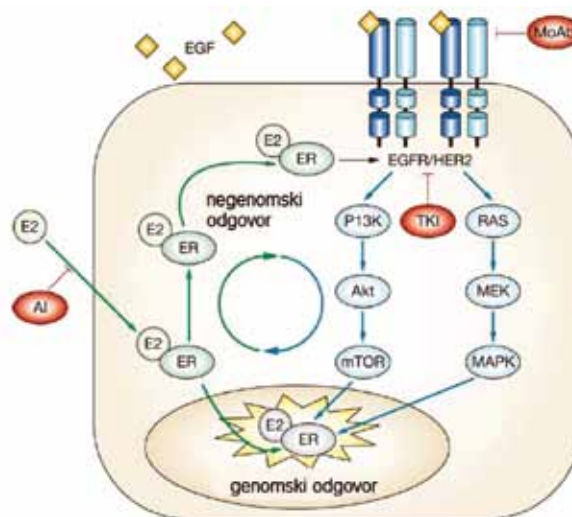
Rak dojk je bolezen z različnimi biološkimi značilnostmi in različnim potekom. Pri izbiri ustreznega zdravljenja nam pomagajo predvsem hormonski receptorji (HR) – to so estrogenski (ER) in progesteronski receptorji (PR), ki napovedujejo odziv na hormonsko zdravljenje – in čezmerna izraženost proteina in/ali pomnoženost gena HER2, ki napoveduje odgovor na tarčna zdravila, usmerjena proti receptorju HER2 (1).

Pri približno treh četrtinah bolnic z rakom dojk v tumorjih najdemo izražene ER in/ali PR. Čezmerno izraženost proteina in/ali pomnoženost gena HER2 pa najdemo pri približno 20 % vseh bolnic z rakom dojk. Pri približno polovici od teh, torej desetini vseh bolnic z rakom dojk, najdemo hkratno izraženost HR in HER2 (2).

Čeprav pozitivni HR napovedujejo dober odgovor na hormonsko zdravljenje, pa izsledki predkliničnih in tudi kliničnih raziskav kažejo, da hkratna čezmerna izraženost HER2 ustvari odpornost proti temu zdravljenju. Vzrok je najverjetneje navzkrižno delovanje med ER in drugimi receptorji v celici, vključno z receptorji iz družine HER, katere del je receptor HER2 (3, 4).

Estrogeni učinkujejo na rakave celice prek receptorja ER. Po vezavi estrogenov na ER se sprožita 2 odgovora: genomski

in negenomski. Genomski nastane zaradi vezave estrogenov na ER znotraj celičnega jedra, kjer se ti nahajajo v večini. Kompleks estrogen-ER znotraj celičnega jedra nadzira transkripcijo genov, pomembnih za rast in razmnoževanje rakave celice. Negenomski učinek estrogenov pa se sproži po vezavi estrogenov na ER, ki so v citoplazmi. Posledica te vezave je aktivacija različnih proteinov, med drugim tudi receptorjev s tirozin kinazno aktivnostjo, kot so IGF-IR, receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) in HER2, ter stimulacija različnih procesov, signalnih poti, ki vodijo celico v nenadzorovano rast in zasevanje (5). Mesto in način delovanja hormonskih zdravil in zdravil anti-HER2 ter mehanizem navzkrižnega delovanja med ER in HER2 ter drugimi receptorji prikazuje slika 1.



Slika 1. Mesto in način delovanja hormonskih zdravil in zdravil anti-HER2 ter mehanizem navzkrižnega delovanja med estrogenskimi receptorji (ER) in receptorjem za epidermalni rastni dejavnik oz. HER2.

E2 = estrogen; EGF = rastni dejavnik; AI = zaviralec aromataze, ki preprečuje nastanek estrogenov iz testosterona v perifernih tkivih; MoAb = monoklonalno protitelo trastuzumab, ki zavira receptor HER2 z vezavo na zunajcelični del receptorja HER2; TKI = mala molekula lapatinib, ki zavira receptor HER2 z vezavo na njegovo znotrajcelično stran (9)

Učinkovitost hormonskega zdravljenja raka dojk je bila nesporno dokazana v mnogih posameznih kliničnih raziskavah v dopolnilnem zdravljenju in zdravljenju razširjene bolezni. Metaanaliza *Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group*, v katero je bilo zajetih več kot 145.000 bolnic z rakom dojk, je pokazala, da dopolnilno hormonsko zdravljenje zmanjša tveganje za ponovitev hormonsko odvisnega raka za 40 %, smrti pa za 32 % (6). Pri hormonsko odvisnem raku dojk je

zato praktično nepogrešljiv del dopolnilnega zdravljenja in zdravljenje izbora razširjene bolezni. Vendar pa tudi pri teh učinkovitost hormonskega zdravljenja in potek bolezni nista enaka.

Metode molekularne onkologije so omogočile natančnejši vpogled v raznolikost raka dojk. Z genskim podpisom ga delimo na 4 osnovne tipe: luminalni A, luminalni B, HER2-pozitivni in bazalni tip (7). Luminalna tipa zajemata hormonsko odvisne rake – tip A dobro diferencirane rake, tip B pa slabše diferencirane, pri katerih je navadno pozitiven manjši del hormonskih receptorjev. HER2-pozitivni tip zajema raka dojk s čezmerno pomnoženostjo gena HER2, bazalni tip pa se v veliki meri prekriva s skupino rakov z negativnimi receptori ER, PR in HER2 (8).

Danes že vemo, da je za luminalni tip A, torej dobro diferencirane hormonsko odvisne rake, najpomembnejše hormonsko zdravljenje in da kemoterapija nima pomembne klinične koristi. Pri luminalnem tipu B, vključno s tumorji, ki so HER2- in HR-pozitivni in o katerih pišemo v tem prispevku, pa je odziv na hormonsko zdravljenje slabši. Za zdaj zanje še ne poznamo optimalnega zdravljenja.

Kombinacija zdravil anti-HER2 in hormonskega zdravljenja

V številnih raziskavah se je pri bolnicah z zgodnjim in tudi metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojk zdravljenje z zdravili anti-HER2 (trastuzumabom ali lapatinibom) in kemoterapijo izkazalo za zelo učinkovito. Danes predstavlja standardno sistemsko zdravljenje bolnic s HER2-pozitivnim rakom dojk (10–15). Dodatek zdravil anti-HER2 h kemoterapiji za približno tretjino zmanjša tveganje za ponovitev bolezni in za smrt zaradi raka dojk, in sicer pri vseh bolnicah s HER2-pozitivnim rakom dojk, ne glede na prisotnost ali odsotnost HR.

Spoznanja o navzkrižnem delovanju ER in HER2 pa so postala utemeljeno vprašanje o učinkovitosti kombinacije zdravil anti-HER2 in hormonskega zdravljenja pri bolnicah s hormonsko odvisnim, HER2-pozitivnim rakom dojk. Predvsem je vprašanje opustitve kemoterapije in uporabe kombinacije zdravil anti-HER2 in hormonskega zdravljenja pomembno pri starejših bolnicah, pri katerih pogosto obstajajo kontraindikacije za kemoterapijo, tveganje neželenih učinkov kombiniranega zdravljenja z zdravili anti-HER2 in kemoterapijo pa je veliko.

Opravljeni sta bili prospektivni randomizirani klinični raziskavi, ki sta pri bolnicah s hormonsko odvisnim in HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojk proučevali to kombinacijo in jo primerjali s hormonskim zdravljenjem.

Raziskava TAnDEM (Trastuzumab and Anastrozole Directed Against Estrogen Receptor-Positive Mammary Carcinoma) je proučevala korist dodatka trastuzumaba, monoklalnega protitelesa proti HER2, k anastrozolu, ki je zaviralec aromataz (16). V raziskavo je bilo vključenih 208 pomenopavznih bolnic s prvim razsojem hormonsko odvisnega, HER2-pozitivnega raka dojk. Primarni cilj je bil ugotoviti čas do napredovanja bolezni. Ta je bil dvakrat daljši pri bolnicah, ki so prejele obe zdravili (4,8 proti 2,8 meseca, $p = 0,0016$, HR = 0,63, 95 % IZ 0,47–0,84). V podanalizi, v katero so vključili le bolnice, katerih status HR je bil v centralnem laboratoriju ocenjen kot pozitiven, je bil čas do napredovanja bolezni v obeh skupinah še nekoliko daljši (5,6 proti 3,8 meseca, $p = 0,006$). V skupini s kombiniranim zdravljenjem so bili značilno boljši

tudi deleži odgovorov na zdravljenje (20,3 proti 6,8 %, $p = 0,018$) in klinična korist (42,7 % proti 27,9 %, $p = 0,026$). Razlika v preživetju ni bila dokazana (34,1 proti 28,6 meseca, $p = 0,451$).

Druge raziskave, EGF30008, je proučevala kombinacijo drugega zdravila anti-HER2, male molekule lapatinib, z drugim zaviralcem aromataz, letrozolom, v primerjavi z letrozolom (17). Spet so bile vključene samo pomenopavzne bolnice z metastatskim, hormonsko odvisnim rakom dojk, ne glede na status HER2. V raziskavo niso bile vključene bolnice z obsežno prizadetostjo visceralnih organov. Primarni cilj raziskave je bil ugotoviti čas do napredovanja bolezni. Od skupno 1286 bolnic je imelo 219 bolnic HER2-pozitiven tumor. Po pričakovanju se je samo v tej podskupini izkazalo, da je dodatek lapatiniba k hormonskemu zdravljenju učinkovitejši kot samo hormonsko zdravlilo. Lapatinib je v kombinaciji z letrozolom značilno podaljšal čas do napredovanja bolezni (8,2 proti 3 mesecem, $p = 0,019$, HR = 0,71, 95 % IZ 0,53–0,96). V skupini s kombiniranim zdravljenjem je bil delež odgovorov skoraj dvakrat večji (28 % proti 15 %, $p = 0,021$), enako tudi klinična korist (48 % proti 29 %, $p = 0,003$). Tudi v tej raziskavi razlika v preživetju ni bila dokazana (33,3 proti 32,3 meseca). Rezultati obeh raziskav so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1. Raziskave, ki so proučevale kombinacijo hormonskega zdravljenja in zdravil anti-HER2 pri pomenopavznih bolnicah s HR-pozitivnim in HER2-pozitivnim rakom dojk.

Raziskava, leto objave	Zdravljenje	RR (%)	TTP (meseci)	OS (meseci)
TanDEM, 2006 (16)	anastrozol 1 mg/dan + trastuzumab 2 mg/kg/ teden	20,3	4,8	28,6
EGF30008, 2008 (17)	letrozol 2,5 mg/dan + lapatinib 2 x 1500 mg/dan	28	8,2	33,3

RR = skupni delež odgovorov, TTP = čas do napredovanja bolezni, OS = celotno preživetje

Izbira zdravljenja za bolnice s hormonsko odvisnim in HER2-pozitivnim rakom dojk

Omenjeni raziskavi sta dokazali, da dodatek zdravila anti-HER2 k hormonskemu zdravljenju značilno izboljša učinkovitost zdravljenja HR-pozitivnega in HER2-pozitivnega raka dojk, v primerjavi s hormonskim zdravljenjem. Postavlja pa se vprašanje, ali je za te bolnice takšno zdravljenje optimalno. Iz raziskav, v katerih so pri bolnicah s prvim razsojem HER2-pozitivnega raka proučevali učinkovitost kombinacije zdravila anti-HER2 s kemoterapijo in jo primerjali s kemoterapijo, vemo, do so deleži odgovorov, klinična korist in čas do napredovanja bolezni pri tej kombinaciji še boljši (18–20). Ob zdravljenju s kombinacijo trastuzumaba in paklitaksela je bil delež odgovorov 50-odstoten, srednji čas do napredovanja bolezni 7,4 meseca, srednje preživetje pa 25,1 meseca (18). Kombinacija trastuzumaba z docetakselom je dala še boljše rezultate. Delež odgovorov je bil 61-odstoten, srednji čas do napredovanja bolezni je bil 11,7 meseca, srednje preživetje pa 31,2 meseca (19). Podoben odgovor je bil dosežen tudi pri kombinaciji paklitaksela in lapatiniba. Delež odgovorov je bil 63,3-odstoten, srednji čas do napredovanja bolezni 9,1 meseca, srednje preživetje pa 24 mesecev (20). Rezultati teh raziskav so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2. Učinkovitost kombinacije zdravil anti-HER2 in kemoterapije pri metastatskem raku dojke.

Avtor raziskave, leto objave	Zdravljenje	RR (%)	TTP (mesece)	OS (mesece)
Slamon et al. 2001 (18)	trastuzumab 2 mg/kg/teden + paklitaksel 175 mg/m ² /3 tedne	50	7,4	25,1
Marty et al. 2005 (19)	trastuzumab 2 mg/kg/teden + docetaksel 100 mg/m ² /3 tedne × 6	61	11,7	31,2
Di Leo et al. 2008 (20)	lapatinib 2 x 1500 mg/dan + paklitaksel 175 mg/m ² i.v./3 tedne	63	9,1	24

RR = skupni delež odgovorov, TTP = čas do napredovanja bolezni, OS = celotno preživetje

Ostaja dejstvo, da je bilo srednje preživetje bolnic, v teh raziskavah zdravljenih z zdravili anti-HER2 in kemoterapijo, od 24 do 31 mesecev in je bilo povsem primerljivo s srednjim preživetjem bolnic, zdravljenih z zdravili anti-HER2 in hormonsko, ki je bilo 32 oz. 33 mesecev. Treba pa je vedeti, da so bile v raziskave zdravljenja s kemoterapijo in zdravili anti-HER2 vključene vse, tako HR-pozitivne kot HR-negativne bolnice, medtem ko so bile v raziskavi zdravljenja s kombinacijo hormonskega terapija in zdravil anti-HER2 vključene samo HR-pozitivne bolnice, pri katerih je potek bolezni praviloma počasnejši in je že zaradi biologije bolezni preživetje daljše. Neposredna primerjava med učinkovitostjo kombinacije zdravil anti-HER2 in hormonskega zdravljenja ter kombinacije zdravil anti-HER2 in kemoterapije še ni bila narejena, zato jasnega odgovora o tem, katero zdravljenje je najboljše, ni. Prav tako še nimamo podatkov o tem, katera kombinacija je najboljša za različne podskupine bolnic s HER2-pozitivnim in HR-pozitivnim rakom dojke.

Danes lahko trdimo, da so zdravila anti-HER2 osnova zdravljenja HER2-pozitivnega metastatskega raka dojke, ne glede na status hormonskih receptorjev. Odločitev o tem, ali pri bolnici, ki ima hkrati tudi hormonsko odvisnega raka dojke, temu tarčnemu zdravilu dodamo kemoterapijo ali hormonsko zdravljenje, pa je subjektivna in odvisna od številnih dejavnikov, na podlagi katerih lahko izkušen kliniki določene mere predvidi koristi in tveganje posameznega zdravljenja pri vsaki bolnici. Ti dejavniki so hitrost napredovanja bolezni, lokalizacija metastaz, starost bolnice in spremljajoče bolezni, stanje zmogljivosti, predhodno zdravljenje in ne nazadnje bolnišne želje. Pri hitro napredujočih zasevkih v visceralnih organih je zdravljenje s kombinacijo zdravil anti-HER2 in kemoterapije gotovo smiselno tudi, če je rak hormonsko odvisen in HER2-pozitiven. Pri počasi napredujoči bolezni pa je smiselno razmisliti o kombinaciji zdravil anti-HER2 in hormonskega zdravljenja. Še zlasti to velja za starejše bolnice, ki imajo pogosto spremljajoče bolezni. Kombinacija s kemoterapijo je povezana z večjim tveganjem za okvare srca, to tveganje pa se še poveča s starostjo in predhodnimi srčno-žilnimi boleznimi. Prenašanje kombinacije s hormonskim zdravljenjem je veliko boljše, neželenih učinkov je manj, hkrati pa ni bojzani, da bi v času, ki ga hormonsko zdravilo potrebuje, da pokaže svojo učinkovitost, prišlo do pomembnega poslabšanja bolezni.

Izsledkov primerjalnih raziskav varnosti in učinkovitosti posameznega zdravljenja z zdravili anti-HER2 (lapatinib proti trastuzumabu) v kombinaciji s kemoterapijo ali hormonskim zdravljenjem še nimamo, zato je pri metastatski bolezni težko soditi o optimalnem zdravljenju. Glede na to, da male molekule bolje prehajajo prek možganske opne, se zdi pri bolnicah z možganskimi zasevki smiselno uporabiti lapatinib.

Ena od možnosti zdravljenja bolnic s HER2-pozitivnim rakom dojke je tudi kombinacija več zdravil anti-HER2. Opravljena je bila randomizirana raziskava, ki je proučevala kombinacijo trastuzumaba in lapatiniba proti lapatinibu (21). Vključene so bile bolnice, ki so bile pred tem že obsežno zdravljene (z zdravili anti-HER2 in s kemoterapijo), pri polovici teh bolnic je bil tumor tudi hormonsko odvisen. Pri kombiniranem zdravljenju je bil v primerjavi z lapatinibom značilno daljši čas do napredovanja bolezni (12 proti 8,4 meseca, $p = 0,029$) in večja klinična korist (25,2 proti 13,2 %, $p = 0,02$).

Za zdaj še nimamo nobenih podatkov, kakšna je učinkovitost kombinacije kemoterapije ali hormonskega zdravljenja z zdravili anti-HER2 pri bolnicah, ki so ta zdravila prejemale že kot dopolnilno sistemsko zdravljenje operabilnega raka dojke in pri katerih se je pozneje razvila metastatska bolezen. Utemeljeno pa lahko tudi pri teh bolnicah pričakujemo učinek obeh kombinacij.

Obe raziskavi kombinacije zdravil anti-HER2 in hormonskega zdravljenja sta pokazali, da je to ena od možnosti učinkovitega zdravljenja HER2-pozitivnega in HR-pozitivnega raka dojke. Nista pa dali dokončnega odgovora o najboljšem možnem zdravljenju teh bolnic. Ostaja vprašanje, ali je to kombinacija zdravil anti-HER2 in kemoterapije, hormonskega zdravljenja ali celo več zdravil anti-HER2 ali drugih tarčnih zdravil. Na ta vprašanja bodo odgovorili izsledki prihodnjih raziskav. Ugotavljamo pa lahko, da tudi HER2-pozitivni rak dojke ni enotna bolezen, ampak gre za več podskupin bolnic, ki imajo korist od različnih vrst zdravljenja.

Povzetek trenutno znanih dejstev in priporočila za zdravljenje bolnic s HER2-pozitivnim in hormonsko odvisnim rakom dojke

Osnova zdravljenja HER2-pozitivnega in HR-pozitivnega raka dojke so zdravila anti-HER2 v kombinaciji s kemoterapijo ali hormonskim zdravljenjem.

Izsledki kliničnih raziskav posredno kažejo, da daje kombinacija zdravil anti-HER2 (trastuzumaba ali lapatiniba) in kemoterapije večji delež odgovorov in podaljša čas do napredovanja bolezni v primerjavi s kombinacijo zdravil anti-HER2 in hormonskega zdravljenja, medtem ko razlik v celotnem preživetju ni opaziti. Neposredna primerjava med obema vrstama zdravljenja še ni bila narejena, zato ni mogoče z gotovostjo povedati, katera kombinacija je ustreznejša. Izбира kombinacije zdravil anti-HER2 in kemoterapije ali hormonskega zdravljenja za vsako bolnico je danes odvisna od njenih lastnosti oz. njene bolezni. Na podlagi tega lahko izkušen kliniki presodi o možnih tveganjih in koristi teh dveh vrst zdravljenja. Te lastnosti so hitrost napredovanja bolezni in lokalizacija zasevkov, zmogljivost bolnice, spremljajoče bolezni in bolnišne želje.

Kombinacija 2 zdravil anti-HER2, trastuzumaba in lapatiniba, je možna ob napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju z zdravili anti-HER2 in kemoterapijo ali hormonskim zdravljenjem.

Tudi HER2-pozitiven rak dojk ni enotna bolezen. Potrebne so translacijske raziskave, ki bodo podrobneje opredelile molekularno biologijo HER2-pozitivnega raka dojk in odgovorile na vprašanje optimalnega zdravljenja vsake bolnice.

Literatura

1. Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RT, et al. First-select the target: Better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 1772–6.
2. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/college of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118–145.
3. Pietras R, Arboleda J, Reese D, et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995; 10: 2435–2446.
4. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: Increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 926–935.
5. Johnston S. Enhancing the Efficacy of Hormonal Agents with Selected Targeted Agents. *Clin Breast Cancer*. 2009; 9 Suppl 1: 28–36. Review.
6. Early Breast Cancer Trialists Collaborative group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747–52.
8. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-Expression signatures in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 70–800.
9. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Sep; 5 (9): 531–42.
10. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344 (11): 783–92.
11. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16): 1659–72.
12. Smith I, Procter M, Gelber RD et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9555): 29–36.
13. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16): 1673–84.
14. Perez E, Romond E, Suman V 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 (Suppl 18): 512.
15. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354 (8): 809–20.
16. Johnston S, Pippin J Jr, Pivrot X et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20; 27 (33): 5538–46.
17. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR 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 Nov 20; 27 (33): 5529–37.
18. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
19. 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: 4265–4274.
20. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5544–5552.
21. O'Shaughnessy J, Blackwell K L, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: (Suppl 15; abstr 1015).