

Erken Evre Meme Kanserinin Adjuvan Tedavisinde Trastuzumab

İlhan ÖZTOP

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

ÖZET

Adjuvan olarak uygulanan kemoterapi ve endokrin tedaviler meme kanseri rekürrensinde ve meme kanserine bağlı ölüm oranlarında anlamlı azalmalar sağlamaktadır. Ancak, meme kanserli hastaların yaklaşık %15 ila 25'inde HER-2 proteininin aşırı ekspresyonu ya da HER-2 geninin amplifikasyonu meydana gelmekte ve bu duruma hastalık rekürrensinde artış eşlik etmektedir. Trastuzumab, HER-2 molekülüne karşı geliştirilen rekombinant bir monoklonal antikor olup, HER-2 eksprese eden metastatik meme kanserinin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Bu sonuçlar bu ajanın adjuvan tedavide etkinliğini araştıran çalışmaların dizayn edilmesine yol açmıştır. Yakın zamanda meme kanserinin adjuvan tedavisinde trastuzumab kullanımına ilişkin dört büyük randomize çalışma gerçekleştirilmiş ve yayınlanmıştır. Bu derlemede dört önemli randomize çalışmanın sonuçlarının özetlenmesi ve trastuzumabın adjuvan tedavideki rolünün tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Erken evre meme kanseri, Adjuvan tedavi, Trastuzumab

ABSTRACT

The Use of Trastuzumab in Adjuvant Setting for Early Stage Breast Cancer

Adjuvant treatment with chemotherapy and endocrine therapy reduces markedly rates of recurrence and death due to breast cancer. However, overexpression of HER-2 protein, amplification of the HER-2 gene occur in approximately 15 to 25 percent of breast cancers, and are associated with high risk of recurrence. Trastuzumab, a recombinant monoclonal antibody against HER-2, has been used successfully in the treatment of metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. These results have led to design trials that testing its role in the adjuvant setting. Recently, four major randomized trials about the adjuvant use of trastuzumab in breast cancer patients have been performed and published. In this review it is aimed to summarize four important adjuvant trastuzumab trials and to discuss its role in the adjuvant treatment.

Key Words: Early breast cancer, Adjuvant treatment, Trastuzumab

GİRİŞ

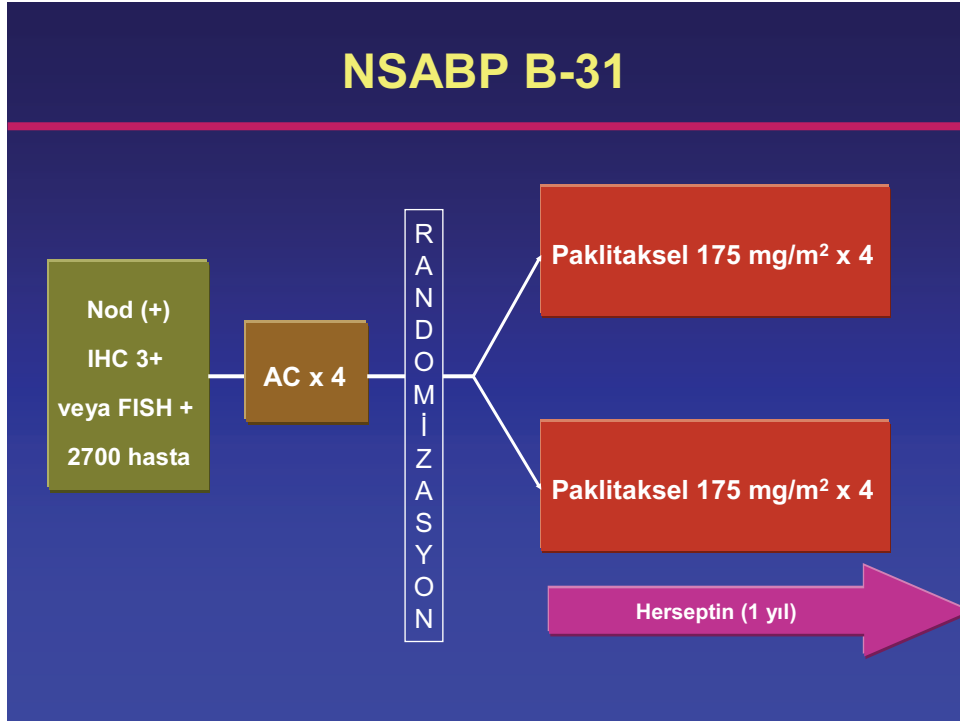
Erken evre meme kanserinin tedavisinde kemoterapi ve hormonoterapi uygulaması rekürrens riski ve meme kanserine bağlı ölüm oranlarında anlamlı düzeyde azalma sağlamaktadır. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) tarafından 2005 yılında yayınlanan metaanaliz sonuçlarına göre 6 aylık antrasiklin temelli polikemoterapi [5-fluorourasil, doksorubisin, siklofosfamid (FAC) veya 5-fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid (FEC) gibi] uygulaması nod durumu, östrojen reseptör (ER) durumu, tamoksifen kullanımı ve diğer tümör özelliklerinden bağımsız olarak meme kanserine bağlı ölüm oranında 50 yaş altı grupta yıllık %38, 50-69 yaş grubunda da yıllık %20 oranında azalma sağlamaktadır. Tamoksifen kullanımıyla elde edilen %31'lik yıllık mortalite azalması da eklendiğinde her iki yaş grubundaki nihai mortalite azalma oranları sırasıyla %57 ve %45'e ulaşmaktadır (1). Bu metaanalize dahil edilmeyen ancak meme kanserinin adjuvan tedavisinde yüksek etkinliğe sahip tak-sanlar ve aromataz inhibitörleri de eklendiğinde elde edilen mutlak kazancın daha da yüksek olması muhtemeldir.

Meme kanserinin adjuvan tedavisinde son dönemlerde dikkatlerin üzerinde yoğunlaştığı bir diğer konu HER-2/neu (HER-2) proteinini hedefleyen monoklonal antikor tedavisidir. HER-2 hücre büyümesi, diferansiyasyonu ve yaşamına aracılık eden dört transmembran reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir (2,3). HER-2'nin aşırı ekspresyonu meme kanserli hastaların %15-25'inde izlenmekte ve tümörün agresif davranışı buna eşlik etmektedir (4,5). Trastuzumab (Herseptin, Roche) HER-2'nin ekstraselüler domainine karşı geliştirilmiş olan humanize bir monoklonal antikor olup, HER-2 (+) metastatik meme kanserli hastalarda haftalık ya da 3 haftada bir uygulamalarının gerek tek başına (6,7) gerekse kemoterapi ile kombine olarak (8,9) uygulandığında etkin olduğu gösterilmiştir. Kemoterapi-den farklı olarak trastuzumabın kendine özgü toksisitesi mevcut olup, konjestif kalp yetmezliği şeklinde izlenen kardiyotoksosite en önemli toksisitedir. Tek ajan olarak kullanıldığında kardiyotoksosite insidansı %1.4 dolayında iken (6,7), özellikle antrasiklinlerle birlikte kullanıldığında bu oran anlamlı oranda artmaktadır (8, 10). Bu nedenle trastuzumab sıklıkla kardiyotoksosite insidansının fazla artmadığı taksanlarla birlikte kombine olarak kullanılmaktadır

(8,9). Trastuzumab ile ilişkili kardiyotoksitenin uzun dönem sonuçları tam olarak bilinmemekle birlikte ilacın kesilmesinden sonra giderek düzeldiği belirtilmektedir (11).

HER-2 (+) metastatik meme kanserinde yüksek etkinliğinin gösterilmesi ve taksanlar başta olmak üzere çeşitli kemoterapötik ajanlarla birlikte uygulandığında etkinliğin daha da artması trastuzumabın HER-2 (+) erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalardan dördünün sonuçları yakın zaman içinde yayınlanmıştır. Bu derlemede sözkonusu 4 çalışmanın [(The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – NSABP B-31/The North Central Cancer Treatment Group – NCCTG–N9831), (Herceptin® Adjuvant Trial – HERA), (The Breast Cancer International Research Group – BCIRG 006) ve (Fin Her Study)] sonuçları gözden geçirilmiştir.

İki Amerikan çalışması olan NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmaları trastuzumabın paklitaksel ile birlikte haftalık olarak uygulandığı ve sonrasında tek başına devam edilerek 1 yıla tamamlandığı çalışmalardır. NSABP B-31 çalışmasında HER-2 (+), nod (+) 2700 erken evre meme kanserli hasta standard kol olan 4 kür adriamisin/siklofosfamid (AC) kemoterapisini takiben 12 haftalık paklitaksel (80 mg/m²) koluna ya da araştırma kolu olan 4 kür AC kemoterapisini takiben 12 haftalık paklitaksel ile birlikte trastuzumab başlanıp sonrasında tek başına 52 hafta devam ettiği kola randomize edilmiştir. NCCTG N9831 çalışması ise üç kollu bir çalışma olup, bu çalışmaya HER-2 (+), hem nod (+) hem de nod (-) yüksek riskli (tüm hastaların %11'i) hastalar dahil edilmiştir. İlk kol standard kol olup 4 kür AC ve takiben 12 haftalık paklitaksel (80 mg/m²) uygulanmıştır. İkinci kolda (eşzamanlı trastuzumab kolu) ise trastuzumab bu standard tedavide paklitaksel ile birlikte verilip sonrasında tek başına bir yıla tamamlanırken, üçüncü kolda ise (ardışık trastuzumab kolu) paklitakselden sonra başlanmış ve yine bir yıla tamamlanmıştır. Bu iki çalışmanın kombine analizinde homojenizasyonun sağlanması için NCCTG N9831 çalışmasının üçüncü kolu değerlendirmeye alınmamıştır. Üç bin üç yüz elli bir hasta üzerinden yapılan değerlendirmede median 2 yıllık takip sonucunda adjuvan trastuzumab kullanımını rekürrens oranında %52'lik bir azalma (HR: 0.48) ve ölüm oranında %33'lük bir azalma (HR:



Şekil 1. NSABP B-31 çalışmasının dizaynı.

Tablo 1. NSABP B-31/NCCTG N9831 ortak analiz sonuçları

Parametre	Trastuzumab	İzlem	HR	p
Hastalısız Sağkalım (3 yıl)	%87	%75	0.48	2p=3x10-12
Uzak metastazsız Sağkalım (3 yıl)	%90	%81	0.47	2p=8x10-10
Genel Sağkalım (3 yıl)	%94	%92	0.67	2p=0.0015
Kardiyotoksisite (Ciddi KKY)	%4	%0.6		

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

0.67) sağlamıştır (Şekil 1, Tablo 1) (12). Bütün alt grup analizlerinde (lenf nodu sayısı, hormon reseptör durumu, yaş, menopoz durumu) bu yararlılığın korunduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda kardiyak durum da yakından takip edilmiş ve kardiyotoksisite oranı trastuzumab kolunda %4 dolayında, standard kolda ise %0.6 dolayında izlenmiştir. Bu

çalışmalardaki yaş ortalamasının 50 civarında olması ve bu yaşın genel meme kanseri ortalama yaşının altında olması dikkate alınırca daha ileri yaşlarda bu tedavinin kardiyak toksisitesinin daha da artacağı muhtemeldir. Bu nedenle tedavi planlamada bu konunun göz önünde bulundurulmasında yarar olacaktır (13). Bu çalışma trastuzumabın taksanlarla

Tablo 2. HERA çalışması sonuçları

Parametre	Trastuzumab	İzlem	HR	p
Hastaliksız (2 yıl)	%85.8	%77.4	0.54	2p<0.0001
Sağkalım (3 yıl)	%81.0	%74.0	0.64	
Uzak metastazsız Sağkalım (2 yıl)	%89.7	%81.8	0.51	2p<0.0001
Genel (2 yıl)	%96.0	%95.0	0.76	2p=0.26
Sağkalım (3 yıl)	%92.4	%89.7	0.66	p=0.01
Kardiyotoksisite (Ciddi KKY)	%0.5	%0		

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

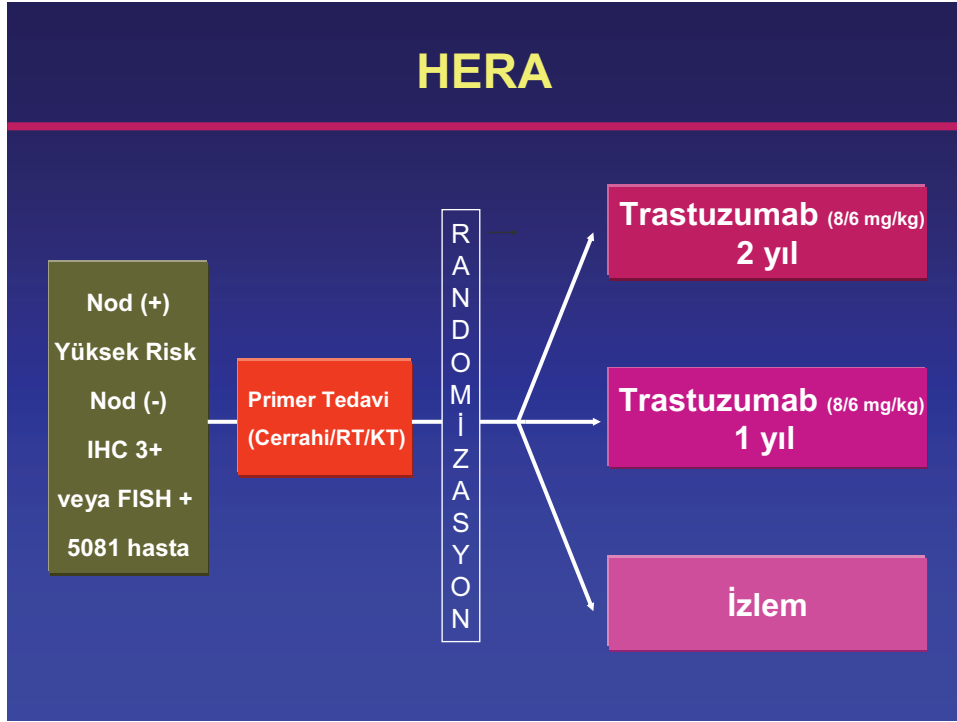
birlikte mi, yoksa sonrasında mı kullanılacağı sorusuna kısmen yanıt da getirmiştir. NCCTG N9831 çalışmasının kardiyak güvenliğine ilişkin ara sonuçlar ASCO 2005'te Perez EA tarafından sunulmuş ve iki ajanın birlikte kullanımının kardiyotoksisiteyi artırdığı, ancak bu oranın eşik değer olan %4'ü geçmediği bildirilmiştir (14).

İkinci adjuvan trastuzumab çalışması HERA (10) çalışması olup, bu çalışmaya cerrahi tedavi ve neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapilerini tamamlamış olan 5081 HER-2 (+) erken evre meme kanserli hasta alınmıştır. Hastaların yaklaşık üçte biri nod (-) yüksek riskli hastalar iken kalanı nod (+) hastalardan oluşmaktaydı. Çalışma üç kollu olup birinci kolda hastalar neoadjuvan ya da adjuvan tedavi sonrası izleme alınırken, ikinci kolda trastuzumab 3 haftada bir 1 yıl süreyle, üçüncü kolda ise aynı dozda trastuzumab 2 yıl süreyle uygulanmıştır. Bu çalışmanın 1-yıllık trastuzumab kullanımına ilişkin ön sonuçları 2005 yılında yayınlanmıştır. Buna göre 3387 hastanın analizinde 2-yıllık hastaliksız sağkalım (HSK) ve uzak metastazsız sağkalım (UMSK) oranları trastuzumab kolunda izlem koluna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (sırasıyla %85.8 vs %77.4, HR: 0.65, p<0.0001 ve %70 vs %64, HR: 0.51, p<0.0001) (Şekil 2, Tablo 2). İzlem süresi kısa olduğundan genel sağkalım (GSK) avantajı anlamlı düzeye ulaşmamıştır (HR: 0.76, p=0.26). Bu çalışmanın 3-yıllık verileri de ASCO 2006'da sunulmuş ve HSK yanı sıra GSK' da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde trastuzumab lehine olduğu bil-

dirilmiştir (HSK ve GSK sırasıyla %81 vs %74, HR:0.64, %92.4 vs %89.7, HR: 0.66, p=0.01) (15). Bu çalışmanın da alt grup analizlerinde tüm alt gruplarda trastuzumab kolu izlem koluna göre anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur. Sonuçlar kardiyak toksisite bakımından değerlendirildiğinde semptomatik konjestif kalp yetmezliği trastuzumab kolunda %0.5 oranında izlenirken, izlem kolunda hiç izlenmemiştir. Çalışmanın 2-yıllık trastuzumab kullanımına ilişkin sonuçlarının 2008 yılında yayınlanması beklenmektedir.

Bu sonuçlar HER-2 (+), nod (+) ve nod (-) yüksek riskli hastalarda adjuvan trastuzumab kullanımının uygun bir yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bu çalışmalarda nod (-) yüksek riskli hastaların oranının düşük olması nedeniyle bu grup hastalarda trastuzumab kullanımına ilişkin iddialı bir yorumda bulunmak mümkün değildir.

Üçüncü adjuvan trastuzumab çalışması BCIRG 006 çalışmasıdır (16). Bu çalışmada da hastaların %29'u nod (-) yüksek riskli hastalardan oluşmakta olup, toplam 3222 HER-2 (+), erken evre meme kanserli hasta 3 kola randomize edilmiştir. Birinci kol yalnız kemoterapi kolu olup doksorubisin ve siklofosfamid rejimini takiben dosetaksel (AC ----> T) uygulanmış, ikinci kolda aynı tedavi rejimine trastuzumab eklenmiş (AC ----> TH), üçüncü kol ise non-antrasklin kombinasyon kolu olup dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab (TCH) birlikte uygulanmıştır. Trastuzumab ikinci kolda dosetaksel ile birlikte başlanmış ve dosetaksel bittikten sonra tek ba-



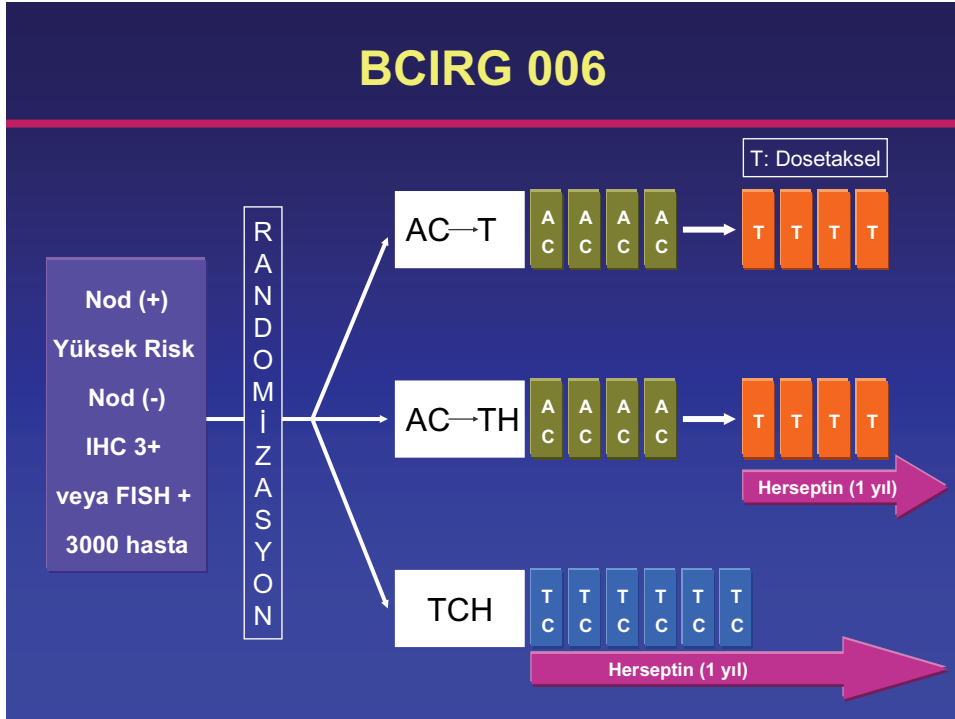
Şekil 2. HERA çalışmasının dizaynı.

şına 52 haftaya tamamlanmıştır. Üçüncü kolda ise dosetaksel/karboplatin kemoterapisi ile birlikte başlanmış ve kemoterapi bittikten sonra tek başına 52 haftaya tamamlanmıştır. Çalışmanın birincil amaçları trastuzumabın hastaliksız sağkalım üzerine etkisini araştırmak ve antrasiklinli kol ile non-antrasiklin kolu etkinlik ve güvenlik bakımından karşılaştırmaktır. Trastuzumabın AC ----> T kemoterapisine eklenmesinin hastalık rekürrensinde yaklaşık %50 oranında azalma (HR: 0.46, p<0.01) sağladığı, non-antrasiklin kol olan TCH kombinasyonunun da tek başına kemoterapiye oranla daha iyi sonuçlar sağladığı (HR: 0.61, p<0.01) bildirilmiştir (Şekil 3, Tablo 3). Trastuzumab içeren iki koldaki olay sayısı az olduğu için bu iki kolun birbiriyle karşılaştırması istatistiksel anlamlı bir sonuç vermemiştir. Ancak mevcut izlem sonuçlarına göre AC ----> TH kolunun TCH kolundan daha iyi sonuç verdiği söylenebilir. Adjuvan trastuzumab kullanımındaki en önemli sorun kardiyotoksisitedir. Klinik bulgulara yansıyan konjestif kalp yetmezliği AC ----> TH kolunda (%2.3) TCH (%1.3) ve AC ----> T (%1) kollarından daha yüksek bulunmuştur. Ancak 2.yıldaki median sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları karşı-

laştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3). Bu çalışmanın sonuçları kardiyak sorunu olan hastalarda non-antrasiklin bir rejim olan TCH kombinasyonunun yüksek etkinlik ve olumlu güvenlik profiliyle tercih edilebilecek bir rejim olduğunu ortaya koyması bakımından önemlidir.

The Breast Cancer International Research Group (BCIRG 006) çalışmasında ayrıca antrasiklinlere yanıt bakımından bir prediktif faktör olan Topoizomeraz II-alfa (TOP2A) gen amplifikasyonu da araştırılmıştır. Sonuçta HER-2 (+) meme kanserli hastalarda TOP2A gen amplifikasyonunun antrasiklinlere daha iyi yanıt bakımından bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır. Muhtemel mekanizma olarak HER-2 ve TOP2A lokuslarının yakın olmasının rol oynadığı belirtilmiştir (17).

Her üç çalışmanın ortak özelliği rekürrens risk azalma oranlarının benzer oluşudur (HR: 0.50 dolayında). Ayrıca trastuzumab kullanım süresi olarak 1 yıllık kullanım öngörülmüştür. Trastuzumab kullanım süresinin 1 yıl veya daha fazla seçilmesinin nedenlerinin relapsların en fazla pik yaptığı dönemin 18 ila 24 ay arası olması ve HER-2 (+) meme kan-



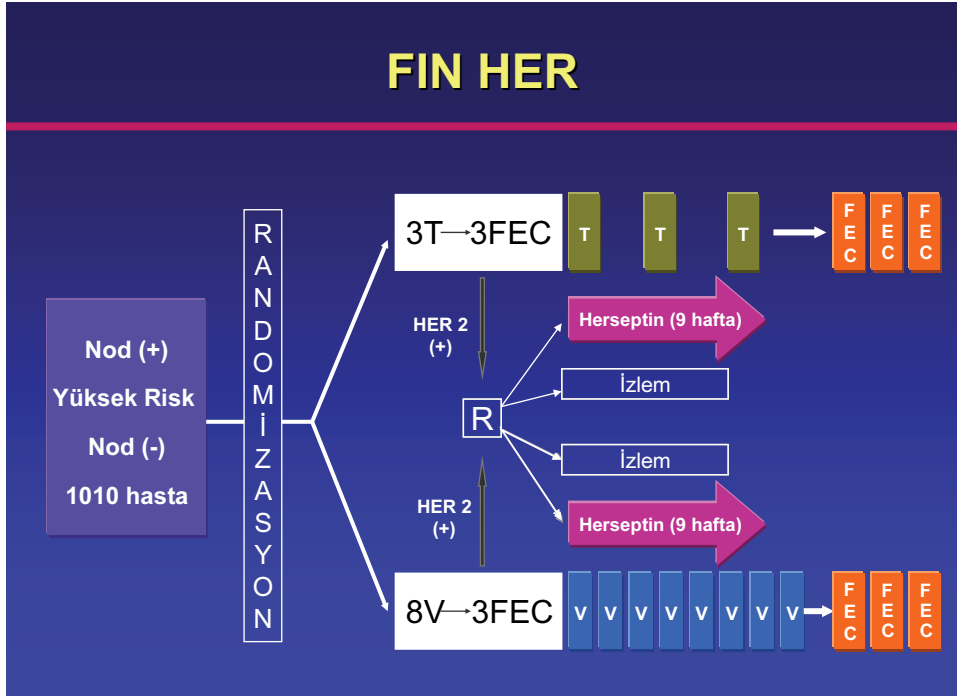
Şekil 3. BCIRG 006 çalışmasının dizaynı.

A: Doksorubisin; C: Siklofosfamid; T: Dosectaxel;
H: Herseptin; TCH: Dosectaxel/carboplatin/ herseptin

Tablo 3. BCIRG 006 çalışması sonuçları

Parametre	AC ---->T	AC ---->TH	TCH
Hastalısız Sağkalım (4 yıl)	%73	%84	%80
	HR: 0.46, p<0.01 (AC--T vs AC -TH) HR: 0.61, p<0.01 (AC--T vs TCH)		
Uzak rekürrens	113	52	67
Kardiyotoksisite (Klinik KKY)	%1	%2.3	%1.3
2. yılda median LVEF	%62	%61	%64

A: Doksorubisin; C: Siklofosfamid; T: Dosectaxel; H: Herseptin; TCH: Dosectaxel/carboplatin/ herseptin;
KKY: Konjestif kalp yetmezliği; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu



Şekil 4. Fin Her çalışmasının dizaynı.

T: Dosetaksel; V: Vinorelbin;

FEC: 5-Fluorourasil, Epirubisin, Siklofosamid

Tablo 4. Fin Her çalışması sonuçları

Parametre	Trastuzumab	İzlem	HR	p
Hastalısız Sağkalım (3 yıl)	%89	%78	0.42	p=0.01
Genel Sağkalım (3 yıl)	%96	%89	0.41	p=0.07
Kardiyotoksisite (Ciddi KKY)	%1	%0		

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

serinin etkin tedavisinde HER-2 aktivitesinin uzun süre zayıflatılması gerekliliği olarak belirtilmektedir (10). HERA çalışmasının 2-yıllık sonuçlarının adjuvan trastuzumab kullanım süresine açıklık getirmesi beklenmektedir.

Yakın dönemde gerçekleştirilen ve özellikle trastuzumabın kullanım süresi bakımından dikkatleri üzerinde toplayan bir çalışma Finlandiyadan (Fin Her

Study) yayınlanmıştır (18). Bu çalışmada nod (+) ya da nod (-) yüksek riskli 1010 erken evre meme kanserli hasta 3 siklus dosetaksel (D) ve bunu takiben 3 siklus FEC (D ---> FEC) ya da 3 siklus vinorelbin (V) ve bunu takiben FEC (V --->FEC) kollarına randomize edilmiştir. HER-2 (+) olan 232 hasta ayrıca dosetaksel ya da vinorelbin ile birlikte 9 hafta boyunca trastuzumab alıp almamak şeklinde tekrar randomize edilmiştir. Dosetaksel 100 mg/m²,

21 günde bir; vinorelbin 25 mg/m² 1., 8. ve 15. günler (21 günde bir); 5-fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid rejimi de 600/60/600 mg/m² (21 günde bir) uygulanmıştır. Trastuzumab ise 4 mg/kg yükleme dozunu takiben 2 mg/kg idame dozunda haftalık olarak uygulanmıştır. Trastuzumab dosetaksel ve vinorelbinden önce verilmiştir (Şekil 4).

Fin Her çalışmasının sonuçları dosetaksel ve vinorelbin bakımından değerlendirildiğinde 3-yıllık rekürrenssiz sağkalım dosetaksel kolunda daha iyi bulunmuş (%91 vs %86, HR: 0.58, p=0.005), ancak genel sağkalım farkı saptanmamıştır (p=0.15). Sonuçlar trastuzumabın etkinliği bakımından değerlendirildiğinde 3 yıllık rekürrenssiz sağkalım trastuzumab kolunda izlem koluna göre anlamlı oranda daha iyi bulunmuş (%89 vs %78, HR: 0.42, p=0.01), ancak genel sağkalımdaki avantaj istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (%96.3 vs %89.7, HR: 0.41, p=0.07) (Tablo 4). Toksikite bakımından yapılan değerlendirmede dosetaksel kolunda daha fazla nötropenik ateş, stomatit, alopesi, tırnak değişiklikleri, alerjik reaksiyonlar, nöropati ve ödem gözlenirken, vinorelbin kolunda periferik ven flebiti ve serum aspartat aminotransferaz enzim düzeyi artışı izlenmiştir. Toplam 9 haftalık trastuzumab kullanımı her iki kolda da anlamlı bir sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalması ya da kardiyak yetmezliğe neden olmamıştır. Diğer adjuvan trastuzumab çalışmalarından farklı olarak bu çalışmada kardiyotoksitenin artmamasının nedeni ile ilgili olarak, kısa süreli antrasiklin kemoterapisi ile henüz kardiyak stres sinyallerinin aktive olmamasından kaynaklandığı yorumu yapılmıştır (19).

Hasta sayısı diğer çalışmalara göre daha az olmasına karşın Fin Her çalışmasının sonuçları hem etkinlik bakımından hem de kullanım süresi bakımından dikkat çekicidir. Diğer adjuvan trastuzumab çalışmalarında olduğu gibi bu çalışmada da rekürrens risk azalması %50 dolayında saptanmıştır. Dokuz haftalık kısa kullanım süresinde kemoterapi ile birlikte kullanımının kardiyak yetmezlik riskini artırmaması sonraki planlanacak olan çalışmalarda trastuzumabın kullanım süresinin ne olması gerektiği sorusunu gündeme getirmiştir. Kısa süreli kullanımın maliyet avantajı da ayrıca önem taşımaktadır.

Şu ana kadar yayınlanmış olan adjuvan trastuzumab çalışmaları genel olarak değerlendirildiğinde birbirleriyle tutarlı rekürrens risk azaltıcı etkileri, kemoterapi ile birlikte kullanıldığında ortaya çıkan kardi-

yak yetmezlik riskinin rekürrensteki azalma ve sağkalım avantajlarının yanında göz ardı edilebilir düzeyde kalması, kardiyak sorunu olanlarda non-antirasiklin kombinasyon rejimi seçeneğinin olması, trastuzumabın çok hızlı bir şekilde adjuvan tedavide standard olarak yerini alacak gibi görünmektedir. Halen kullanım süresine ilişkin belirsizlik ise devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Early Breast Cancer Trials Group (EBCTG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-1717, 2005.
2. Yarden Y, Sliwkowski M. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:127-137, 2001.
3. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 4:361-370, 2004.
4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235:177-182, 1987.
5. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244:707-712, 1989.
6. 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* 20:719-726, 2002.
7. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto NJ, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol* 23:2162-2171, 2005.
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Concurrent administration of anti-HER2 monoclonal antibody and first-line chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. A phase III, multinational, randomized controlled trial. *N Engl J Med* 344:783-792, 2001.
9. 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* 23:4265-4274, 2005.

10. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1659-1672, 2005.
11. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684, 2005.
12. Romond E. Advances in monoclonal antibody therapy for breast cancer: joint analysis of NSABP-B-31 and NCCTG-N9831. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005. Late-breaking Scientific Symposium.
13. Altundağ K, Arun B. 41. Amerikan Klinik Kanser Cemiyeti (ASCO)-2005 Toplantısından izlenimler: Meme kanserinin adjuvan tedavisinde trastuzumab. *UHOD* 15: 104-109, 2005.
14. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 Intergroup adjuvant trastuzumab trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005, Abstract No: 556.
15. Smith IE. HERA trial update. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006. Late-breaking scientific session.
16. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC -> T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC --> TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;94 (suppl 1):S5. Abstract 1.
17. Press MF, Bernstein L, Sauter G, et. al. Topoisomerase II-alpha gene amplification as a predictor of responsiveness to anthracycline-containing chemotherapy in the Cancer International Research Group 006 clinical trial of trastuzumab (herceptin) in the adjuvant setting. *SABCS 2005*, Abstract no: 1045.
18. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354: 809-820, 2006.
19. Chien KR. Herceptin and the heart--a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):789-90.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. İlhan ÖZTOP
Dokuz Eylül Üniversitesi
Onkoloji Enstitüsü
35340 İnciraltı
İZMİR

Tel: (0.232) 412 48 02
Faks: (0.232) 278 94 95
E-mail: ilhan.oztop@deu.edu.tr