

# Anthrazykline und Herceptin® als neue Therapieoption beim metastasierten Mammakarzinom

M. Untch C. Crohns S. Kahlert H. Hepp

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München

## Schlüsselwörter

Anthrazykline · Herceptin · Metastasiertes Mammakarzinom · Kardiotoxizität

## Zusammenfassung

Die Therapie mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin) führte beim metastasierenden Mammakarzinom mit Überexpression des Protoonkogens *HER-2/neu* zu beachtlichen Therapieerfolgen in der Monotherapie. Höhere Remissionsraten wurden jedoch in Kombination mit einer Chemotherapie, wie Doxorubicin/Cyclophosphamid und Paclitaxel, erzielt. Ein bisher ungelöstes Problem ist allerdings die Kardiotoxizität, die von Herceptin in Verbindung mit Doxorubicin ausgeht. In neueren Studien wird deshalb nach gleich wirksamen, aber besser tolerierten Kombinationen gesucht. Als vielversprechende Kombinationspartner von Herceptin werden dabei Epirubicin, die Taxane Paclitaxel und Docetaxel, Navelbine®, Cisplatin sowie Caelyx®, die liposomal verkapselte Formulierung von Doxorubicin, in der First-line-Therapie geprüft.

## Aktuelle Datenlage

Anthrazykline gehören zu den aktivsten Substanzen in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Als Einzelsubstanz können in der First-line-Therapie Remissionsraten zwischen 40 und 60% erwartet werden, in der Second-line-Therapie immerhin noch zwischen 25 und 38%. Die Kombination von Anthrazyklinen mit einem Alkylanz oder einem Taxan ist mittlerweile Standardtherapie beim nichtanthrazyklinvorbehandelten metastasierten Mammakarzinom. Eine

## Key Words

Anthracyclines · Herceptin · Metastatic breast cancer · Cardiotoxicity

## Summary

Single-agent treatment with the humanized monoclonal antibody trastuzumab (herceptin) has shown remarkable activity in patients with metastatic breast cancer overexpressing the *HER-2/neu* proto-oncogen. Further significant advances could be achieved with the combined use of herceptin and paclitaxel or doxorubicin/cyclophosphamide. However, cardiotoxicity remains a significant and thus far unresolved problem of the herceptin-doxorubicin combination. Thus, several studies have recently been initiated to identify equally effective but less toxic first-line regimens. Epirubicin, the taxanes paclitaxel and docetaxel, Navelbine®, cisplatin, and Caelyx®, a liposomal encapsulated formulation of doxorubicin, were selected for combination with herceptin in these studies because the appeared the most promising agents.

besondere Nebenwirkung der Anthrazykline ist ihre potenzielle Kardiotoxizität. Die empfohlene kumulative Höchstdosis für Epirubicin liegt bei 900–1000 mg/m<sup>2</sup> Kumulativdosis.

## Biologische Therapie mit Herceptin®

In etwa 25–30% aller Mammakarzinome kann die Überexpression des Protoonkogens *c-erbB-2* (*HER-2/neu*) nachgewiesen werden. HER-2 steht für «human epidermal growth

**Tab. 1.** Wirksamkeit einer Monotherapie mit Herceptin in der Second- und Third-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms mit Überexpression von HER-2/neu [5]

Parameter	Alle Patienten	Expressionsgrad von <i>HER-2/neu</i>		p-Wert
		2+	3+	
Gesamtansprechrage, %	15	6	18	0,6
Progressionsfreies Intervall (Median), Monate	3,1	1,9	3,3	0,003
Gesamtüberleben (Median), Monate	13			
Remissionsdauer (Median), Monate	9,1			

**Tab. 2.** Ergebnisse der randomisierten Studie H0648 [6, 7] zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms mit einer Kombination von Chemotherapie und dem HER-2-Rezeptorantikörper Herceptin als palliative First-line-Therapie

	Paclitaxel + Herceptin (n = 92)	Paclitaxel alleine (n = 96)	p-Wert	AC + Herceptin (n = 143)	AC alleine (n = 138)	p-Wert
Progressionsfreies Intervall	6,7 Monate	2,5 Monate	<0,001	7,6 Monate	5,7 Monate	0,002
Ansprechrage	38%	15%	<0,001	50%	38%	0,1
Remissionsdauer	8,3 Monate	4,3 Monate		8,4 Monate	6,4 Monate	
1-Jahres-Überlebensrate	73%	61%	0,08	83%	73%	0,04

factor receptor». Die Überexpression ist häufig mit einem rasch progredienten und metastasierenden Verlauf des Mammakarzinoms korreliert. Eine Assoziation mit prognostisch ungünstigen Faktoren, wie positiver Nodalstatus, negativer Hormonrezeptor-Status, erhöhte S-Phase-Fraktion und höheres Kern-Grading wurde beschrieben [1]. Für die Therapie von Patientinnen mit *HER-2*-überexprimierendem Mammakarzinom steht seit kurzer Zeit ein monoklonaler Antikörper (Trastuzumab, Herceptin) zur Verfügung, der gegen die extrazelluläre Domäne des Wachstumsfaktor-Rezeptors gerichtet ist. Herceptin ist ein sogenannter humanisierter Antikörper. In vitro konnte bisher nur ein «zytostatischer» Effekt von Herceptin nachgewiesen werden. Untersuchungen in vivo zeigten hingegen, dass Herceptin in Gegenwart peripherer mononukleärer Zellen eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität gegen Tumorzellen induziert. Darüber hinaus steigert Herceptin die Wirkung von Zytostatika. Durch die Blockierung des Wachstumsfaktor-Rezeptors *c-erbB-2* mit Herceptin kommt es auch zu einer Hemmung der DNA-Reparaturmechanismen und somit zu einer Potenzierung der zytotoxischen Wirkung. Über eine synergistische Wirkung wurde z.B. in Kombination mit Cisplatin berichtet [2].

Die klinische Wirksamkeit des humanisierten Antikörpers wurde inzwischen in Phase-II- und -III-Studien überprüft. Hierbei wurden Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und immunhistochemisch nachgewiesener Überexpression des *c-erbB-2*-Onkogens (2+ und 3+) behandelt. Baselga et al. [3] veröffentlichten 1996 die Daten einer Studie mit 46 Patientinnen in der Third-line-Therapie. Bei einer wöchentlichen Gabe von 100 mg/m<sup>2</sup> Herceptin i.v. konnte eine Komplettremission, 4 partielle Remissionen und 16 stabile Erkrankungen erreicht werden.

Vogel et al. [4] konnten 1998 in einer weiteren Studie für die First-line-Herceptin-Monotherapie des metastasierten Mammakarzinoms an 112 Patientinnen Remissionsraten von 22% (initiale Aufsättigungsdosis 8 mg/kg KG, Erhaltungsdosis 4 mg/kg KG) bzw. von 24% (initiale Aufsättigungsdosis 4 mg/kg KG, Erhaltungsdosis 2 mg/kg KG) zeigen. In der Subgruppe der Patientinnen mit einer Überexpression von 3+ erreichte man sogar eine Remissionsrate von 31%. Insgesamt gelangten 6 Patientinnen in eine komplette und 20 in eine partielle Remission, bei einer Remissionsdauer von 8,4 Monaten. Die hämatologische Toxizität unter Monotherapie war gering und trat in weniger als 5% der Fälle auf. Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz und Diarrhö wurden bei etwa 20% der Patientinnen beobachtet. Diese Nebenwirkungen waren mit Standardmedikation gut zu behandeln. Eine Kardiotoxizität wurde in der Monotherapie bei 1–3% der behandelten Patientinnen beobachtet. Die aufgetretenen Komplikationen waren nach Absetzen von Herceptin wieder komplett reversibel.

Cobleigh et al. [5] zeigten 1999 an 222 Patientinnen (Altersmedian 50 Jahre) in der Second- oder Third-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms, dass mit Herceptin als Monotherapie eine Remissionsrate von 15% erreicht werden kann (8 Komplettremissionen und 26 partielle Remissionen). Es wurde mit einer initialen Aufsättigungsdosis von 4 mg/kg KG und einer wöchentlichen Erhaltungsdosis von 2 mg/kg KG behandelt. Die mediane Remissionsdauer betrug 9,1 Monate und die mediane Überlebenszeit 13 Monate. Bei einer *c-erbB-2*-Überexpression von 3+ war die Ansprechrage mit 18% deutlich besser als bei einer schwachen Überexpression (2+) mit einer Ansprechrage von 6% (Tab. 1). Diese Behand-

**Tab. 3.** Ergebnisse der randomisierten Studie H0648 beim metastasierten Mammakarzinom in Abhängigkeit von der *HER-2*-Überexpression

<i>HER-2</i> -Überexpression	Ansprechrate, %									
	Herceptin alleine <sup>a</sup>		Paclitaxel + Herceptin		Paclitaxel alleine		AC + Herceptin		AC alleine	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2+	2/50	4	5/24	21	3/19	16	14/35	40	18/42	43
3+	29/172	17	30/68	44	11/77	14	57/108	53	35/96	36

  

	Progressionsfreies Intervall (Median), Monate						
	Herceptin alleine <sup>a</sup>		Paclitaxel + Herceptin		Paclitaxel alleine	AC + Herceptin	AC alleine
	n	%	n	%	n	n	n
2+	k.A.		4,4		3,2	7,6	7,1
3+	k.A.		7,1		2,2	7,3	4,9

<sup>a</sup>Daten aus Cobleigh et al. [5].

lungsergebnisse müssen vor dem Hintergrund der äußerst ungünstigen prognostischen Ausgangssituation der Patientinnen gesehen werden. Bei 28% der Patientinnen war ein metastasenfreies Intervall von weniger als 12 Monaten vorausgegangen. 69% der Patientinnen waren chemotherapeutisch adjuvant vorbehandelt. In 32% der Fälle war in der metastasierten Situation bereits eine Chemotherapie verabreicht worden und in 68% zwei oder mehr Regimes. 9% der Patientinnen waren mit einer Hochdosis-Therapie vorbehandelt worden. Bemerkenswert ist, dass die Patientinnen in dieser Studie bezüglich aller Ergebnisparameter signifikant besser ansprachen als auf die zuletzt durchgeführte Chemotherapie im metastasierten Stadium. Diese Studie erbrachte den eindrucksvollen Beweis, dass die biologische Therapie mit einem Antikörper, der gegen ein Onkogen bzw. einen Wachstumsfaktor-Rezeptor auf der Zelloberfläche gerichtet ist, zu klinisch überzeugenden Ergebnissen führen kann.

Unerwartet war in dieser wie in anderen Herceptin-Studien die auftretende Kardiotoxizität. In der Studie von Cobleigh et al. [5] traten 10 kardiale Ereignisse auf (Inzidenz 4,7%), davon 9 bei anthrazyklinvorbehandelten Patientinnen. Eine ältere Patientin verstarb an einer ventrikulären Arrhythmie.

### Chemotherapie plus Herceptin

In der multinationalen randomisierten Phase-III-Studie H0648 [6, 7] wurde untersucht, welchen Effekt Herceptin besitzt, wenn es in der First-line-Therapie des metastasierten, *HER-2/neu*-überexprimierenden Mammakarzinoms zusätzlich zu einer Chemotherapie verabreicht wird. Insgesamt 469 Patientinnen erhielten entweder die Kombination Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC) 60/600 mg/m<sup>2</sup> mit oder ohne Herceptin bzw. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> mit oder ohne Herceptin. Patientinnen mit adjuvanter Anthrazyklinvorbehandlung wurden ausschließlich den beiden Paclitaxel-Armen zugeordnet. Die

Behandlung bestand aus jeweils 6 Zyklen alle 3 Wochen. Herceptin wurde mit 4 mg/kg als Initialdosis, danach jede Woche mit 2 mg/kg i.v. als Erhaltungsdosis verabreicht.

Die Ergebnisse dieser Studie führten schließlich zur Zulassung von Herceptin in den USA, denn sie zeigten, dass die Kombination von Chemotherapie und Herceptin das Überleben der Patientinnen signifikant verlängert. Die neueste Auswertung für die verschiedenen Therapiearme (Tab. 2) ergab eine Remissionsrate von 50% für die Kombination AC plus Herceptin, während im Kontrollkollektiv mit AC alleine eine Ansprechrate von 38% erreicht wurde ( $p = 0,10$ ). Das mediane progressionsfreie Intervall lag bei 7,6 versus 5,7 Monaten ( $p = 0,002$ ). Auch die 1-Jahres-Überlebensrate war im Kombinationsarm mit 83% signifikant höher als bei der Therapie mit AC alleine mit 73% ( $p = 0,04$ ). Bei den mit Paclitaxel behandelten Patientinnen erhöhte Herceptin die Ansprechrate von 15% auf 38% ( $p < 0,001$ ), verlängerte das progressionsfreie Intervall von 2,5 auf 6,7 Monate ( $p < 0,001$ ) und steigerte die 1-Jahres-Überlebensrate von 61% auf 73% ( $p = 0,08$ ).

Die Auswertung der Ergebnisse in Abhängigkeit von der *HER-2*-Expression lässt erkennen, dass im Wesentlichen nur die Patientinnen mit einer sehr starken Überexpression (3+) von der zusätzlichen Behandlung mit Herceptin profitieren (Tab. 3). In die Tabelle wurden zum Vergleich auch die Daten von Cobleigh et al. [5] mit der Herceptin-Monotherapie aufgenommen, die die gleiche Wirkungsdifferenzierung aufwiesen.

Bei der Bewertung der Herceptin-Behandlungsdaten sollte ein grundsätzliches Problem, nämlich die Zuverlässigkeit der Tests zur semiquantitativen Messung der *HER-2*-Expression in den Tumorgewebeschnitten, berücksichtigt werden. Das Ergebnis der gewöhnlich verwendeten Immunfluoreszenz-Tests wird mit Referenzstandards verglichen und entsprechend in Score-Werten von 0 bis 3+ ausgedrückt. Werte von 2+ und 3+ galten bislang für klinische Zwecke als positiv. Die Spezifität des von der Food and Drug Administration (FDA)

**Tab. 4.** Kardiotoxizität in den Herceptin-Studien (% der Patientinnen)

	Herceptin alleine (= 213)	Paclitaxel + Herceptin (= 91)	Paclitaxel alleine (= 95)	AC + Herceptin (= 143)	AC alleine (= 135)
Kardiotoxizität, alle Grade	7	11	1	28	7
Kardiotoxizität, WHO-Grad 3–4	5	4	1	19	3

**Tab. 5.** Design der internationalen Caelyx-Studie zur First-line-Therapie des metastasierten, *HER-2/neu*-positiven Mammakarzinoms

	Anzahl der Patienten	Caelyx	Paclitaxel	Herceptin
Phase II	30	30 mg/m <sup>2</sup>	175 mg/m <sup>2</sup> q3w × 6	2 mg/kg/Woche × 18 Wochen
Phase III	300			
Arm A		30 mg/m <sup>2</sup>	175 mg/m <sup>2</sup> q3w × 6	2 mg/kg/Woche × 18 Wochen
Arm B		–	175 mg/m <sup>2</sup> q3w × 6	2 mg/kg/Woche × 18 Wochen

zugelassenen HercepTests der Firma DAKO (Carpinteria, CA, USA) (die den Antikörper A0485 enthält) ist durch neuere Untersuchungen allerdings in Frage gestellt worden [8]. Möglicherweise ergibt dieser Test in einigen Fällen ein falsch-positives Ergebnis.

Sollte Herceptin demnächst in größerem Maßstab in Studien oder in der klinischen Praxis eingesetzt werden, so erscheint es in Zweifelsfällen, etwa bei einem Score von 2+ im Hercep-Test, sinnvoll zu sein, eine Bestätigung des Testergebnisses mit einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zu suchen.

### Kardiotoxizität von Herceptin

Der Entstehungsmechanismus der kardialen Toxizität ist bisher noch ungeklärt. Auch lässt sich noch nicht beurteilen, ob die Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin die Kardiotoxizität von Herceptin begünstigt, da in der Cobleigh-Studie [5] praktisch alle Patientinnen (94%) zuvor bereits Anthrazykline erhalten hatten. In jedem Fall empfiehlt sich unter einer Behandlung mit Herceptin eine regelmäßige Kontrolle der Herzfunktion mittels Echokardiographie oder MUGA-Scan. Slamon et al. [6] beschrieben 1998 in der Gruppe, die mit Herceptin in Kombination mit AC behandelt wurde, bei 28% der Patientinnen eine Kardiotoxizität (Grad 3–4 in 19% der Fälle) (Tab. 4). Bei zwei Drittel der Betroffenen entwickelte sich eine behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz. Die kardiale Symptomatik besserte sich zwar in 87% der Fälle, doch in 3% der Fälle wurde keine Besserung der Herzinsuffizienz beobachtet, und in 10% der Fälle war die Herzinsuffizienz sogar trotz Behandlung progredient. Unter der Monotherapie mit Herceptin kam es bei 7% der Patienten zu einer kardialen Toxizität, die in 5% Grad 3–4 erreichte. In Kombination mit Paclitaxel war die Inzidenz etwa gleich hoch.

Diese Daten lassen es fragwürdig erscheinen, Patientinnen in der palliativen Situation die Kombination von AC und Herceptin anzubieten. Entsprechend sprach sich auch die FDA in ihrer Zulassung von Herceptin für die Kombination mit Paclitaxel aus.

### Neue Kombinationen mit Herceptin

Aufgrund der erheblichen Kardiotoxizität der Herceptin-Doxorubicin-Kombination setzt die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in ihrer neuesten Studie zur First-line-Therapie des metastasierten, *HER-2/neu*-positiven Mammakarzinoms Herceptin in Kombination mit Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) ein. Es werden 6 Zyklen EC in 3-wöchigen Intervallen verabreicht, wobei Epirubicin in der ersten Phase der Studie in einer Dosierung von 60 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt wird. Die Patientinnen dürfen nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt sein und werden engmaschig kardiologisch überwacht. In einer geplanten zweiten Studienphase wird die Epirubicin-Dosis dann nach Möglichkeit auf 90 mg/m<sup>2</sup> erhöht. In einer geplanten, großangelegten Studie, an der sich international verschiedene Zentren beteiligen, werden in einem weiteren innovativen Therapieansatz das Taxan Paclitaxel und die liposomale Formulierung von Doxorubicin (Caelyx®) als Kombinationspartner von Herceptin eingesetzt (Tab. 5). Caelyx zeichnete sich in Phase-I/II-Studien durch eine ähnliche Wirksamkeit wie Doxorubicin aus. Ein wesentlicher Vorteil liegt in der praktisch fehlenden Kardiotoxizität, so dass sich die Kombination mit Herceptin geradezu anbietet. In der Studie werden Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und Überexpression von *HER-2/neu* in der First-line-Therapie behandelt. Eine adjuvante Anthrazyklinvorbehandlung wird vom Protokoll ausgeschlossen. Im Phase-II-Abschnitt dieser Studie erhalten zunächst 30 Patientinnen 6

Chemotherapiezyklen Caelyx/Paclitaxel alle 3 Wochen zusammen mit wöchentlichen Dosen von Herceptin. Besonderes Augenmerk gilt in dieser Pilotstudie der Kardiotoxizität. In der anschließend geplanten randomisierten Phase-III-Studie mit zwei parallelen Studienarmen wird Caelyx/Paclitaxel/Herceptin mit Paclitaxel/Herceptin ohne Caelyx verglichen werden.

Die Kombination eines Taxans mit Herceptin erwies sich bisher als eine äußerst wirksame Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Auf dem ASCO-Meeting 1999 berichteten Fornier et al. [9] für 42 Patientinnen, die mit Paclitaxel und Herceptin behandelt wurden, eine Ansprechrates von 71%. Paclitaxel wurde wöchentlich in Dosen von 90 mg/m<sup>2</sup> (3 Blöcke zu 8 Wochen, dazwischen 2 Wochen Therapiepause), Herceptin ebenfalls wöchentlich bis zur Progression verabreicht. Eine ähnliche Studie wurde im September 1999 von der AGO eingeleitet. Dabei wird Docetaxel in der First-line-Therapie bei adjuvant anthrazyklinvorbehandelten Patientinnen mit Herceptin kombiniert. Docetaxel wird entweder auch wöchentlich (35 mg/m<sup>2</sup>/Woche in 3 Blocks zu 6 Wochen) oder in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen insgesamt 6–8-mal verabreicht, jeweils mit Herceptin bis zur Progression. Da Anthrazykline zunehmend Eingang in die adjuvante

Therapie finden, wird man in Zukunft vermehrt auf solche wirksamen und nichtkardiotoxischen Kombinationen angewiesen sein.

## Fazit und Zukunftsperspektiven

Nach den bisherigen Erfahrungen sind Herceptin und Anthrazykline in der palliativen Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei nachgewiesener Überexpression des Onkogens *c-erbB-2* (*HER-2/neu*) eine effektive Therapie. Die Kardiotoxizität ist dabei aber eine ernst zu nehmende Nebenwirkung, die eine strenge Indikationsstellung und eine engmaschige Kontrolle der Herzfunktion erfordert. Anstelle von Doxorubicin kann auf das weniger kardiotoxische Epirubicin zurückgegriffen werden, aber auch Caelyx, die liposomal verkapselte Formulierung von Doxorubicin, bietet infolge ihrer praktisch fehlenden Kardiotoxizität eine sehr interessante Perspektive für die Kombinationstherapie mit Herceptin. Entsprechende Studien sind angelaufen. Sollte sich die Wirksamkeit bestätigen lassen, ist der Einsatz dieser neuen Therapien auch in der neoadjuvanten Situation beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom sinnvoll.

## Literatur

- 1 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the *HER-2/neu* oncogene. *Science* 1987;235:177–182.
- 2 Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, Weber BL, Baselga JM, Tripathy D, Baly D, Baughman SA, Twaddell T, Glaspy JA, Slamon DJ: Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with *HER2/neu*-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:2659–2671.
- 3 Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, Sklarin NT, Seidman AD, Hudis CA, Moore J, Rosen PP, Twaddell T, Henderson IC, Norton L: Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with *HER2/neu*-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:737–744.
- 4 Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, Sklarin NT, Seidman AD, Hudis CA, Moore J, Rosen PP, Twaddell T, Henderson IC, Norton L: Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with *HER2/neu*-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:737–744.
- 5 Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon DJ: Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have *HER2*-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639–2648.
- 6 Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Baselga J, Norton L: Addition of herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first-line chemotherapy for *HER2* overexpressing metastatic breast cancer (*HER2*+/*MBC*) markedly increases anticancer activity: A randomized, multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:377(abstrakt).
- 7 Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B, Wolter J, Fleming T, Eiermann W, Baselga J, Mendelsohn J, Bajamonde A, Ash M, Shak S: Overall survival (OS) advantage to simultaneous chemotherapy (CRx) plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin (H) in *HER2*-overexpressing (*HER2*+) metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:483(abstrakt).
- 8 Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ: Specificity of HercepTest in determining *HER-2/neu* status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-Approved scoring system. *J Clin Oncol* 1999;17:1983–1987.
- 9 Fornier M, Seidman AD, Esteva FJ, Theodoulou M, Moynahan M, Currie V, Moasser M, Sklarin N, Gilewski T, Surbone A, Denton C, Bacotti D, Willey J, Bach A, Reuter V, Hortobagyi G, Norton L, Hudis C: Weekly (W) herceptin (H) + 1 hour taxol (T): Phase II study in *HER2* overexpressing (*H2*+) and non-overexpressing (*H2*-) metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:482(abstrakt).