

# HER2 Pozitif Metastatik Meme Kanserlerinde Trastuzumab İçeren Kemoterapi İle Progresyon Sonrasında Tedavi Seçenekleri

Yüksel Küçükzeybek\*, Betül Bolat Küçükzeybek\*\*, Cengiz Demir\*

## Özet

HER2 pozitif metastatik meme kanserinde trastuzumab içeren kemoterapi sonrasında progresyon geliştiğinde ikinci basamak trastuzumab ile devam edilmesi düşünülebilir. Fakat trastuzumaba karşı direnç gelişmiş olabileceği düşünüldüğünde ve yapılan prospektif çalışma sonuçları değerlendirildiğinde lapatinib kullanılabileceği de akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** HER2 pozitif metastatik meme kanseri, trastuzumab, lapatinib, ikinci basamak tedavi

HER2 insan epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesi üyesidir. Tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran reseptörüdür. Normalde hücre büyümesinde ve çoğalmasında rol alır. HER2 gen amplifikasyonuna bağlı, HER2 aşırı ekspresyonu meydana gelir. Bunun sonucunda hücrelerin malign transformasyonu meydana gelebilir. HER2 aşırı ekspresyonu meme kanseri tanılı olguların % 30 unda saptanır (1-5). HER2 aşırı ekspresyonu genellikle daha agresif tümör fenotipi, daha kötü prognoz, daha kısa sürede relaps ile ilişkilidir. (1,6,7). Trastuzumab(T) HER2 reseptörünün hücre yüzeyindeki epitopuna karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. HER2 reseptörüne spesifik ligand yoktur. Ligand bağlanması sonrasında tirozin kinaz aktivitesine sahip Her2reseptörü aktivitesi ile hücre içi sinyal yolları aktive olarak hücre çoğalması meydana gelir. T'ın etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Antikor bağımlı hücrel sitotoksositeye, HER2 down regülasyonuna, hücre içine alınıp proteolitik yıkıma uğramasına, fosfoinositol 3 kinaz aktivasyonunun engellenmesine, angiogenez inhibisyonuna, hücre siklusu G1 fazında durmasına neden olduğu düşünülmektedir. HER2 reseptörü aşırı ekspresyonu immunhistokimyasal teknik ya da

fluorescence in situ hybridizafion (FISH) tekniği ile gösterilebilmektedir. İmmun histokimyasal boyama yöntemi ile HER2 proteini (+++) saptanması ya da FISH tekniği ile HER2 gen amplifikasyonu saptanan hastalarda trastuzumab tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir (13,14). T'ın metastatik meme kanseri(MMK) tanılı hastalarda birinci basamakta kullanımının gösterildiği çalışmada, paklitaksel ile kombine veya antrasiklin ve siklofosfamid ile kombine olarak kullanıldığında T kullanan grup kullanmayan ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı tüm sağkalım farkı elde edilmiştir (15).

Tek ajan T'ın MMK tanılı hastalarda birinci basamakta kullanıldığı çalışmada %35 yanıt oranı elde edilmiştir. Aynı çalışma ile 21 günde bir uygulama ile haftada bir uygulama karşılaştırılmış ve yanıt oranları ve sağkalımlarda anlamlı fark saptanamamıştır (16) .

## Adjuvan Tedavi

MMK tanılı hastalarda T tedavisinin etkinliği gösterildikten sonra adjuvan kullanımına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda T'ı adjuvan olarak bir yıl kullanan grupta kullanmayanlara göre hastaliksiz sağkalım ve tüm sağkalım farkı elde edilmiştir (17-19). Daha az sayıda hastanın dahil edildiği diğer adjuvan T kullanılan çalışmada 9 haftalık T kullanımı sonrasında kullanmayan gruba göre hastaliksiz sağkalım farkı elde edilmiştir (20).

\* Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

\*\* Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü

**Yazışma Adresi:** Dr Yüksel Küçükzeybek

Van Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji-Onkoloji Kliniği  
65100 Van-Türkiye

E-mail: yuksel.kucukzeybek@ege.edu.tr

## Trastuzumab Sonrası İkinci Basamak Tedavi Seçenekleri

MMK tanılı hastalarda T kullanılırken hastalık progresyonu meydana geldiğinde T tedavisinin devam edip edilmeyeceğine karar vermek önemli bir klinik problemdir. T uygulanırken progrese olan MMK tanılı hastalarda T içeren kemoterapi ile devam edilmesini destekleyecek az sayıda randomize çalışma bulunmaktadır. Daha çok retrospektif değerlendirme yapan çalışmalar bulunmaktadır. T kullanırken progresyon gelişen MMK tanılı hastalarda T kullanımının değerlendirildiği güvenlik çalışmasında T ve kemoterapi kombinasyonu ile progresyon saptanan 93 hastaya T tek ajan ya da paklitaksel, vinorelbin, dosetaksel, sisplatin ile kombine olarak uygulanmıştır. %11 objektif yanıt, % 11 stabil yanıt elde edilmiştir. Aynı çalışmada T içeren kemoterapi sonrasında progresyon geliştiğinde T'nin tek ajan olarak kullanıldığı 22 hastanın ikisinde objektif yanıt elde edilmiştir. Elde edilen yanıt oranının paklitaksel, vinorelbin ve dosetaksel ile T kombinasyonu kullanıldığında elde edilen yanıt oranına benzer olduğu belirtilmiştir. Yanıt süresi 6,7 ay olarak saptanmıştır. T kombinasyonları ile ya da trastuzumab tek ajan kullanıldığında elde edilen yanıt oranları historik kontrollere göre değerlendirildiğinde T içermeyen kemoterapi rejimleri ile elde edilen yanıt oranlarına benzer olarak saptanmıştır. Fakat HER2 pozitif MK agresif davranışı göz önüne alındığında elde edilen yanıt oranlarının göz ardı edilemeyeceği düşünülebilir (21). Fountzilaz ve arkadaşlarının yaptıkları 80 MMK tanılı hastanın değerlendirildiği retrospektif çalışmada, hastalara T içeren kemoterapi ile progresyon saptandıktan sonra, T içeren kemoterapi ile devam edilmiştir. Otuz iki hastada objektif yanıt elde edilmiştir. Yanıt elde edilen hastaların çoğunluğunun progresyon sonrasında T içeren kemoterapi alan hastalardan oluştuğu saptanmıştır (22). Stemmler ve arkadaşlarının yaptıkları diğer çalışmada 136 MMK tanılı hasta değerlendirilmiştir. Altmış altı hastaya ilk basamakta, 47 hastaya ikinci basamakta T uygulanmıştır. T ile hastalık progresyonu gelişen 23 hastaya progresyon sonrasında T uygulanmıştır. Yalnızca bir basamak T uygulanan hastalar ile iki basamak T alan hastaların median sağkalımları 38,5 ay ve 62,4 ay olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir. HER2 ekspresyonu olan MMK tanılı 105 hastanın değerlendirildiği çalışmada hastalara T içeren kemoterapi sonrasında T tek ajan ya da kemoterapötik ajan ile kombine olarak

uygulanmıştır. Birinci basamak T içeren kemoterapi sonrasında progresyon saptanan hastalarda ikinci basamakta da T uygulandığında yanıt elde edildiği saptanmıştır. Birinci basamak T ve kemoterapi kombinasyonu alan hastalarda objektif yanıt oranı %39 saptanırken, progresyon saptanarak T ile kombine kemoterapi uygulanan hastalarda objektif yanıt oranı % 36 saptanmıştır. (23). Metro ve arkadaşlarının 2007 ASCO' da sundukları çalışmaya 59 MMK tanılı hasta dahil edilmiştir. Birinci basamak T içeren kemoterapi sonrasında progresyon saptanan 37 hastaya T içeren kemoterapi rejimi ile devam edilmiştir. Progresyon saptanan 16 hastaya 3. basamakta, progresyon saptanan 9 hastaya 4. basamakta T içeren kemoterapi uygulanmıştır. Birinci basamakta trastuzumab uygulanan hastalarda %60 objektif yanıt, ikinci basamak trastuzumab uygulanan hastalarda %29 objektif yanıt elde edilmiştir. Üçüncü ve dördüncü basamakta trastuzumab uygulanan hastalarda objektif yanıt elde edilmemiştir. Progresyonsuz sağkalım süreleri sırasıyla T içeren hatlar için 9,5 ay, 6,7 ay, 4 ay, 4,7 ay olarak saptanmıştır. Sadece bir basamak T içeren kemoterapi uygulanan 22 hastanın ve en az 2 hat T içeren kemoterapi uygulanan 37 hastanın tüm sağkalımları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır (28 ay, 38 ay, p=0,85) (24). Extra ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif değerlendirmeye MMK tanılı 177 hasta dahil edilmiştir. Birinci basamak T içeren kemoterapi sonrasında progresyon gelişen 107 hastaya T içeren ikinci basamak kemoterapi uygulanmıştır. Geridekalan 70 hastaya T içermeyen kemoterapi uygulanmıştır. İki basamak T uygulanan grupta progresyona kadar geçen süre 10,2 ay saptanırken, tüm sağkalım süresine ulaşamadığı belirtilmiştir. Bir basamak T alan grupta progresyona kadar geçen süre 7,1 ay, tüm sağkalım 16,8 ay olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki tüm sağkalım farkı istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). İki basamak T kullanan hastaların 2 yıllık tüm sağkalımı %73,7, bir basamak T kullanan hastaların 2 yıllık tüm sağkalımı %24,7 olarak hesaplanmıştır (25). Fabi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, MMK tanılı hastalara T içeren kemoterapi ile progresyon sonrasında T içeren kemoterapi kombinasyonu ile devam edilmiştir. Birinci basamak tedavi alanlarda tüm yanıt oranı %59,3, progresyon sonrası ikinci basamak tedavi alanlarda %27 saptanmıştır. Elde edilen klinik fayda oranları sırasıyla birinci ve ikinci basamak tedaviler için %77,6 ve %52,6 saptanmıştır (26). Minckwitz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, T içeren kemoterapi sonrasında progrese olan

lokal ileri ya da MMK tanılı hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba kapesitabin(K) tek ajan uygulanırken ikinci gruba T ve K kombine olarak uygulanmıştır. İki grup arasında gözlenen toksisitelerde fark saptanmamıştır. Tüm yanıt oranı ikinci basamakta T kullanan grupta %97,4, trastuzumab kullanan grupta % 91,9 saptanmış, iki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0115). İkinci basamakta T kullanan grupta medyan progresyonsuz sağkalım 8,2 ay saptanırken, T kullanan grupta 5,6 ay saptanmış, aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0338). Median tüm sağkalım ikinci basamakta T kullanan grupta 25,5 ay saptanırken, T kullanan grupta 20,4 ay saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,2570) (27).

Pertuzumab HER2 reseptörü ekstrasellüler bölümüne bağlanan, reseptör dimerizasyonunu, ligand bağlanması sonucu ortaya çıkan sinyal iletimini ve diğer EGFR ailesi ile HER2 nin heterodimerizasyonunu engelleyen monoklonal antikordur (28). Gelmon ve arkadaşlarının yaptıkları ve ilk sonuçlarının ASCO 2008 de açıklandığı çalışmada T içeren kemoterapi sonrasında progresyon saptanan MMK tanılı hastalara T ve pertuzumab kombinasyonu uygulanmıştır. Tüm yanıt oranı %24,2, klinik yanıt oranı %50 olarak saptanmıştır (29).

Tanespimisin, ısı şok proteini 90 inhibitörüdür. Modi ve arkadaşlarının yaptıkları T içeren kemoterapi sonrası progresyon gelişen MMK tanılı hastalara tanespimisin ve T kombinasyonu uygulanan çalışmanın sonuçları ASCO 2008 de açıklanmıştır. Çalışmaya dahil edilen ve yanıt için değerlendirmeye uygun olan 21 hastadan beşinde parsiyel yanıt elde edildiği açıklanmıştır (30).

Everolimus hücre içi sinyal iletiminde yol alan bir serin treonin kinaz olan mTOR inhibitörüdür. Everolimusun T içeren kemoterapi sonrasında değerlendirildiği çalışmalar San Antonio Meme Kanseri (SAMK) sempozyumunda sunulmuştur. İlk çalışmada progresyon sonrası hastalara everolimus, T ve paklitaksel kombinasyonu uygulanmıştır. Hastalar daha önceden ortalama 6 basamak kemoterapi almışlardı. Hastaların %41'inde parsiyel yanıt elde edildiği, %52,9'unda stabil yanıt elde edildiği açıklanmıştır (31). İkinci çalışmada T içeren kemoterapi sonrası progresyon gelişen hastalara everolimus, T, vinorelbine kombinasyonu uygulanmıştır. Hastaların %3,5'inde tam yanıt, %7'sinde parsiyel yanıt elde edilirken %53,5 hastada stabil yanıt elde edilmiştir (32).

Diğer taraftan moleküler gelişmeler, HER2 pozitif MMK tanılı hastalarda T içeren tedavi ile progresyon sonrasında yeni tedavi alternatiflerini ortaya çıkarmaktadır. Lapatinib(L), EGFR-1 ve HER2 reseptörlerinin hücre içi sinyal iletimini engelleyen küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörüdür. Daha önce tedavi almamış HER2 pozitif MMK tanılı hastalarda ve daha önce T içeren ya da T içermeyen kemoterapi uygulanmış HER2 pozitif MMK tanılı hastalarda tek ajan L' in uygulandığı faz2 çalışmalar yapılmıştır (33-35). Sonrasında K ile L kombinasyonunun uygulandığı faz 2 çalışma yayınlanmıştır (36). Cameron ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya, antrasiklin, taksan ve T içeren tedavi sonrasında progresyon saptanan MMK tanılı hastalar dahil edilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılarak, birinci gruba K tek ajan olarak, ikinci gruba L ve K kombinasyonu uygulanmıştır. L kullanan grupta medyan progresyonsuz sağkalım 6,3 ay, tek ajan K kullanan grupta 4,3 ay saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Tüm yanıt oranı kombinasyon tedavisi alan grupta %24 saptanırken diğer grupta % 14 saptanmıştır (p=0,017) (37). O'Shaughnessy ve arkadaşlarının yaptıkları ve 2008 ASCO'da sunulan çalışmada T içeren kemoterapi sonrası progrese olan metastatik meme kanseri tanılı hastalar iki gruba ayrılarak, bir gruba L tek ajan ikinci gruba L ve T kombinasyonu uygulanmıştır. Tek ajan L alan hastalarda progresyon geliştiğinde, kombinasyon tedavisi ile devam edilmiştir. Kombinasyon tedavisi alan grupta medyan progresyona kadar geçen süre 12 haftaya karşılık tek ajan L alan grupta 8,1 hafta olarak hesaplanmış ve istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,008). Tüm yanıt oranı ve medyan tüm sağkalım verileri iki grup arasında anlamlı farklı bulunmamıştır (38).

Neratinib küçük molekül ağırlıklı geridonüşümsüz olarak EGFR1 ve HER2 reseptör inhibisyonu yapan tirozin kinaz inhibitörüdür. Burstein ve arkadaşlarının yaptıkları ve SAMK sempozyumunda sunulan çalışmada MMK tanılı hastalar daha önceden T içeren kemoterapi kullanıp kullanılmalarına göre iki gruba ayrılmıştır. İlk grupta T içeren kemoterapi sonrası progresyon gelişen hastalar değerlendirilmiştir. Hastalara tek ajan neratinib uygulanmıştır. T kullanarak progresyon saptanan hasta grubunda objektif yanıt oranı %26 saptanırken, ortalama progresyonsuz sağkalım 23 hafta olarak hesaplanmıştır (39).

Sonuç olarak prelinik çalışmalarda T' in sitotoksik etkiden çok sitostatik etki gösterdiği gösterilmiştir. Bu teoriye dayanarak T' in kesilmesi sonrasında sitostatik etkinin ortadan

kalkacağı ve tümör hücresi çoğalmasına neden olacağı düşünülebilir. T' in yukarıda bahsedilen etki mekanizmaları, T' in diğer ajanlarla kombinasyonunda ortaya çıkan additif ya da sinerjik etkilerin gözlemlendiği çalışmalar, ikinci basamakta da T' in uygulandığı çalışmalar değerlendirildiğinde T içeren kemoterapi ile progresyon sonrasında T içeren tedavi rejimi ile devam edilmesi düşünülebilir (8-12,40,41). Diğer taraftan kullanılan T' a karşı direnç gelişimini açıklayacak birçok mekanizma öne sürülmüştür. Kullanılan T' a karşı direnç gelişmiş olabileceği akılda tutulmalı, T içeren tedavi sonrasında progresyon geliştiğinde özellikle L ve K kombinasyonu değerlendirilmelidir. T ile progresyon sonrasında tedavi seçenekleri günümüzde tam olarak netlik kazanmamıştır. Karar vermemize yardımcı olacak bu konuda geniş ölçekli randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Treatment Options In HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer After Progression With Chemotherapy Including Transtuzumab

#### Abstract

*When progression comes out after the treatment including transtuzumab in HER2 positive breast cancer, still keeping transtuzumab for the second-line treatment may be thought. However, when the possibility of transtuzumab resistance is considered and results of the prospective studies are assessed, the availability of lapatinib should be kept in mind.*

**Key words:** HER2-positive metastatic breast cancer, trastuzumab, lapatinib, second-line treatment

#### Kaynaklar

- 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
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244:707-712
- Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004; 5:63-69
- Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ, Linette GP, Stec J, Symmans WF, et al. Targeted therapy in breast cancer: The HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3:379-398
- Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Mathieu MC, Trillet-Lenoir V, Khayat D, Marty M. Incidence and implications of HER2 and hormonal receptor overexpression in newly diagnosed metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; s23:s69.
- Menard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology* 2001; 61(suppl 2): 67-72.
- Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15:2894-2904
- Gennari R, Menard S, Fagnoni F, Ponchio L, Scelsi M, Tagliabue E, et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5650-5655
- Valabrega G, Montemurro F, Sarotto I, Petrelli A, Rubini P, Tacchetti C, et al. TGFalpha expression impairs trastuzumab-induced HER2 downregulation. *Oncogene* 2005; 24:3002-3010
- Delord JP, Allal C, Canal M, Mery E, Rochaix P, Hennebelle I, et al. Selective inhibition of HER2 inhibits AKT signal transduction and prolongs disease-free survival in a micrometastasis model of ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16:1889-1897
- Izumi Y, Xu L, Di Tomaso E, Fukumura D, Jain RK. Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature* 2002; 416:279-280
- Lane HA, Motoyama AB, Beuvink I, Hynes NE. Modulation of p27/Cdk2 complex formation through 4D5-mediated inhibition of HER2 receptor signaling. *Ann Oncol* 2001; 12(Suppl 1):s21-s22
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. 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(9):2639-2648
- Mass RD, Press MF, Anderson S, Cobleigh MA, Vogel CL, Dybdal N, et al. Evaluation of Clinical Outcomes According to HER2

- Detection by Fluorescence In Situ Hybridization in Women with Metastatic Breast Cancer Treated with Trastuzumab. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(3):240-246
15. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton B, Bajamonde A, 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
  16. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:719-726
  17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673-84
  18. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J, Davidson NE, Geyer CE, 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 (abstract). *J Clin Oncol* 2007; s25:s26
  19. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer: First planned interim efficacy analysis. Data presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8, 2005.
  20. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354(8):809-820.
  21. Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M, Mortimer JE, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004; 22(6):1063-1070.
  22. Fountzilas G, Razis E, Tsavdaridis D, Karina M, Labropoulos S, Christodoulou C, et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(2):120-125.
  23. Gelmon KA, Mackey J, Verma S, Getrler SZ, Bangemann N, Klimo P, et al. Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(1): 52-8;discussion 59-62.
  24. Metro G, Mottolese S, Di Cosimo S, Papaldo P, Ferretti G, Carlini P, et al. Activity of trastuzumab (t) beyond disease progression in HER2 over-expressing metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2007; 25(18S):1066
  25. Extra J-M, Antoine E-C, Vincent-Salomon, Bergougnoux L, Campana F, Namer M. Favourable effect of continued trastuzumab treatment in metastatic breast cancer patients: results from the French Hermine cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(suppl 1): S102, abstract
  26. Fabi A, Metro G, Ferretti G, Giannarelli D, Di Cosimo S, Papaldo P, et al. Do HER-2 positive metastatic breast cancer patients benefit from the use of trastuzumab beyond disease progression? A mono-institutional experience and systematic review of observational studies. *Breast* 2008; 17:499-505
  27. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jong FE, 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
  28. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*. 2004; 5(4): 317-328.
  29. Gelmon KA, Fumoleau P, Verma S, Wardly AM, Conte PF, Miles D, et al. Results of a phase II trial of trastuzumab (H) and pertuzumab (P) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who had progressed during trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26(May 20 suppl):abstr 1026.
  30. Modi S, Sugarman S, Stopeck A, et al. Phase II trial of the Hsp90 inhibitor tanespimycin (Tan) + trastuzumab (T) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol*. 2008; 26(May 20 Suppl): abstr 1027.
  31. O'Regan R, Andre F, Campone M, Naughton M, Mantus C, Pylvaenäinen I, et al. RAD001 (everolimus) in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer with prior resistance to trastuzumab: a multicenter phase I clinical trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008:abstr 3119.
  32. Fasolo A, Gianni L, Rorive A, Bergh J, Dieras V, Cardoso F, et al. Multicenter phase I clinical trial of daily and weekly RAD001 (everolimus) in combination with vinorelbine and trastuzumab in patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer with

- prior resistance to trastuzumab. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2008:abstr 406
33. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2008; 19(6):1068-1074.
  34. Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E, Schwartzberg LS, Arbushites MC, Maltzman JD, et al. Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens. *Ann Oncol.* 2009; 20:1026-1031.
  35. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang S, Aziz Z, Nag S, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 2999-3005.
  36. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu G, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(26): 2733-2743.
  37. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu G, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 112(3):533-543.
  38. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, Storniolo AM, Sledge G, Baselga J, 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* 26:2008, 20 (suppl); 1015(abstract).
  39. Burstein HJ, Sun Y, Tan AR, Dirix L, Vermette JJ, Powell C, et al. Neratinib (HKI-272), an irreversible pan erbB receptor tyrosine kinase inhibitor: phase 2 results in patients with advanced HER2+ breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2008: abstr 37.
  40. Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS, Maneval DA, Slamon DJ. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998; 17: 2235-2249
  41. Pegram MD, Konecny GE, O'Callaghan C, Beryt M, Pietras R, Slamon DJ. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(10):739-749.