

# 乳癌と分子標的薬

土井原博義

岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

キーワード：乳癌，分子標的薬，抗 HER2療法，mTOR 阻害剤，抗 VEGF 抗体

## Breast cancer and molecular targeted drugs

Hiroyoshi Doihara

Department of Breast and Endocrine Surgery, Okayama University Hospital

# 特集

分子標的治療

### 緒言

乳癌は現在本邦では年間約57,000人の女性が罹患し（女性14人に1人）、12,000人が死亡すると報告されており、罹患率は1990年代前半より女性の癌罹患率で第1位、死亡率は第5位でいずれも年々増加している疾患である（<http://ganjoho.jp/public/index.html> 2013年9月閲覧）。その治療法には手術療法、薬物療法、放射線療法などがあるが、単一の治療が施行されることは少なく、2つあるいはすべてを組み合わせた集学的治療が中心である。特に薬物療法の進歩は目覚ましく、近年内分泌療法、化学療法、分子標的治療などにおいて新規薬剤の承認や作用機序の異なる薬剤の併用療法など多数の臨床試験結果が報告されている。

今回、乳癌における分子標的薬剤に主眼を置いて現在使用可能な薬剤の開発経過や臨床試験結果とともに将来認可される可能性のある薬剤についても現況を報告する。

### 乳癌における腫瘍バイオロジーに基づいた治療

以前の乳癌に対する術前術後の補助療法は、主に患者自身の状況や腫瘍の病理学的因子が重要視されていた。すなわち、年齢、閉経状況、腫瘍径、リンパ節転移の有無、組織型、脈管侵襲の有無、遠隔転移の有無、遠隔転移臓器などによって使用薬剤、レジメンが決定されていた。しかし2009年、早期乳癌に対する世界的な補助療法の標準治療を決定する St.Gallen 国際乳癌カンファレンスにおいて病理学的因子を重視するので

はなく、腫瘍のバイオロジー（生物学的性状）に基づいた治療を行うということが決定された<sup>1)</sup>。すなわち、estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) の発現の有無によって治療法や治療薬剤が決められるようになった。さらに2011年の St.Gallen 国際乳癌カンファレンスでは腫瘍の増殖能をみる Ki-67が生物学的性状をみる因子の1つに追加された<sup>2)</sup>。表1に分類と治療法を示すが、基本的にホルモンレセプター (ER または PgR) が陽性であれば内分泌療法、HER2陽性であれば抗 HER2療法は必須でホルモンレセプター陰性あるいは Ki-67高値であれば化学療法を追加するというものである。今回は分子標的薬に主眼を置いて抗 HER2薬（トラスツズマブ、ラパチニブ、ペルツズマブ、T-DM1, neratinib）、抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体薬であるベバシズマブ、mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤であるエベロリムス、poly ADP-ribose polymerase (PARP) 阻害剤について概説する。

### 抗 HER2療法

HER2遺伝子がコードする HER2蛋白は細胞膜に局在する受容体でチロシンキナーゼ活性を有し、上皮細胞の増殖と分化に関わっている。乳癌の20~25%で HER2の遺伝子増幅あるいは蛋白の過剰発現が認められており、陽性患者は予後不良である。

#### 1. HER2の判定法

HER2蛋白の過剰発現には immunohistochemistry (IHC) 法、ELISA 法、ウエスタンブロット法などがあり、遺伝子増幅の測定には fluorescence in situ hybridization (FISH) 法、chromogenic in situ hybridization (CISH) 法、silver-enhanced in situ

平成25年9月受理  
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
電話：086-235-7265 FAX：086-235-7269  
E-mail：hdoihara@md.okayama-u.ac.jp

表1 生物学的性状による分類 (intrinsic subtype) と乳癌薬物療法

Type	ER	PgR	HER2	Ki-67	治療
ルミナルA	+	+	-	low	内分泌療法
ルミナルB (HER2 negative)	+	+	-	high	内分泌療法+抗がん剤
ルミナルB (HER2 positive)	+	+	+	any	内分泌療法+抗がん剤+抗HER2療法
HER2 タイプ	-	-	+	any	抗がん剤+抗HER2療法
トリプルネガティブ ≡ basal like	-	-	-	any	抗がん剤

ER : estrogen receptor, 1%以上が陽性, PgR : progesterone receptor, 20%以上が陽性  
 HER2 : Human epidermal growth factor receptor-2, 30%以上が陽性  
 Ki-67 : 15%以上が陽性 (施設による)

hybridization (SISH) 法, ductal color in situ hybridization (DISH) 法がある. 一般的には針生検ないし手術摘出標本の原発巣または転移巣から IHC 法と FISH 法が用いられる. ASCO/CAP のガイドライン<sup>3)</sup>による HER2 の判定方法は IHC 法では 0/1 + (陰性), 2 + (equivocal), 3 + (陽性: 強い完全な細胞膜が30%以上の癌細胞に観察される) の4段階で判定し, 2 + においては FISH 法を行い, 遺伝子増幅をみる. FISH 法は HER2 遺伝子コピー数/CEP17 コピー数の比 > 2.2, または HER2 遺伝子コピー数の平均値が核1個当たり > 6 としている. IHC3+ および FISH2.2倍以上を HER2 陽性とし, 抗 HER2 療法の適応としている.

## 2. トラスツズマブ

トラスツズマブは米国ジェネンテック社が開発した HER2 の細胞外領域に選択的に結合するヒト化モノクローナル抗体である. その作用機序は①免疫システムの活性化, すなわち腫瘍細胞表面の HER2 受容体に特異的に結合し, 抗体依存性細胞障害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC) を発揮する, ② HER2 シグナルの伝達抑制, チロシンキナーゼ活性を抑制することによる腫瘍増殖抑制やアポトーシス誘導が考えられている. 1992年より HER2 蛋白過剰産生のある転移乳癌を対象に米国で臨床試験が開始され, 1998年米国食品医薬局 (FDA) に承認された. 本邦では1996年第 I 相試験が開始され, 2001年転移乳癌の治療薬として承認され, さらに原発性乳癌に対する術後補助療法のグローバルスタディを経て2008年に術後補助化学療法についても適応追加が承認された. 海外で施行された第 III 相 pivotal study (H0648試験)

は<sup>4)</sup>HER2陽性転移乳癌に対して1st line でトラスツズマブ+化学療法の併用と化学療法単独を比較した試験である. 主要評価項目は無増悪期間, 安全性, 副次評価項目は奏効率, 奏効期間, 治療成功期間, 全生存期間でトラスツズマブ+化学療法の無増悪生存期間中央値は7.4ヵ月, 化学療法単独群4.6ヵ月で併用群の方が有意に長く ( $P < 0.001$ ), また全生存期間中央値では併用群25.1ヵ月, 単独群20.3ヵ月で同様に併用群の方が有意に良好であった ( $P < 0.046$ ) (図1). 国内第 I 相試験では主要評価項目が安全性, 最大耐量, 副次評価項目が抗腫瘍効果, 薬物動態で18例について行われたが, 奏効率は11.1%, 安全性は Grade 3 で発熱1例, 消化器疾患1例, 骨痛1例という結果で特に大きな問題はみられなかった<sup>5)</sup>. 術後補助療法としては HERA, NSABP B-31, N9831, BCIRG 006試験などがあり, その中で代表的なのが HERA 試験でこれは HER2陽性早期乳癌に対して標準的な補助化学療法を施行後, 観察群, トラスツズマブ1年投与群, 2年投与群の3群に割り付けした第 III 相国際共同試験である (図2). 主要評価項目である無病生存率において3年経過観察にて1年投与群80.6%, 観察群74.3%で有意に1年投与群の方が良好であった ( $P < 0.0001$ ) (図3). さらに生存率においてもそれぞれ92.4%, 89.7%と1年投与群の方が良好であった ( $P = 0.0115$ )<sup>6)</sup>. 上記4試験の比較解析結果を示すが, 無病生存率においていずれもトラスツズマブ群で有意に良好であった (図4)<sup>7)</sup>. なお2013年 Goldhirsch ら<sup>8)</sup>の報告では1年投与群と2年投与群において生存率に差は無く, 2年投与群に心不全が多い傾向にあった. また短期投与の有効性, 安全

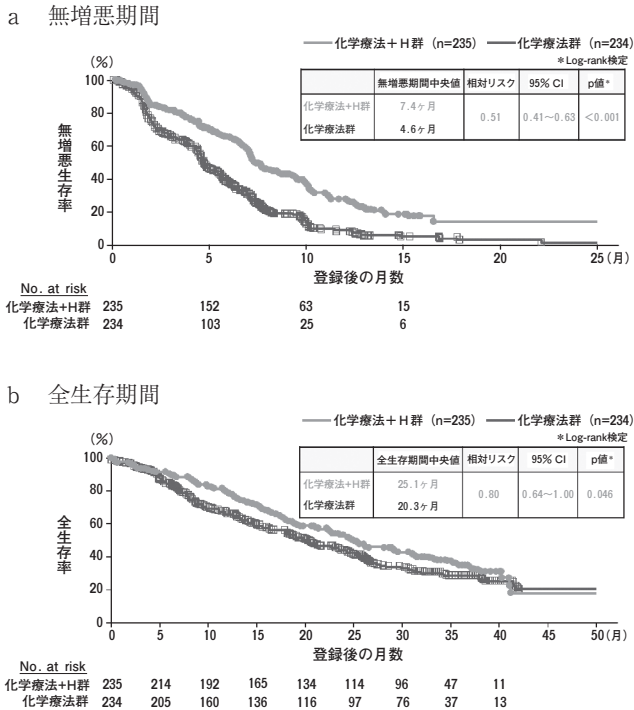


図1 H0648試験  
化学療法+トラスツズマブと化学療法だけの比較試験で併用したほうが有意に良好であった。a：無増悪期間，b：全生存率。  
(文献4を改編)

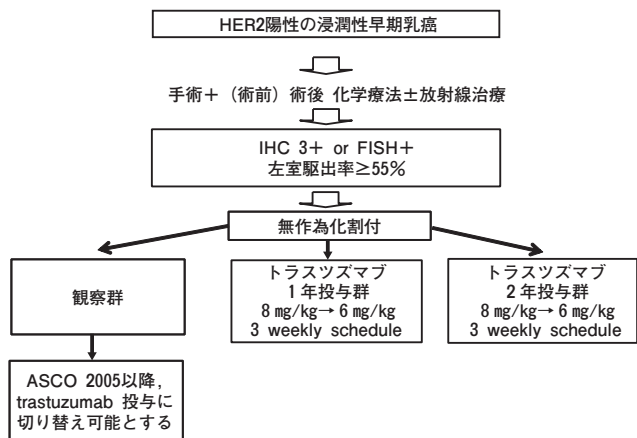


図2 HERA 試験のデザイン  
HER2陽性乳癌に対して標準的な治療が終了後，観察群：トラスツズマブ1年投与群；トラスツズマブ2年投与群に割り付けする試験である。

性を検証する PHARE trial では6ヵ月投与と1年投与の非劣性試験が行われたが<sup>9)</sup>，非劣性は証明されなかったため現在1年投与が標準となっている。副作用はHERA試験に登録された1,678例についてみると全体の35.8%にみられ，主なものは初回投与時の infusion

無病生存率 (ITT 解析)

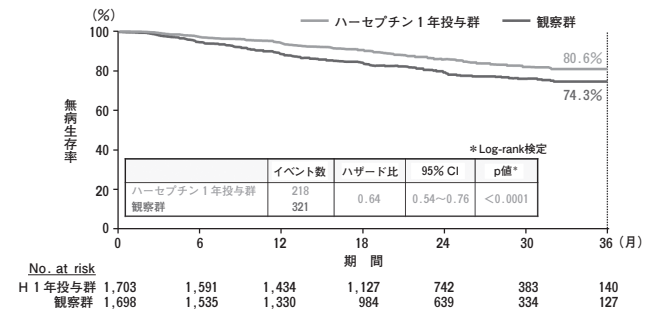


図3 HERA 試験結果

無病生存率においてトラスツズマブ1年投与群は観察群に比し，有意に良好であった。(文献6を改編)

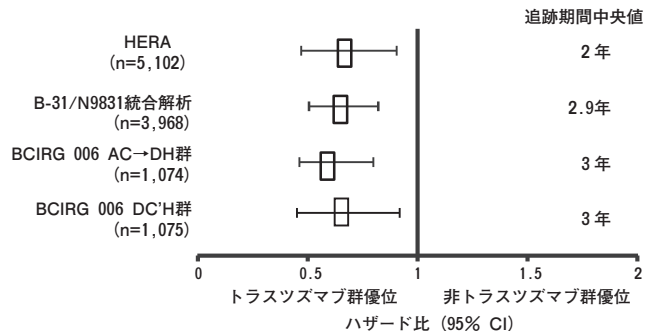


図4 トラスツズマブの各術後補助療法の試験における生存率の比較

HERA 試験，NSABP B31/N9831，BCIRG 006のいずれの試験においてもトラスツズマブ治療群の方が有意に良好であった。(文献7を改編)

reactionとして悪寒4.5%，頭痛3.6%，発熱3.5%，また心障害として左室駆出率の低下が3.0%にみられた。心不全の合併も報告されており，本剤投与時は定期的な心エコーを行う必要がある。特にアンシラサイクリン系薬剤投与例では心障害の発生頻度が上昇することが報告されており，併用は要注意である。その他，頻度は低いが，アナフィラキシー様症状，間質性肺炎，肝障害，腎障害などの重篤な症状も報告されている。

トラスツズマブは乳癌領域において最初に承認されたHER2陽性例に対する分子標的薬で進行再発乳癌においては1st lineで使用すべき薬剤であり，補助療法では腫瘍径1.1cm以上の症例に対して化学療法の併用のもとに1年間投与するのが標準治療となっている。また腫瘍径0.6~1.0cmにおいてもベネフィットと毒性を考慮し，検討すべきとされている。

### 3. ラパチニブ

ラパチニブはチロシンキナーゼ阻害剤でHER1 (ErbB1) と HER2 (ErbB2) に対して選択的に阻害作用を示す経口分子標的薬である。低分子構造を有するラパチニブは細胞膜内で epidermal growth factor receptor (EGFR) および HER2受容体のチロシンキナーゼ結合部位に可逆的に結合し、チロシンキナーゼの活性および自己リン酸化を阻害する。その結果 Akt および Erk のリン酸化阻害やシグナル伝達が抑制され、アポトーシスの誘導や細胞増殖の抑制が引き起こされる (図5)。米国にて2001年より臨床試験が開始されたが、in vitro の試験データからカペシタビンとの併用療法で相乗効果が示された結果、海外第Ⅲ相試験 (EGF100151) が2004年より実施された。本試験はHER2過剰発現し、アンストラサイクリン、タキサン、トラスツズマブによる前治療歴を有する進行再発乳癌を対象にラパチニブとカペシタビン併用療法とカペシタビン単独療法に割り付けした試験で主要評価項目は増悪までの期間 (TTP)、副次評価項目は全生存期間、奏効率、臨床的有用率、安全性などである。TTP中央値は併用群163例で8.4ヵ月、単独群161例で4.4ヵ月であり、有意差がみられたが ( $P=0.00032$ , ハザード比0.51) (図6), 全生存期間では併用群67.7週, 単独群66.6週と差はなかった ( $P=0.117$ , ハザード比0.78)<sup>10</sup>。このデータをもとに米国ではHER2過剰発現が確認された手術不能または再発乳癌に対してカペシタビンとの併用という条件で2007年承認された。本邦でもラパチニブ、カペシタビン併用による第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

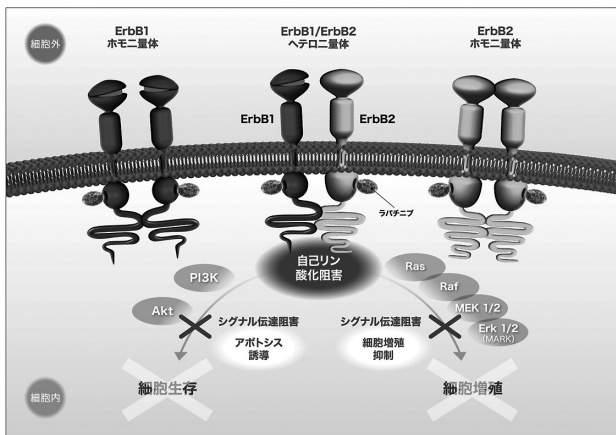


図5 ラパチニブの作用機序  
ラパチニブは細胞膜内でEGFRおよびHER2受容体のチロシンキナーゼ結合部位に可逆的に結合し、その活性および自己リン酸化を阻害する。(Tykerb 製品情報概要より)

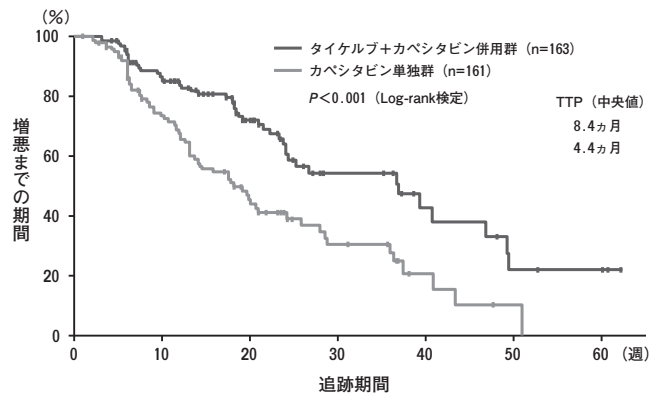


図6 EGF100151試験  
腫瘍増悪までの期間 (TTP) においてカペシタビン単剤よりラパチニブを併用したほうが良好であった。(文献10を改編)

(EGF109749試験) が行われた結果、2009年に米国と同様な症例に対してカペシタビンとの併用療法で承認された。ラパチニブによる主な副作用は下痢73%, 発疹 (ご瘡様皮膚炎を含む) 67%, 口内炎35%であった。重篤な副作用としては肝機能障害, 間質性肺疾患, 心障害, 下痢およびQT間隔の延長が報告されている。

ラパチニブはまだ術後補助療法の適応はなく、臨床試験の結果からHER2陽性進行再発乳癌の2nd line以降で投与されるべき薬剤である。

### 4. ペルツズマブ

ペルツズマブはHER2細胞外ドメインのサブドメインⅡに結合するヒト化モノクローナル抗体である。HER2とリガンドによって活性化される他のHER受容体, 特にHER3との二量体化を妨げることにより, HER2のシグナル伝達の遮断やADCC活性により, 抗腫瘍活性を引き起こす。トラスツズマブ failure となった進行再発乳癌を対象にトラスツズマブとペルツズマブを併用した第Ⅱ相試験では奏効率24.2%であった<sup>11</sup>。またペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル (ペルツズマブ群) とペルツズマブ+トラスツズマブ+プラセボ (対照群) を比較した第Ⅲ相試験 (CLEOPATRA 試験) では<sup>12</sup>808例が登録され, 主要評価項目である無増悪生存期間中央値においてペルツズマブ群18.5ヵ月, 対照群12.4ヵ月で有意にペルツズマブ群が良好であった (ハザード比0.62,  $P < 0.001$ )。副次的評価項目である全生存率はハザード比0.64,  $P = 0.005$ でペルツズマブ群が良好, 奏効率はペルツズマブ群80.2%, 対照群69.3%で有意にペルツズマブ群が良好であった ( $P = 0.001$ ) (図7)。副作用は下痢, 発疹, 粘膜の炎症, 発熱性好中球減少, 皮膚乾燥の発現

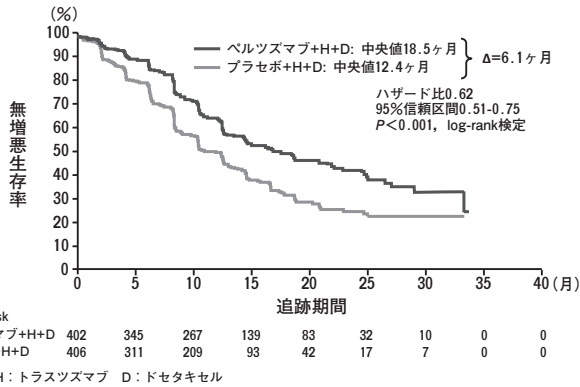


図7 CLEOPATRA 試験

トラスツズマブ+ドセタキセルにベルツズマブかプラセボを投与する比較試験でベルツズマブを投与する方が無増悪生存率においてプラセボ群より有意に良好であった。(文献12を改編)

率がベルツズマブ群に多かったが、重要な副作用である左室収縮機能障害は対照群8.3%、ベルツズマブ群4.4%で対照群の方が高率であった。このデータをもとにFDAは2012年6月進行再発乳癌の1st line治療としてベルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセルの併用に限り、承認した。本邦でも2013年6月進行再発乳癌が適応でベルツズマブ+トラスツズマブ+化学療法併用ということ承認された。

今後進行再発乳癌の1st line治療としてトラスツズマブ+化学療法に加えてベルツズマブ併用が主流となると予想されるが、非常に高額な治療であり、費用対効果の検討も今後重要なポイントであろう。

### 5. T-DM1

T-DM1はトラスツズマブと微小管重合阻害作用のある化学療法剤である maytansine derivate (DM1) を linker により結合させた薬剤である。トラスツズマブ、ラパチニブ既治療の110例を対象に行われた第II相試験では奏効率32%<sup>13)</sup>、トラスツズマブ既治療の112例を対象に行われた第II相試験では奏効率25%であった<sup>14)</sup>。またHER2陽性進行再発乳癌に対してT-DM1とラパチニブ+カペシタピンを比較する第III相試験(EMILIA試験)<sup>15)</sup>では主要評価項目である無増悪生存期間において中央値がT-DM1 9.6ヵ月、ラパチニブ+カペシタピン6.4ヵ月で有意にT-DM1群で良好であった ( $P < 0.0001$ ) (図8)。副次評価項目である全生存率 ( $P = 0.0005$ )、奏効率 (43.6 : 30.8%,  $P = 0.0002$ ) でも同様にT-DM1群の方が良好であるという結果であった。副作用は下痢、嘔吐がラパチニブ+カペシタピンに多かったが、肝機能障害、血小板減少

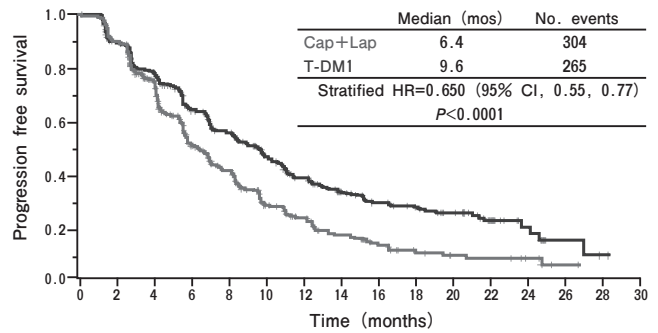


図8 EMILIA 試験

T-DM1とカペシタピン+ラパチニブを比較した試験で無増悪生存率においてT-DM1の方が有意に良好であった。(文献15を改編)

がT-DM1群に多くみられた。特に血小板減少はT-DM1群でGrade3以上が12.8%にみられ、要注意と思われる。FDAでは2013年2月に承認、本邦でも近々承認予定である。

本邦ではT-DM1を含めて抗HER2療法薬として4剤が使用可能になるが、現在T-DM1+ベルツズマブ、T-DM1+プラセボ、トラスツズマブ+タキサンを比較する第III試験(MARIANNE試験)が進行中である。この結果をもとにHER2陽性進行再発乳癌における今後の1st lineおよびそれ以降の使用基準が明らかになるとと思われる。

### 6. Neratinib

NeratinibはHER1(EGFR)、HER2、HER4の細胞内チロシンキナーゼドメインを標的としてチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害する薬剤である。136例が登録された第II相試験ではトラスツズマブ既治療例の無増悪生存期間中央値は22.3週、奏効率24%、未治療例では39.6週、56%であった<sup>16)</sup>。現在neratinib単剤とラパチニブ+カペシタピンの第II相比較試験が進行中で今後期待される薬剤である。

### 抗VEGF抗体(ベバシズマブ)

ベバシズマブはマウス抗VEGF(vascular endothelial growth factor:血管内皮増殖因子)モノクローナル抗体をもとにヒト化した、抗VEGFモノクローナル抗体である。VEGFは血管新生の調節因子で多くの癌において発現が亢進しており、増殖、転移に関与している。ベバシズマブはVEGFと選択的に結合し、VEGFR-1、VEGFR-2との結合を阻害し、VEGFによるシグナル伝達を遮断し、血管新生を抑制するという作用機序であ

る。米国では2004年2月転移性結腸・直腸癌で承認されているが、本邦では2007年4月進行・再発結腸・直腸癌、2009年11月には進行・再発非小細胞肺癌で承認、2011年9月に進行再発乳癌において承認された。代表的臨床試験が転移・再発乳癌患者722例を対象に1st lineで行われたパクリタキセル+パシズマブとパクリタキセル単剤の第Ⅲ相比較試験 (E2100試験) である<sup>17)</sup>。主要評価項目である無増悪期間において中央値が併用群11.3ヵ月、単独群5.8ヵ月と有意差がみられた ( $P < 0.0001$ , ハザード比0.483) (図9)。奏効率でも49.8%と22.2%で有意に併用群が良好であったが、全生存率においては中央値26.5ヵ月と24.8ヵ月で差はみられなかった ( $P = 0.1374$ )。ドセタキセル±ペバシズマブの比較試験 (AVADO試験) やカペシタビン、タキサン±ペバシズマブの比較試験 (Ribbon-1試験) でも同様にペバシズマブ併用群で無増悪期間の延長、奏効率の上昇が確認されたが、いずれの試験でも全生存率に有意差はみられなかった。本邦での第Ⅱ相試験 (JO19901試験)<sup>18)</sup> はペバシズマブとパクリタキセルの併用試験で行われ、122例が登録された。無増悪期間は中央値12.9ヵ月、奏効率73.5%と良好な結果であった。主な副作用はGrade 3以上で好中球減少42.5%、白血球減少26.7%、末梢性ニューロパシー25.8%、高血圧16.7%となっていた。高血圧に伴うと思われる鼻出血は70.8%にみられている。さらに重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状・infusion reaction (蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫など) 1.8%、消化管穿孔0.9%、瘻孔0.3%、創傷治癒遅延0.5%、出血 (消化管出血、肺出血、脳出血など) 19.0%などが報告されている。

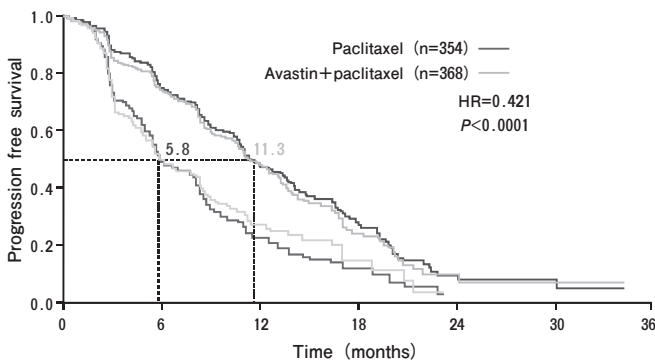


図9 E2100試験  
パクリタキセルとパクリタキセル+ペバシズマブを比較した試験で無増悪生存率において併用群の方が良好であった。(文献17を改編)

## mTOR 阻害剤 (エベロリムス)

mTOR (mammalian target of rapamycin) は phosphoinositide 3-kinase (PI3K) /AKT の下流に位置する重要な細胞内増殖シグナル伝達分子で細胞増殖、代謝活性、血管新生を誘導する調節因子である。mTOR 阻害剤は cyclinD1 を介した細胞増殖抑制作用、glut-1 を介した代謝活性抑制作用に加え、hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) を抑え、VEGF 産生を低下させ、血管新生を抑制する作用がある。臨床試験ではアロマターゼ阻害剤抵抗性閉経後ホルモン受容体陽性転移乳癌に対してタモキシフェン+エベロリムスとタモキシフェンを比較した TAMRAD 試験<sup>19)</sup> において腫瘍増悪までの期間は併用群8.6ヵ月、単独群4.5ヵ月と併用群において有意に良好であった ( $P = 0.002$ , ハザード比0.54)。全生存率も同様に併用群で有意に良好であった ( $P = 0.007$ , ハザード比0.44)。また非ステロイドアロマターゼ阻害剤抵抗性となった閉経後 ER 陽性 HER2陰性転移乳癌724人に対してエグゼメスタン+エベロリムスとエグゼメスタン+プラセボで比較した第Ⅲ相比較試験 (BOLERO-2試験)<sup>20)</sup> では、無増悪期間中央値においてエベロリムス群11.0ヵ月、プラセボ群4.1ヵ月で併用群で有意な延長を認めた ( $P < 10^{-16}$ ) (図10)。奏効率は12.0%と1.3% ( $P < 0.0001$ )、臨床的有効率50.5%と25.5% ( $P < 0.0001$ ) とともに併用群が有意であった。主な副作用はGrade 3以上で口内炎8%、倦怠感5%、下痢3%、非感染性肺臓炎3%、高血糖6%であった。ただ免疫抑制作用があり、B型肝炎キャリア患者におけるウイルス再活性化による劇症肝炎について注意を払う必要がある。

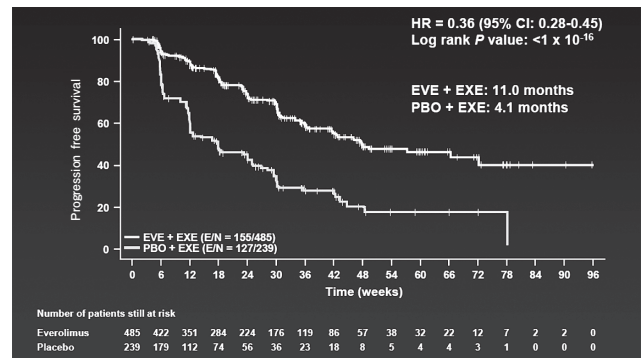


図10 BOLERO-2試験  
エベロリムス (EVE) +エグゼメスタン (EXE) とエグゼメスタン+プラセボ (PBO) での比較試験で無増悪生存率において併用群の方が有意に良好であった。(文献20を改編)

## Poly ADP-ribose polymerase (PARP) 阻害剤

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC), すなわち ER 陰性, PgR 陰性, HER2陰性乳癌は BRCA1遺伝子変異を有することが多く, 治療抵抗性で予後不良である. PARP は BRCA とともに DNA 修復における重要な役割を担っており, いずれかが機能していれば DNA の修復が可能である. DNA 障害性の抗癌剤と PARP 阻害剤の併用により BRCA 機能が低下した腫瘍細胞では修復機構が働かないため選択的に抑制されることになる. このような理論的背景をもとに PARP 阻害剤の開発が進められている. 転移性 TNBC を対象に行われた第 II 相試験では, ゲムシタピン+カルボプラチンに PARP1 阻害剤である iniparib を加えることで無増悪期間, 生存率が改善することが示唆されたが<sup>21)</sup>, 第 III 試験では再現されなかった. TNBC に対する有効な治療法はなく, PARP 阻害剤の新薬を含め今後の臨床試験結果が待ち望まれている状況である.

## おわりに

乳癌における分子標的薬は抗 HER2療法剤を中心に多数開発が進められている. 多くの薬剤で無増悪生存率や奏効率の改善がみられているが, 全生存率の改善に結びついている薬剤はわずかである. 副作用の面では infusion reaction, 皮疹, 下痢などの特徴的なものがあるが, 通常の化学療法剤とは異なり, 分子標的薬そのものによる嘔気・嘔吐, 脱毛, 白血球減少などはほとんどみられない. 従って比較的使用しやすい薬剤であるが, いずれも高価であり, 費用対効果すなわち増分費用効果比 (ICER : incremental cost-effectiveness ratio) や quality-adjusted life year (QALY) の面からの検討も必要であろう.

## 文 献

- 1) Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ : Thresholds for therapies : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* (2009) 20, 1319-1329.
- 2) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B : Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* (2011) 22, 1736-1747.
- 3) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, et al. : American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* (2007) 131, 18-43.
- 4) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* (2001) 344, 783-792.
- 5) Tokuda Y, Watanabe T, Omuro Y, Ando M, Katsumata N, Okumura A, Ohta M, Fujii H, Sasaki Y, Niwa T, Tajima T : Dose escalation and pharmacokinetic study of a humanized anti-HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer* (1999) 81, 1419-1425.
- 6) Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, et al. : 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer : a randomised controlled trial. : HERA study team. *Lancet* (2007) 369, 29-36.
- 7) Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R : Adjuvant trastuzumab : a milestone in the treatment of HER2-positive early breast cancer. *Oncologist* (2006) S4-12.
- 8) Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, Jackisch C, Cameron D, Weber HA, Heinzmann D, Lago LD, McFadden E, et al. : 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* (2013), 382, 1021-1028.
- 9) Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, Lortholary A, Espié M, Fumoleau P, Serin D, Jacquín JP, Jouannaud C, et al. : 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2013) 14, 741-748.
- 10) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, et al. : Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* (2006) 355, 2733-2743.
- 11) Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, Bianchi G, Cortes J, McNally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L : Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that

- progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* (2010) 28, 1138-1144.
- 12) Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, et al. ; CLEOPATRA Study Group : Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* (2012) 366, 109-119.
  - 13) Krop I : 32nd annual San Antonio Breast Cancer Symposium. (2009) abstr. P5090.
  - 14) Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, Tan-Chiu E, Krop IE, Michaelson RA, Girish S, Amler L, Zheng M, et al. : Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* (2011) 29, 398-405.
  - 15) Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, et al. ; EMILIA Study Group : Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* (2012) 367, 1783-1791.
  - 16) Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, Jiang Z, Paridaens R, Tan AR, Awada A, Ranade A, Jiao S, Schwartz G, Abbas R, Powell C, Neratinib, et al. : Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* (2010) 28, 1301-1307.
  - 17) Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE : Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* (2007) 357, 2666-2676.
  - 18) Aogi K, Masuda N, Ohno S, Oda T, Iwata H, Kashiwaba M, Fujiwara Y, Kamigaki S, Ito Y, Ueno T, Takashima S : First-line bevacizumab in combination with weekly paclitaxel for metastatic breast cancer : efficacy and safety results from a large, open-label, single-arm Japanese study. *Breast Cancer Res Treat* (2011) 129, 829-838.
  - 19) Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, Abadie-Lacourtoisie S, Eymard JC, Debled M, Spaëth D, Legouffe E, Allouache D, et al. : Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors : a GINECO study. *J Clin Oncol* (2012) 30, 2718-2724.
  - 20) Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, et al. : Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* (2012) 366, 520-529.
  - 21) O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, Koo IC, Sherman BM, Bradley C : Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* (2011) 364, 205-214.