

HER-2 和 Top-Ⅱ α 可作为乳腺癌化疗疗效的预测因子

【作者】 王佳玉 徐兵河

中国医学科学院协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所内科 (北京 100021)

【摘要】 一般认为, HER-2 过表达或基因扩增的乳腺癌患者预后差。近期的 8 个大型随机临床试验和基于这些临床研究的荟萃分析均证实:与不含蒽环类药物方案相比, HER-2 阳性乳腺癌患者更易从含蒽环类药物方案中获益。另有研究发现, Top-Ⅱ α 基因缺失提示预后不良, Top-Ⅱ α 扩增提示患者对蒽环类药物的高缓解率。因此, HER-2 与蒽环类药的相关性可能与 Her-2 基因和 Top-Ⅱ α (拓扑异构酶Ⅱ α) 基因同在 17 号染色体的相邻位置有关。有关 Her-2 阳性对高剂量蒽环类或紫杉类药物化疗敏感的观点,仍有待于更多的临床试验证实。本文结合已发表的乳腺癌辅助化疗临床试验结果,分析了 Her-2 和 Top-Ⅱ α 基因对化疗敏感性的预测作用。

【关键词】 乳腺癌化疗; 预测因子; HER-2; Top-Ⅱ α ; 蒽环类药物; 紫杉类药物

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0045-05

根据原发肿瘤术后病理的诸多因素,可将乳腺癌患者定义为不同复发风险等级,这些因素包括:腋窝淋巴结转移数目、肿瘤 TNM 分期、原发肿瘤的分化程度、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)状态、有无脉管瘤栓等^[1-2]。

Her-2 基因编码 185kd 的跨膜糖蛋白——HER-2 蛋白,该蛋白是可以激活酪氨酸激酶的生长因子受体家族成员。Her-2 基因的扩增及其蛋白的过表达见于 20%~30% 的乳腺癌患者,HER-2 阳性往往伴随着其他不良预后因素,如:高的 TNM 分期、腋窝淋巴结有转移、ER 和(或)PR 的阴性,原发肿瘤生长迅速、分化差等^[3-4]。HER-2 阳性(亦称为 Her-2 基因扩增或 HER-2 蛋白的过表达)被认为

为是独立的预后因素。近 10 年来的大量研究证实,HER-2 阳性可能对他莫昔芬(TAM)及 CMF 方案(环磷酰胺+氨甲蝶呤+氟尿嘧啶)耐药,相对于非蒽环类药物,HER-2 阳性对含蒽环类药物的治疗敏感^[5-7]。但 Her-2 基因与蒽环类药物相互作用的机制目前尚不明确,有关 HER-2 预测作用及其相邻基因 Top-Ⅱ α 的研究相继开展,并且关于 HER-2 在高剂量化疗或含紫杉类药物化疗中的作用也逐渐引起人们的重视。

1 含或不含蒽环类药物方案

至少 10 个临床试验验证了 HER-2 与含蒽环类方案疗效的关系^[8-20],其中 7 个临床试验的结果显示,HER-2 状态与治疗亚组的预后无关^[9,11-16,20]。

[22] Li MW, Hou W, Wo JE, et al. Character of HBV (hepatitis B virus) polymerase gene rtM204V/I and rtL180M mutation in patients with lamivudine resistance[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2005, 6: 664-667.

[23] Illoeje UH, Yang HI, Su J, et al. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer - In HBV (the REVEAL - HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load[J]. Gastroenterology, 2006, 130: 678-686.

[24] Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, et al. Telaprevir and pegylated in-

terferon - alpha - 2a inhibit wild type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients[J]. Hepatology, 2007, 46: 631-639.

[25] En - Qiang Chen, Li - Chun Wang, Jun Lei, et al. Meta - analysis: Adefovir dipivoxil in combination with lamivudine in patients with lamivudine - resistant hepatitis B virus[J]. Virology Journal, 2009, 6: 163.

[26] Han YX, Xue R, Zhao W, et al. Antiviral therapeutic efficacy of foscarnet in hepatitis B virus infection[J]. Antiviral Res, 2005, 68: 147-153.

然而, NSABP-B11 研究(辅助化疗, APF 对比 PF 方案)却发现, HER-2 过表达的乳腺癌患者能从含蒽环类药物方案(APF: 多柔比星 + 马法兰 + 氟尿嘧啶)中显著获益(无肿瘤生存(DFS)率: $RR = 0.60$; $P = 0.001$; 总生存 OS 率: $RR = 0.66$; $P = 0.01$); 在 HER-2 低表达的患者中, APF 方案并未较 PF 方案(顺铂 + 氟尿嘧啶)获益^[11]。另外, GUN-3 试验[辅助化疗, CMF + VCR(长春新碱) + EPI(表柔比星)方案对比 CMF(环磷酰胺 + 甲氨蝶呤 + 氟尿嘧啶)方案]也发现 HER-2 状态与含蒽环类药物方案的治疗组之间有显著相关性: 在 HER-2 过表达的患者中, CMF + VCR + EPI 方案较 CMF 方案显著改善生存; 在 HER-2 阴性的患者中并未见显著生存获益。加拿大国立癌症临床试验组织(NCIC-CTG) MA.5 研究[辅助化疗, CEF 方案(环磷酰胺 + 表柔比星 + 氟尿嘧啶)]对比 CMF 方案发现: 在 HER-2 阳性的患者中, CEF 方案较 CMF 方案显著降低复发风险[无复发生存(RFS): $HR = 0.52$, $P = 0.003$], 并有降低死亡风险的趋势(OS: $HR = 0.65$, $P = 0.06$), 在 HER-2 低表达的患者中, 两组未见显著性差异。在全部患者中, CEF 方案较 CMF 方案显著延长 RFS($P = 0.01$)及 OS($P = 0.02$)。围绕这些研究项目所开展的荟萃分析正陆续进行。

发表在 Breast Cancer 上的一项较具权威性的荟萃分析^[21](含 6 个比较蒽环和非蒽环类方案用于辅助治疗的临床试验)发现: 在 HER-2 阳性的患者中, 含蒽环类药物方案较非蒽环类药物方案能显著提高 DFS($HR = 0.71$; 95% CI: 0.60 ~ 0.83)及 OS($HR = 0.73$; 95% CI: 0.62 ~ 0.86), 但在 HER-2 阴性患者中, 两组 DFS($HR = 1.00$); OS($HR = 1.03$)并无显著性差异^[21-23]。

在确立曲妥珠单抗在乳腺癌辅助治疗中的地位之前, 已有大量临床试验证实 HER-2 过表达患者可从蒽环类药物方案中获益。有学者提出, 考虑到曲妥珠单抗与蒽环类药物合用的心脏毒性, 在 HER-2 过表达人群中, 前者对生存的优势作用是否大到可以无需蒽环类药物化疗。然而, 在 HERA 试

验中, 对曾经使用过蒽环类药物方案及非蒽环类药物方案患者进行分层分析发现, 曲妥珠单抗所增加的生存益处相似^[24]。因此推断, 曲妥珠单抗和蒽环类药物的作用是相加的, 而非重叠的。

2 高剂量与低剂量蒽环类药物方案比较

最近发表的来源于 3 个临床试验的荟萃分析, 比较了含高剂量蒽环类药物方案[剂量强度较高和(或)剂量密度较高]与标准剂量方案化疗对 HER-2 预测价值的影响^[21]。与标准剂量蒽环类药物方案相比, 高剂量蒽环类药物方案化疗可降低 HER-2 阳性患者复发风险 46%, DFS($HR = 0.54$); 95% CI (0.38 ~ 0.79), 而在 HER-2 阴性的患者中这种益处并不明显($HR = 0.98$)。当然, 也有研究显示, 高剂量蒽环类药物方案化疗与不同 HER-2 状态之间的相互作用并无显著性差异, 因此上述荟萃分析所得出的结果并非结论性的。个别临床试验(比较 FEC 方案和 FEC 方案加其他高剂量化疗药物对生存的影响)得出相反的结果^[25]; 在 HER-2 阴性患者中, 高剂量化疗的患者较接受标准 FEC 方案患者有更显著的 DFS 获益。

为了探索 Her-2 基因扩增是否会影响肿瘤细胞对蒽环类药物的敏感性, Pegram 等^[27]将 4 个由正常或扩增的 Her-2 基因转录的乳腺癌细胞系暴露在多柔比星作用环境中。结果, 这 4 个细胞系对多柔比星的反应相同。另一个体外实验是从 140 例未经治疗的患者体内取出的肿瘤组织, 分离出乳腺癌细胞并观察 CEF 或 CMF 两种方案的作用。结果发现: HER-2 状态与是否对 CMF 方案耐药无关, 且 CEF 方案对 HER-2 阳性肿瘤并无疗效优势^[26]。这些研究结果在一定程度上挑战了“HER-2 是导致对蒽环类药物敏感的直接因素”这一结论。

实际上, HER-2 与对蒽环类药物敏感性的直接原因有可能与 Top-II α 基因相关。临床前研究已证明^[28]; Top-II α 基因与 Her-2 基因共处于 17 号染色体长臂的相邻位置。2008 年 BCIRG005 的中期报告显示, 在所有入组的 1600 例经 FISH 确认的 HER-2 阴性的乳腺癌患者的肿瘤组织中, 未发现一

例 *Top-II α* 扩增者。这一发现在一定程度上支持 HER-2 及 *Top-II α* 基因在染色体水平存在较密切的联系。已有研究表明, *Top-II α* 基因扩增与转移性乳腺癌对蒽环类药物敏感性有关, 并且认为蒽环类药物是 *Top-II α* 的抑制药。Jarvinen 等^[29] 发现, *Her-2* 基因扩增时, *Top-II α* 基因可能扩增也可能缺失。但无论 *Top-II α* 在基因水平扩增或在蛋白水平高表达, 都可能增加肿瘤对蒽环类药物的敏感性, 因此有学者建议, 对乳腺癌患者进行 *Top-II α* 的检测可以帮助医生进行治疗方案的选择。到目前为止, 已有数个研究^[16, 28, 39, 41] 证实了这一假设。以近期的两个随机试验为例^[16, 39]: BCIRG006 研究^[41] 选择 HER-2 阳性患者 1600 例, 发现所有患者预后均较差, 但 *Top-II α* 基因扩增和缺失的患者表现出了对蒽环类药物疗效的显著性差异。另一项研究^[15] 比较了不同基因表型对 CMF 和 CEF 的影响, 发现不同的 HER-2 表达对上述两种方案的疗效无影响, 但 *Top-II α* 的扩增与否却对这两种方案的疗效有显著性差异(即 *Top-II α* 扩增的患者对 CEF 的疗效好于 CMF 方案, 而 *Top-II α* 缺失患者未见两种方案疗效差别)。

近期 O'Malley^[39] 在 JCO 和 Breast Cancer Research 上发表的关于 NCIC CTG MA5 研究的重要文章也指出: 在辅助治疗 CMF 与 CEF 相比较的临床试验中(MA5 研究), *Top-II α* 对蒽环类药物方案疗效的预测价值与 *Her-2* 基因同样显著, 而不是较 *Her-2* 基因更显著。需要指出的是: 在 MA5 研究和其他研究中都发现, *Top-II α* 蛋白的过表达并不与 *Top-II α* 基因或 *Her-2* 基因的扩增直接相关。但在 MA5 研究的后期分析中发现: *Top-II α* 蛋白的过表达对蒽环类药物疗效具有显著预测性(即 *Top-II α* 蛋白过表达患者中, CEF 疗效较 CMF 疗效显著提高)。

总之, 尽管 *Top-II α* 基因扩增或蛋白表达与蒽环类药物化疗疗效间的关系已有较强的理论基础, 但 HER-2 作为对蒽环类疗效的预测因素具有更充分和强有力的证据, 况且, *Top-II α* 基因或蛋白的检

测目前在临床并未普及。

3 含紫杉类药物方案和不含紫杉类药物方案

已有 8 个较大的随机临床试验^[30-38, 40] 根据 HER-2 的不同状态, 对比了含紫杉类药物与不含紫杉类药物方案的疗效差别。其中 4 个试验^[30, 32-34] 的研究对象是转移性乳腺癌, 一个是新辅助化疗^[35], 另外 3 个是辅助化疗^[36-37, 40]。

其中, 只有两个研究最终得出了有统计学意义的结果^[34, 37]。一项 EC 对比 TE 方案用于转移性乳腺癌的研究发现^[34]: 在 HER-2 阳性的患者中, 含多西紫杉醇的 TE 方案疗效明显较 EC 方案高, 而在 HER-2 阴性的患者中, 两方案未见差别。该试验未发现化疗方案及 HER-2 状态对治疗至疾病进展时间(TTP)及 OS 的影响。CALGB9344 研究^[37] 比较辅助治疗中 AC 序贯紫杉醇与 AC 方案对生存的影响。最近发表的一篇关于该试验的生物标志物方面的研究文章指出: 在 HER-2 过表达的患者中, AC 序贯紫杉醇方案较对照组 AC 方案明显延长了 DFS 和 OS, 而在 HER-2 阴性的患者中未见两组的生存差别。一篇由 3 项辅助治疗临床试验^[36-37, 40] 总结的荟萃分析指出^[21]: 含紫杉类药物方案无论在 HER-2 阳性还是在 HER-2 阴性的患者中均显著延长 DFS, 但 HER-2 阳性的乳腺癌患者从含紫杉类药物方案中获益更多。因此, 在选择紫杉类药物方案进行辅助化疗时, 可以不考虑 HER-2 状态。但在转移性乳腺癌中, HER-2 与紫杉类药物方案是否也存在上述关系, 尚需更多临床试验考证。

4 小结

现有的临床试验及荟萃分析结果表明, 对 HER-2 阴性乳腺癌患者, CMF 方案与含蒽环类药物方案辅助化疗的疗效相当, 而蒽环类药物方案辅助化疗是 HER-2 阳性乳腺癌的较好选择。

HER-2 阳性患者所表现出的对蒽环类药物的敏感性可能与 *Top-II α* 的基因扩增或蛋白过表达相关。由于现有的绝大多数临床试验不能收集所有入组患者的组织标本, 且各研究中所采用的关于 HER-2 和 *Top-II α* 的检测方法也有较大差别, 致使

有关预测指标的研究尚不能得出强有力的确定性结论。

根据 HER-2 的状态来选择紫杉类药物方案化疗是不成熟的。仍期待较大规模的前瞻性随机临床试验就此问题展开深入研究。

【参考文献】

- [1] Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases[J]. *Cancer*, 1989, 63: 181-187.
- [2] Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, et al. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons[J]. *Cancer*, 1980, 45:2917-2924.
- [3] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene[J]. *Science*, 1987, 235:177-182.
- [4] Knoop AS, Bebtzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, Her2, P53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high - risk postmenopausal breast cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19:3376-3384.
- [5] Dowsett M, Houghton J, Iden C, et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and Her2 status [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17:818-826.
- [6] Ryden L, Jirstrom K, Bendhal PO, et al. Tumor - specific expression of vascular endothelial growth factor receptor 2 but not vascular endothelial growth factor or human epidermal growth factor receptor 2 is associated with impaired response to adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 4695-4704.
- [7] Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination; The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double - blind randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5108-5116.
- [8] De Placido S, Perrone F, Carlomagno C, et al. CMF vs. alternating CMF/EF in the adjuvant treatment of operable breast cancer, A single centre randomized clinical trial (Naples GUN - 3 Study) [J]. *Br J Cancer*, 1995, 71:1283-1287.
- [9] Moliterni A, Menard S, Valagussa P, et al. Her2 overexpression and doxorubicin in adjuvant chemotherapy for respectable breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21:458-462.
- [10] Pritchard KI, Shepherd LE, O' Malley FP, et al. Her2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354:2103-2111.
- [11] Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB - 2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node - positive, hormone receptor - negative breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90: 1320-1321.
- [12] Vera R, Albanell J, Lirola JL, et al. Her overexpression as a predictor of survival in a trial comparing adjuvant FAC and CMF in breast cancer[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1999, 18: A265.
- [13] Di Leo A, Gabcberg D, Larsimont D, et al. HER-2 amplification and topoisomerase II alpha gene aberration as predictive markers in node - positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline - based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5 - fluorouracil[J]. *Clinical Cancer Res*, 2002, 8: 1107-1116.
- [14] Di Leo A, Larsimont D, Gabcberg D, et al. HER-2 and topoisomerase IIalpha as predictive cancer patients randomly treated with adjuvant CMF or epirubicin plus cyclophosphamide[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12: 1081-1089.
- [15] Petruzelka L, Pribylova O, Vedralova J, et al. c - erbB2 overexpression and treatment outcome in a randomized trial comparing adjuvant CMF and AC in equitoxic regimen in breast cancer. *Pro Am Soc Clin Oncol*, 2000;19 (abstr).
- [16] Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplification and deletion as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil; Danish Breast Cancer Cooperative Group[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 7483-7490.
- [17] Coloza M, Bisagni G, Mosconi A, et al. Epirubicin versus CMF as adjuvant therapy for stage I and II breast cancer; A prospective randomized study[J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38:2279-2288.
- [18] Fisher B, Brown NV, Dimitrov N, et al. Two months of doxorubicin, cyclophosphamide with and without interval re - induction therapy compared with 6 months vs cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive - node breast cancer patients with tamoxifen - non - responsive tumours: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B - 15[J]. *J Clin Oncol*, 1990, 8: 1483-1496.
- [19] Fisher B, Redmond C, Wickerham DL, et al. Doxorubicin containing regimens for the treatment of stage II breast cancer: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience[J]. *J Clin Oncol*, 1989, 7: 572-582.
- [20] Coloza M, Sidoni A, Mosconi AM, et al. HER2 overexpression

- as a predictive marker in a randomized trial comparing adjuvant cyclophosphamide/ methotrexate/ 5 - fluorouracil with epirubicin in patients with stage I/II breast cancer; Long - term results. *Clinical Breast Cancer*, 2005 , 6;253-259.
- [21] Dhesy - Thind B, Pritchard KI , Messersmith H, et al. Her2/neu in Systemic therapy for women with breast cancer; A systemic review[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008 , 109 :209-229.
- [22] De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta - analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer[J]. *Clinical Cancer Res*, 2005 , 11 : 4741-4748.
- [23] Gennari A, Sormani MP, Puntoni M, et al. A pooled analysis on the interaction between HER-2 expression and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006 , 100 : S19 (abstr 41).
- [24] Piccart - Gebhart M, Procter M, Leyland - Jones B, et al. Trastuzumab after chemotherapy in Her2 positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005 , 353:1659-1672.
- [25] Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex L, et al. Efficacy of high - dose alkylating chemotherapy in the adjuvant treatment of Her2/neu negative primary breast cancer; Update of the Dutch Randomized Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2005 , 23:46s (suppl; abstr 672).
- [26] Konecny G, Fritz M, Untch M, et al; HER-2/neu overexpression and in vitro chemosensitivity to CMF and FEC in primary breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2001 , 69:53-63.
- [27] Pegram MD, Finn RS, Arzoo K, et al. The effect of Her2/neu overexpression on chemotherapeutic drug sensitivity in human breast and ovarian cancer cells[J]. *Oncogene*, 1997 , 15:537-547.
- [28] Isola J, Tanner M, Holli K, et al. Amplification of topoisomerase II alpha is a strong predictor of response to epirubicin - based chemotherapy in HER2/neu positive meta - static breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2000 , 64:S15 (abstr 31).
- [29] Jarvinen TA, Tanner M, et al. characterization of topoisomerase II alpha gene amplification and deletion in breast cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1999 , 26:142-150.
- [30] Konecny GE, Thomssen C, Luck HJ, et al. HER-2/neu gene amplification and response to paclitaxel in patients with meta - static breast cancer[J]. *JNCI*, 2004 , 96:1141-1151.
- [31] Luck H, Thomssen C, Untch M, et al. Multicentric phase III study in first line treatment of advanced meta - static breast cancer (ABC). Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin cyclophosphamide; A study of the AGO Breast Cancer Group[J]. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2000 , 19 , (abstr 280).
- [32] Hamilton A, Larsimont D, Pardaens J, et al. A study of the value of p53 , HER2 and Bcl - 2 in the prediction of response to doxorubicin and paclitaxel as single agents in meta - static breast cancer; A companion study to EORTC 10923[J]. *Clin Breast Cancer*, 2000 , 1:233-240.
- [33] Sjostrom J, collan J, von Boguslawski K, et al. C - erbB - 2 expression does not predict response to docetaxel or sequential methotrexate and 5 - fluorouracil in patients with advanced breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2002 , 38:535-542.
- [34] Di Leo A, Chan S, Paesmans M. HER-2/neu as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated either with single - agent doxorubicin or single - agent docetaxel[J]. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 , 86:197-206.
- [35] Leam PA, Yeh I, McNutt M, et al. HER-2/neu expression as a predictor of response to neoadjuvant docetaxel in patients with operable breast cancer[J]. *Cancer*, 2005 , 103:2251-2260.
- [36] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node - positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005 , 352: 2302-2313.
- [37] Hayes DF, Thor A, Dressler L, et al. HER2 predicts benefit from adjuvant paclitaxel after AC in node positive breast cancer; CALGB 9344. *J Clin Oncol*, 2006 , 24:5s (suppl; abstr 510).
- [38] Hayes DF, Thor A, Dressler L, et al. The cancer and leukemia group; her2 and response to paclitaxel in node - positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007;357: 1496-1506.
- [39] O' Malley FP, Chia S, Shepherd LE, et al. Topoisomerase II alpha protein overexpression has predictive utility in a randomized trial comparing CMF to CEF in premenopausal women with node positive breast cancer (NCIC CTG MA. 5) [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006 , 100:S18 (abstr 38).
- [40] Kostopoulos I, Arapantoni - Dadioti P, Gogas H, et al. Evaluation of the prognostic value of HER-2 and VEGF in breast cancer patients participating in a randomized study with dose - dense sequential adjuvant chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006 . 96:251-261.
- [41] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006; 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/ET) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/ETH) with docetaxel carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER-2/neu positive early breast cancer patients. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2006, San Antonio, Texas (abstr 52).