

# Respuestas patológicas completas obtenidas con cuatro ciclos de docetaxel más epirubicina como tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama loco-regionalmente avanzado

*Complete pathological responses obtained with four cycles of docetaxel plus epirubicin as neoadjuvant treatment for locoregional advanced breast cancer*

Alejandro Silva,<sup>1</sup> Guadalupe Cervantes S,<sup>2</sup> Fernando Delgadillo,<sup>3</sup> Aura Erazo-Valle.<sup>4</sup> Por el grupo de estudio Neoadyuvancia

## ▷ RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama, en etapas localmente avanzadas, requiere tratamiento multidisciplinario que incremente la sobrevida global en las pacientes.

**Objetivo:** Evaluar las respuestas patológicas completas con esta estrategia de tratamiento.

**Métodos:** Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado candidatas a recibir cuatro ciclos de quimioterapia preoperatoria con epirubicina a 75 mg/m<sup>2</sup> y docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> día uno, cada 21 días.

**Resultados:** Un total de 128 pacientes, incluidas de enero 2004 a enero 2007, recibieron cuatro ciclos de quimioterapia preoperatoria. La respuesta clínica final fue: Respuesta completa 39.5%, respuesta parcial 40%, enfermedad estable 14.1% y progresaron 6.6%. La tasa de

## ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Breast Cancer, locally advanced-stage, requires a multidisciplinary treatment aimed at increasing overall survival in patients.

**Objective:** To evaluate the complete pathological responses of patients under this treatment strategy.

**Methods:** Patients with locally advanced breast cancer eligible to receive 4 cycles of chemotherapy to preoperative epirubicin and docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> to 75 mg/m<sup>2</sup> Day 1 every 3 week.

**Results:** A total of 128 patients enrolled from June 2004 through January 2007 received 4 cycles of preoperative chemotherapy. The completed pathologic response rate was 32.5%; the persistent illness was 55.8% of the patients. The final clinical response was: 39.1% complete response, 40% partial response, 14.1% stable disease and 6.67% progressions. Survival time

1Jefe del Servicio, Oncología Médica. UMAE, Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

2Jefe del Servicio, Oncología Médica. CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. México, D.F.

3Oncología, Hospital Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jal. México. 4Coordinadora de Oncología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. México, D.F.

Correspondencia: Dr. Alejandro Silva. Av. Cuauhtémoc N° 330 Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06720, México, D.F. Tel. 55-31- 65-38. Correo electrónico: drsilva@mexis.com; carlosalejandro.diaz@sanofi-aventis.com

respuesta patológica completa fue de 32.5%. El tiempo promedio de intervalo libre de progresión fue de 211.4 días y de 380 días de supervivencia global a partir del inicio del tratamiento. De los 128 pacientes incluidos, 3.9% murieron. La incidencia de eventos adversos fue de 80.4% y de éstos, 6.2% presentaron eventos adversos serios y 3.1% discontinuaron el medicamento en estudio. Los eventos adversos más frecuentes fueron: alopecia 72.6%, náusea 60.9%, vómito 44.5%, diarrea 31.2% y astenia 24.2%.

**Conclusión:** La combinación de epirubicina más docetaxel es activa y alcanza respuestas patológicas completas considerables con un perfil de toxicidad aceptable.

**Palabras clave:** Docetaxel, epirubicina, tratamiento neoadyuvante, cáncer de mama, México.

*without progression presents a mean of 211.4 days and mean of 380 days in function with death survival. Of the 128 enrolled patients 3.9% died. Incidence of adverse events was 80.4% and of this 6.2% was serious adverse events and 3.13% of the same discontinued the study medication. By security, percentages of patients presenting the most frequently adverse events were: 72.6 alopecia, 60.9 nausea, 44.5 vomiting, 31.2 diarrhea and 24.2 asthenia.*

**Conclusion:** *The combination of Epirubicin and Docetaxel is active and reaches complete pathological responses with a substantial and acceptable toxicity profile.*

**Keywords:** *Docetaxel, epirubicin, neoadjuvant treatment, breast cancer, Mexico.*

## ▷ INTRODUCCIÓN

Las antraciclinas y taxanos son los agentes citotóxicos más activos para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.<sup>1</sup> Los taxanos inducen citotoxicidad promoviendo la unión de la tubulina en los microtúbulos e inhiben su despolimerización.<sup>2</sup> Las antraciclinas actúan a nivel del DNA, inhibiendo a la topoisomerasa II.<sup>3</sup> La epirubicina es un agente del grupo de las antraciclinas que ha demostrado una eficacia similar a la doxorrubicina en cáncer de mama metastásico (CMM) con respuestas globales de 25% a 62%.<sup>4</sup> Sin embargo su perfil de toxicidad es mejor en lo que respecta a cardiotoxicidad.<sup>5,6</sup> Docetaxel ha alcanzado respuestas globales como monoterapia de 54% a 68%, en pacientes con CMM previamente tratadas.<sup>7-9</sup> La eficacia que proporciona la combinación de antraciclinas más taxanos como parte del tratamiento del Cáncer de Mama es razonable debido a que no existe una resistencia cruzada al combinarlos por los mecanismos de acción diferentes.

Como tratamiento combinado en CMM, el uso de epirubicina más docetaxel ha generado respuestas globales de 66%.<sup>10,11</sup> Como tratamiento neoadyuvante, existe evidencia científica al utilizar esquemas que incluyan antraciclinas y taxanos administrados de manera secuencial o concomitante mejorando las respuestas globales (respuestas clínicas completas, parciales

y patológicas completas) en comparación con esquemas basados sólo en antraciclinas.<sup>12-17</sup> En el grupo de pacientes que alcanzaron una respuesta patológica completa (rPC) existe un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global (SG) al compararse con el grupo con carcinoma residual. En base a los antecedentes se diseñó este estudio con el objetivo primario de conocer el porcentaje de respuestas patológicas completas en la población mexicana.

## ▷ MÉTODO

Este estudio prospectivo, abierto no comparativo, se realizó con la participación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) con base en las buenas prácticas clínicas y aprobación del protocolo por el comité de ética en cada Institución participante. Todas las pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

**Pacientes:** Las elegibles para este estudio debían reunir los siguientes criterios: Ser mujeres con cáncer de mama operable (Etapas clínicas IIB, IIIA, IIIB y IIIC), sin el antecedente previo de quimioterapia, proporcionar su consentimiento por escrito, confirmación histológica, de 18 a 70 años (las pacientes mayores de 70 años podían incluirse a consideración del investigador), estado funcional

escala Karnofsky mayor o igual a 80%, función cardiaca normal confirmado por FEVI (MUGA scan), electrocardiograma o ecocardiograma, biometría hemática con neutrófilos  $\geq 2000/\text{mm}^3$ , plaquetas  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  y hemoglobina  $\geq 10\ \text{g/dL}$ , función renal: creatinina sérica  $\leq 1.5\ \text{mg/dL}$ , función hepática: bilirrubina total igual o menor a los límites normales superiores (LNS), AST (TGO) y ALT (TGP)  $\leq 2.5$  veces a LNS, fosfatasa alcalina igual o menor de cinco veces LNS. Las pacientes con ASAT y/o ALAT mayor a 1.5 veces a LNS asociados con fosfatasa alcalina mayor a 2.5 veces de LNS, no se consideraron aptas para el estudio y con una prueba negativa de embarazo (en orina o sangre) obtenida dentro de los siete días anteriores al registro para todas las mujeres con potencial reproductivo.

Dentro de las determinaciones de laboratorio, se realizaron exámenes de hematología (cuenta de leucocitos totales, cuenta de neutrófilos, plaquetas y hemoglobina), química sanguínea (bilirrubina total, fosfatasa alcalina, TGO, TGP y creatinina) antes y a lo largo de la terapia. Se registraron todos los eventos adversos. Cada paciente se evaluó regularmente para detectar eventos adversos potencialmente serios de acuerdo a los criterios del NCI-CTC (2ª versión, abril 1999) de toxicidad. La toxicidad que no pudo ser evaluada según los criterios de toxicidad comunes del NCI se evaluó de la siguiente manera:

- Leve (asintomática)
- Moderada (sintomática pero que no interfiere significativamente con la función)
- Severa (que interfiera seriamente con la función)
- Pone en riesgo y se va a amenazar la vida del paciente.

**Tratamiento:** El esquema de tratamiento consistía en aplicar cuatro ciclos de quimioterapia preoperatoria con epirubicina  $75\ \text{mg/m}^2$  diluidos en 100 mL de solución salina, en infusión intravenosa de 15 minutos, día uno, seguido de docetaxel  $75\ \text{mg/m}^2$  diluidos en 2500 mL de solución salina, en infusión intravenosa en una hora día uno. Los ciclos se aplicaban con intervalos de tres semanas (21 días). Dentro de la premedicación profiláctica estaba indicado (antes de la infusión de docetaxel) dexametasona 8 mg por vía oral cada 12 horas un día antes y el día de la infusión, además de: ranitidina 300 mg vía oral y algún antiemético de acuerdo a las guías de tratamiento de ambas instituciones. Se permitía el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas profiláctico a criterio del investigador, utilizando la dosis de 150 mcg/día del segundo al sexto día de haber administrado el tratamiento. Cuando se presentaba edema de grado moderado a severo se prescribía furosemida 20 mg/día, hasta la mejoría.

Dentro de las indicaciones sólo se modificaba el esquema de tratamiento cuando los niveles de neutrófilos eran menores a 1500 y/o plaquetas menores a 100 000, difiriendo la aplicación del tratamiento por siete días, con un máximo de 14 días.

Cuando se presentaron reacciones de hipersensibilidad, a pesar de la premedicación descrita, se agregaba algún antihistamínico de acuerdo a las guías de tratamiento de ambas instituciones. Todos los casos con una reducción de la FEVI por debajo de límites normales (50%) o con una reducción mayor de 15% respecto al valor previo, tenían la indicación de suspender el tratamiento con epirubicina.

El tratamiento quirúrgico (mastectomía radical modificada o cuadrantectomía con disección radical de axila) se realizaba en un periodo no mayor a seis semanas después de haber recibido el último ciclo de quimioterapia preoperatoria.

Quimioterapia de consolidación: consistía en administrar cuatro ciclos más del mismo esquema preoperatorio posterior al tratamiento quirúrgico.

Radioterapia: se indicaba el ciclo mamario completo en pacientes con cirugía conservadora inmediatamente después de la cirugía y en pacientes con tratamiento radical posterior a haber concluido los 4 ciclos de quimioterapia de consolidación.

Hormonoterapia: posterior a la determinación de receptores hormonales se dejaba a criterio del investigador de acuerdo a los recursos y guías de cada institución.

**Análisis estadístico:** El objetivo primario fue evaluar la tasa de respuestas patológicas completas posterior al tratamiento neoadyuvante. El abordaje estadístico general incluía en todas las pruebas estadísticas rechazar la hipótesis nula si el nivel de significancia descriptivo de la prueba fue menor a 0.05. Se consideraron pruebas de dos colas. En el caso de variables continuas se obtuvieron la media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo. En el caso de variables categóricas, se obtuvieron frecuencias y porcentajes. La variable primaria se consideró como la tasa de respuesta patológica completa obtenida después de cirugía. La incidencia de eventos adversos y el grado de toxicidad y pruebas de laboratorio fueron resumidas en frecuencias y porcentajes en el caso de variables discretas y medias y desviación estándar para variables continuas.

## ▷ RESULTADOS

Entre junio de 2004 a enero de 2007, 129 pacientes fueron incluidas en el estudio y 128 (99.22%) asignadas a recibir tratamiento. Las características de la población se describen en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.**

Características de las pacientes (128 pacientes).

Característica	Número	%
Edad (años)		
Media	47	
Rango	22 – 75	
Estado Hormonal		
Premenopáusica	80	62
Postmenopáusica	48	38
Sitio de Primario		
Mama derecha	68	53
Mama Izquierda	60	47
Etapa		
IIB	32	25
IIIA	54	42
IIIB	39	31
IIIC	3	2

**Eficacia:** Las respuestas patológicas completas que se presentaron en la población posterior a haber completado los cuatro ciclos de tratamiento preoperatorio fueron de 32.5% (38 pacientes). Las respuestas clínicas observadas fueron: respuestas globales de 79% (respuesta parcial de 40% y respuestas completas de 39%). De las pacientes, 14% presentó enfermedad estable y 7% progresión (**Tabla 2**).

La mayoría de las pacientes (106/88.3%), se sometieron al tratamiento quirúrgico posterior a los cuatro ciclos de tratamiento, realizando mastectomía radical modificada más disección radical de axila en (103/86%). Sólo en cinco pacientes, los márgenes fueron positivos de las 106 operadas. Cincuenta y nueve pacientes recibieron tratamiento complementario a base de radioterapia y la mayoría fue posterior a haber finalizado la quimioterapia adyuvante (51 pacientes).

**Toxicidad:** De las 128 pacientes evaluables para eventos adversos, 103 (80.47%) presentó algún evento adverso de cualquier grado, ocho pacientes (6.25%) con un evento adverso serio. Los eventos adversos serios fueron por toxicidad hematológica y gastrointestinal. Los eventos adversos no serios se muestran en la **Tabla 3**.

## ▷ DISCUSIÓN

La combinación de epirrubicina más docetaxel como tratamiento neoadyuvante en el estudio, generó respuestas patológicas completas de 32.5% posterior a cuatro ciclos

**Tabla 2.**

Respuestas clínicas (evaluadas en 120 pacientes).

Respuesta clínica	Número	%
Completa	47	39
Parcial	48	40
Enfermedad Estable	17	14
Progresión	8	7

**Tabla 3.**

Eventos adversos no serios de mayor frecuencia relacionados al tratamiento.

Evento	%
Alopecia	72
Náusea	61
Vomito	44.3
Diarrea	31.2
Astenia	24.2

de tratamiento, respuestas altas si consideramos que 73% de las pacientes tenían estadios III a y III b. En los estudios con tratamientos neoadyuvantes, que utilizan la combinación de docetaxel más antraciclina, las respuestas patológicas reportadas están en rangos de 18% a 22%.<sup>14,18</sup> El NSABP-B27 es el estudio con mayor población que analiza la utilidad de dar un tratamiento neoadyuvante con un esquema de antraciclina seguido de docetaxel. Las respuestas patológicas que se informaron son de 9.6% vs. 18.9%,<sup>13</sup> duplicando la probabilidad de una respuesta patológica completa al agregar docetaxel. En este grupo de pacientes esta respuesta se consideró un factor predictor para sobrevida global (IR\_ 0.33; IC95%, 0.23 a 0.47;  $p < 0.0001$ ).

En cuanto al número de ciclos a utilizar, es un punto de controversia. En la mayoría de los estudios, se utilizan de tres a cuatro ciclos con la combinación de antraciclina y taxanos; y de manera secuencial seis a ocho ciclos. En el estudio de ABCSG-14 se comparó tres ciclos de epirrubicina más docetaxel neoadyuvante vs. seis ciclos de tratamiento, las rPC que se reportaron son de 18.6% vs. 7.7%:  $p < 0.0045$ , además de un alto porcentaje de ganglios axilares negativos (56.6% vs.

42.8%:  $p < 0.02$ ) a favor de seis ciclos, concluyendo que con éste número, se mejora la probabilidad de presentar una rPC.<sup>19</sup> Sin embargo, estos estudios han utilizado factores estimulantes de colonias granulocíticas de manera profiláctica por el riesgo de neutropenia, aumentando los costos y al compararse con esquemas secuenciales las rPC son similares.

La sobreexpresión del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico 2 (Her2Neu) se presenta en 20% a 30% de los casos de cáncer de mama.<sup>20-22</sup> La sobreexpresión del Her2Neu se ha asociado con una supervivencia libre de progresión y global menor.<sup>23-27</sup> Desde el estudio de Slamon<sup>28</sup> en CMM, en donde la población que sobre expresaba el Her2Neu recibió trastuzumab más quimioterapia *vs.* quimioterapia solamente, observándose un beneficio en respuestas, SLP y SG a favor de trastuzumab.

Era inminente la utilización de trastuzumab en el ámbito neoadyuvante en combinación con quimioterapia para evaluar las respuestas con esta nueva modalidad de tratamiento. El estudio de Buzdar<sup>29</sup> fue uno de los primeros en resolver esta interrogante al utilizar un esquema de quimioterapia neoadyuvante con cuatro ciclos de paclitaxel seguido de cuatro ciclos de FEC con trastuzumab semanal por 24 aplicaciones, obteniendo rPC de 41% *vs.* 21% a favor de trastuzumab. Cuando se inició este protocolo, la determinación de Her2Neu no se realizaba de manera rutinaria en las instituciones públicas por lo que no fue un criterio de inclusión. Solo se determinaron receptores hormonales en 30% de las pacientes.

Actualmente, el tratamiento del cáncer de mama en los últimos 10 años se ha personalizado con la determinación de receptores hormonales, Her2Neu y firmas genéticas. El futuro de la terapéutica radica en encontrar marcadores no sólo pronósticos, sino predictivos que permitan identificar qué grupo de pacientes obtendrá un mayor beneficio.

## ▷ CONCLUSIONES

La combinación de epirubicina más docetaxel como tratamiento neoadyuvante es activa y genera respuestas patológicas completas comparables con otros estudios. Se requiere de un mayor seguimiento para determinar el impacto en la SLE y SG.

## ESTE ESTUDIO RECIBIÓ FONDOS DE SANOFI-AVENTIS

## ▷ AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer a los Investigadores que contribuyeron para el desarrollo de este estudio (Neoadyuvancia):

Aguilar C, Ávila E, Cervantes G, Delgadillo F, Erazo A, Jiménez C, Juárez A, López J, Martínez R, Oliveros L, Ortiz L, Palacios G, Palomo A, Ramirez M, Rodríguez G, Sauza F, Serna M, Silva A, Torres C.

## REFERENCIAS

1. Honig SF: Treatment of metastatic disease: Hormonal and chemotherapy, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al, (Eds): Diseases of the Breast. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, 1996;pp:669-734.
2. Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen WJ, et al: Preclinical pharmacokinetics of paclitaxel and docetaxel. *Anti-Cancer Drugs* 1998;9:1-17.
3. A'Hern RPA, Smith IE, Ebbs SR: Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: The inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. *Br J Cancer* 1993;67:801-805.
4. Launchbury AP, Habboubi N. Epirubicin and doxorubicin: A comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat Rev* 1993;19:197-228.
5. Ganzina F. 4'-Epi-doxorubicin, a new analogue of doxorubicin: A preliminary overview of preclinical and clinical data. *Cancer Treat Rev* 1983;10:1-22.
6. Hurteloup P, Cappelere P, Armand JP et al. Phase II clinical evaluation of 4'-epidoxorubicin. *Cancer Treat Rev* 1983;67:337-41.
7. Valero V. Docetaxel as single-agent therapy in metastatic breast cancer: Clinical efficacy. *Semin Oncol* 1997;24(4,Suppl 13):11-8.
8. Cortes JE, Pazdur R. Docetaxel. *J Clin Oncol* 1995;13:2643-55.
9. Trudeau ME. First-line treatment of metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 1996;7(Suppl 2):9-12.
10. D. Mavroudis, A. Alexopoulos, N. Ziras, et al. **Front-line treatment of advanced breast cancer with docetaxel and epirubicin: A multicenter phase II study.** *Annals of Oncology* 2000;11:1249-1254.
11. Cristiana Sessa and Olivia Pagani. Docetaxel and Epirubicin in Advanced Breast Cancer. *Oncologist* 2001;6(Suppl 3):13-16.
12. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al: Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412-3417.
13. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003;21:4165-4174.
14. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al: Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-2685.
15. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, et al: Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4958-4965.
16. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer significantly enhanced response to docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20:1456-1466.
17. Moliterni A, Bolognesi A, Mansutti M, et al: Feasibility and locoregional activity of primary chemotherapy (PC) with doxorubicin/paclitaxel (AT) versus epirubicin/vinorelbine (EV) in operable breast cancer: A study by the Michelangelo Foundation. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:106. (Abstr 2087)
18. Steger GG, Kubista E, Hausmaninger H, et al: 6 vs. 3 cycles of epirubicin/docetaxel + G-CSF in operable breast cancer: Results of ABCSG-14. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl):15s. (Abstr 553)
19. Gunther G, Steger, Arik Galid, Michael Gnant, et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: Results of ABCSG-14. *J Clin Oncol* 2007;25:2012-2018.
20. Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985;230:1132-9.
21. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985;229:974-6.
22. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, et al. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986;232:1644-6.

23. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
24. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. **Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer.** *Science* 1989;244:707-12.
25. Seshadri R, Figgairi FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1936-42.
26. Press MF, Pike MC, Chazin VR, et al. HER-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993;53:4960-70.
27. Ravdin PM, Chamness GC. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers — a review. *Gene* 1995;159:19-27.
28. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, 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.
29. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-3685.