

Małgorzata Kruszwicka<sup>1</sup>, Radosław Lisiecki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Onkologiczny z Pododdziałem Hematologicznym, Pleszewskie Centrum Medyczne

<sup>2</sup>Oddział Chirurgiczny z Pododdziałem Urologicznym i Pododdziałem Chirurgii Onkologicznej, Pleszewskie Centrum Medyczne

# Leczenie neoadiuwantowe u chorej na HER2-dodatniego raka piersi — opis przypadku i przegląd aktualnych zaleceń

Neoadjuvant treatment in a patient with HER2-positive breast cancer — a case study and review of recent recommendations

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kruszwicka M, Lisiecki R. Neoadjuvant treatment in a patient with HER2-positive breast cancer — a case study and review of recent recommendations. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 322–325.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Adres do korespondencji:

Lek. Małgorzata Kruszwicka  
 Pleszewskie Centrum Medyczne  
 ul. Poznańska 125A, 63–300 Pleszew  
 Tel.: +48 (62) 742 07 62  
 e-mail: gosiawalczevska@op.pl

## STRESZCZENIE

Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe czy indukcyjne) w przebiegu raka piersi jest zarezerwowane dla miejscowo zaawansowanych guzów pierwotnie operacyjnych (leczenie neoadiuwantowe) lub pierwotnie nieoperacyjnych — w celu osiągnięcia operacyjności (leczenie indukcyjne). Leczenie to ma zastosowanie we wszystkich fenotypach raka piersi. Największą korzyść z leczenia przedoperacyjnego odnoszą chore z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) lub z HER2 dodatnim (nadekspresja bądź amplifikacja genu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2). W tej grupie pacjentek najczęściej uzyskuje się całkowitą odpowiedź potwierdzoną patologicznie (pCR), co przekłada się na poprawę rokowania. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej z całkowitą regresją guza pierwotnego po indukcyjnej chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem (obecnie wskazanie nier refundowane w Polsce) oraz przegląd piśmiennictwa poświęconego temu zagadnieniu.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, leczenie przedoperacyjne, trastuzumab, całkowita odpowiedź patologiczna

## ABSTRACT

Pre-operative breast cancer therapy (neoadjuvant or induction) is reserved for patients with locally advanced tumours primarily amenable to surgery (neoadjuvant treatment) or subjects with initially unresectable disease in whom respectability may be achieved following upfront systemic treatment (induction therapy). Initial systemic treatment may be used in all phenotypes of breast cancer. Patients with "triple-negative" breast cancer (TNBC) or human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)-positive tumours benefit most from preoperative therapy. Patients in this group most often achieve pathological complete response (pCR), which results in an improved prognosis. In this report, we present a case of complete tumour regression following neoadjuvant chemotherapy combined with trastuzumab (currently a non-reimbursed indication in Poland) and we review the literature on this issue.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant treatment, trastuzumab, pathological complete response

Copyright © 2015 Via Medica  
 ISSN 2450–1646  
 www.opk.viamedica.pl

## Wstęp

Standardowe leczenie raka piersi jest najczęściej leczeniem skojarzonym. Polega przede wszystkim na wykonaniu zabiegu operacyjnego, który w zależności od dodatkowych czynników prognostycznych i predykcyjnych należy uzupełnić chemioterapią, immunoterapią,

radioterapią oraz hormonoterapią. Chemioterapia neoadiuwantowa została uznana za tak samo efektywną jak adiuwantowa — mają one taką samą wartość u chorych pierwotnie operacyjnych w zakresie poprawy przeżycia [1]. U pacjentek nieoperacyjnych zastosowanie chemioterapii indukcyjnej pozwala na uzyskanie operacyjności, natomiast zastosowanie chemioterapii

neoadiuwantowej u chorych operacyjnych pozwala na zmniejszenie wyjściowego stopnia zaawansowania choroby, stwarzając możliwość ograniczenia zakresu operacji do leczenia oszczędzającego. U około 20% pacjentek z rakiem piersi stwierdza się HER2 (*human epidermal growth factor receptor*) dodatni podtyp biologiczny tego nowotworu. Stan HER2 określa się techniką immunohistochemiczną i klasyfikuje się jako ujemny (0, 1+) lub dodatni (3+), wartości graniczne (2+) wymagają oceny liczby kopii genu *HER2* metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*). Podtyp HER2 dodatni raka piersi wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby, skróceniem czasu przeżycia do nawrotu choroby po radykalnym leczeniu oraz czasu całkowitego przeżycia chorych. Jednocześnie nadmierna ekspresja tego receptora lub amplifikacja genu *HER2* jest czynnikiem predykcyjnym związanym z możliwością uzyskania odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego — trastuzumabu. W wyniku połączenia trastuzumabu z domeną zewnątrzkomórkową receptora HER2 na powierzchni komórki nowotworowej dochodzi do zahamowania szlaku przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego związanego z funkcją receptorów HER2 przez zablokowanie cyklu komórkowego w fazie G1/S [2]. Związanie receptora HER2 przez trastuzumab prowadzi do internalizacji i degradacji kompleksu HER2-trastuzumab, co powoduje zmniejszenie liczby receptorów HER2 na powierzchni komórki. Dodatkowo ze względu na swoją budowę (podklasa IgG1 przeciwciał) aktywność kliniczna trastuzumabu jest warunkowana mechanizmami immunologicznymi — głównie jest to cytotoksyczność zależna od przeciwciał (ADCC, *antibody dependent cellular cytotoxicity*) [3]. W metaanalizie badań III fazy wykazano, że dodanie trastuzumabu do pooperacyjnej chemioterapii zmniejsza o 40% względne ryzyko nawrotu oraz o 36% względne ryzyko zgonu w porównaniu z wyłączną chemioterapią [4]. Optymalny czas leczenia pooperacyjnego trastuzumabem wynosi 12 miesięcy [5, 6]. Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii neoadiuwantowej prowadzi u znacznego odsetka chorych na HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego raka piersi do uzyskania całkowitej odpowiedzi potwierdzonej patologicznie (pCR, *pathological complete response*), co wiąże się ze zwiększeniem odsetka wieloletnich przeżyć wolnych od choroby [7]. Na podstawie tych doniesień przedstawiona w artykule pacjentka otrzymała trastuzumab w leczeniu przedoperacyjnym.

## Opis przypadku

Pacjentka w wieku 65 lat w maju 2014 roku zauważyła mały guz piersi prawej oraz powiększony węzeł dołu pachowego prawego. Zmiana guzowata szybko zaczęła się powiększać. Chora po miesiącu zgłosiła się

do lekarza rodzinnego, a następnie trafiła do poradni onkologicznej. W badaniu przedmiotowym stwierdzono słabo ruchomy guz piersi prawej w kwadrancie górnym zewnętrznym o średnicy około 3 cm. Nie zaobserwowano zajęcia skóry i wciągnięcia brodawki sutkowej. W dole pachowym prawym obecny był słabo ruchomy pakiet węzłów chłonnych. Nie stwierdzono innych odchyśleń. W mammografii (12.05.2014) opisano obecność podejrzanego zagęszczenia w kwadrancie górnym zewnętrznym piersi prawej o wymiarach 25 × 20 mm. Wykonano biopsję gruboigłową zmiany w piersi prawej (3.06.2014). Wynik badania histopatologicznego był następujący: „Nisko zróżnicowany inwazyjny rak lity G-3, z ogniskami martwicy czopiatej i nasilonym naciekiem komórek limfoidalnych. Typ NST (*non special type*). Odczyny na receptory estrogenowy (ER, *estrogen receptor*) i progesteronowy (PR, *progesterone receptor*) ujemne. Odczyn na HER2 Score 3+ pozytywny (reakcja błonowa ciągła i reakcja w cytoplazmie), Ki-67 75%”. W ultrasonografii (USG) piersi uwidoczono nieregularny w obrysie guz o średnicy około 15 mm, w segmencie pachowym piersi prawej pakiet węzłów chłonnych o wymiarach 38 × 25 mm. W pozostałych badaniach obrazowych (rentgen [RTG] klatki piersiowej, USG jamy brzusznej) nie stwierdzono cech rozsiewu choroby. Ustalono wyjściowy stopień zaawansowania klinicznego — cT2N2M0. Chora była w stanie ogólnym dobrym — stopień sprawności I według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii neoadiuwantowej. Ze względu na możliwość zastosowania u chorej leku trastuzumab (nieodpłatna próbka leku) zgodnie z wynikami badań klinicznych pacjentce podano leczenie w schemacie 4 × AC–4 × TH (4 × dokсорubicyna + cyklofosfamid, następnie 4 × docetaksel + trastuzumab) w dawkach standardowych. Terapia przebiegła zgodnie z ustalonym planem. Nie wystąpiły opóźnienia w podawaniu kolejnych cykli leczenia. Chora otrzymała leczenie neoadiuwantowe w okresie 10.07–12.12.2014. Pacjentka była regularnie monitorowana kardiologicznie — wykonywano elektrokardiogram i echokardiografię serca przed leczeniem oraz w jego trakcie. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca utrzymywała się na stałym poziomie około 60%. Po podaniu pierwszych 4 cykli AC wykonano USG piersi, stwierdzając częściową odpowiedź. Po zakończonym leczeniu przedoperacyjnym wykonano kolejne badanie USG, w którym nie uwidoczono zmiany ogniskowej opisywanej w wyjściowym badaniu (lipiec 2014 r.). Na pograniczu segmentu pachowego piersi prawej i dolnego piętra pachy prawej opisano pojedynczy owalny, hipoechogenny węzeł chłonny bez zachowanej zatoki. Chora została zakwalifikowana do zabiegu operacyjnego. Mastektomię prawostronną z limfadenektomią pachową wykonano 2.01.2015 roku. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono całkowitą odpowiedź patologiczną — ypT0N0. W postępowaniu

uzupełniającym zastosowano radioterapię oraz kontynuowano leczenie trastuzumabem.

## Dyskusja

Do tej pory opublikowano już wiele badań dotyczących zastosowania trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym. Najbardziej istotne przykłady użycia w ramach leczenia neoadiuwantowego różnych opcji leczenia anty-HER2 prezentują badania NOAH (*Neoadjuvant Herceptin*), Neosphere (*Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in an Early Regimen Evaluation*) oraz Neo-ALTTO (*Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation*). Wyniki wielośrodkowego randomizowanego badania NOAH opublikowano w 2010 roku [7]. Celem badania była ocena skuteczności klinicznej jednoczesnego stosowania trastuzumabu z chemioterapią neoadiuwantową z udziałem antracyklin i taksanów, a następnie uzupełniającego zastosowania trastuzumabu, do łącznego czasu trwania leczenia wynoszącego rok. Do badania włączono pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, w tym z postacią zapalną. Chorych na HER2 dodatniego raka piersi randomizowano do grupy otrzymującej chemioterapię neoadiuwantową (doksorubicyna, paklitaksel, cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl) albo do grupy otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem z następnym rocznym leczeniem pooperacyjnym. W ramieniu badanym dołączenie trastuzumabu do chemioterapii wiązało się z istotną poprawą odsetka odpowiedzi (RR, *response rate*) (odpowiednio: 87% vs. 74%,  $p = 0,009$ ), odsetka pCR (38% vs. 19%,  $p = 0,001$ ) oraz 3-letniego odsetka przeżyć wolnych od zdarzeń (zgon lub progresja choroby) w porównaniu z grupą stosującą wyłącznie chemioterapię (71% vs. 56%,  $p = 0,013$ ). Zmniejszenie rozmiarów guza umożliwiło wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego z zaoszczędzeniem gruczołu piersiowego u większości pacjentek. Ponadto u około 30% chorych uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną w ocenie histopatologicznej po zabiegu operacyjnym. Dodatkowo zaobserwowano istotne zwiększenie odsetka chorych bez wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu w grupie pacjentek, u których uzyskano pCR w porównaniu z tymi, u których nie uzyskano pCR w obrębie gruczołu piersiowego i węzłów chłonnych okolicy pachowej (odpowiednio: 70% vs. 53% w 3-letnim okresie obserwacji,  $p = 0,0006$ ). Leczenie trastuzumabem było dobrze tolerowane. Mimo jednoczesowego stosowania tego leku z doksorubicyną jedynie u 2% chorych stwierdzono wystąpienie objawowej niewydolności serca. Po upływie 4 lat od pierwszej publikacji Gianni i wsp. [7] podsumowali długoterminowe korzyści po zastosowaniu trastuzumabu w leczeniu neoadiuwantowym u chorych na HER-2 dodatniego raka piersi, w którym potwierdzono korzyść w zakresie przeżycia po zastosowaniu

trastuzumabu przed operacją oraz znaczenie pCR w określeniu rokowania w tej grupie chorych.

Podwójna blokada HER2, czyli skojarzenie trastuzumabu odpowiednio z lapatynibem lub pertuzumabem oraz indukcyjną chemioterapią, była przedmiotem oceny w ramach badania Neo-ALTTO i NeoSphere [8, 9]. W badaniu Neo-ALTTO chore zakwalifikowane do leczenia przedoperacyjnego otrzymały paklitaksel w skojarzeniu z trastuzumabem, lapatynibem lub z obydwooma lekami. Terapia skojarzona została poprzedzona 6-tygodniową wybraną terapią celowaną. Najwyższy odsetek pCR osiągnięto w grupie chorych leczonych trastuzumabem i lapatynibem (51,3%) i był on znamienne większy niż w każdej z podgrup, w których zastosowano monoterapię lekiem anty-HER2. Nie zaobserwowano natomiast znamienych statystycznie różnic między odsetkiem pCR wśród pacjentek leczonych trastuzumabem a lapatynibem [8]. Z kolei w czteroramiennym badaniu NeoSphere chore otrzymywały docetaksel z trastuzumabem lub docetaksel z trastuzumabem i pertuzumabem, lub trastuzumab i pertuzumab, a w ramieniu czwartym docetaksel i pertuzumab. Najwyższy odsetek pCR (45,8%) obserwowano w grupie pacjentek w ramieniu trójlekowym, była to znamienna statystycznie różnica w porównaniu z każdą inną opcją terapeutyczną. Interesujące, że również w grupie chorych leczonych wyłącznie z udziałem terapii anty-HER2 u około 17% osiągnięto pCR. Analiza podgrup wykazała, że niezależnie od zastosowanego leczenia odsetek pCR był znacząco większy u chorych bez ekspresji receptora estrogenowego.

W dyskusji na temat całkowitej odpowiedzi potwierdzonej patologicznie istotna jest jej precyzyjna definicja. Niektórzy badacze definiują pCR jako odpowiedź uzyskaną w obrębie guza piersi, inni uwzględniają również regresję w pachowych węzłach chłonnych [10]. Różnie interpretowana jest także obecność zmian nieinwazyjnych w materiale pooperacyjnym, stąd między innymi rozbieżności w metaanalizach badań II i III fazy dotyczące pCR. Minckwitz i wsp. [11] konkludują, że tylko pCR definiowany jako ypT0ypN0 jest związany z poprawą przeżyć odległych. Odpowiedź typu ypTis, ypT1mic oraz ypN+ wiąże się z dużym ryzykiem nawrotu i nie powinna być określona jako pCR. Obecnie nawet połowa chorych ma szansę osiągnąć pCR po zastosowanym leczeniu przedoperacyjnym. Uzyskanie pCR poprawia rokowanie, co zostało potwierdzone po kilkuletnich okresach obserwacji [12]. Wyniki dotychczas opublikowanych badań nie są jednak jednoznaczne. W większości przypadków udowodniono rolę pCR jako czynnika prognostycznego wieloletnich przeżyć odległych. Dotychczas nie są również dostępne wyniki badań, które porównałyby bezpośrednio skuteczność trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w terapii adiuwantowej z uzyskanymi w terapii neoadiuwantowej łącznie z adiuwantową. Dodatkowo brak porównania tych schematów z leczeniem trastuzumabem tylko w le-

czeniu przedoperacyjnym, co z kolei jest uzasadnione ze względu na udowodnioną skuteczność tego leku w leczeniu pooperacyjnym [4].

W 2012 roku w *Journal of Clinical Oncology* opublikowano metaanalizę 7 randomizowanych badań klinicznych dotyczących stopnia odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe i wpływu uzyskanej odpowiedzi na przeżycia odległe. Łącznie zanalizowano ponad 6300 pacjentek leczonych z powodu raka piersi [11]. Chore podzielono na podgrupy zgodne z podtypami biologicznymi raka piersi (luminalny A, luminalny B, HER2-dodatni nieluminalny oraz bazalny). Wykazano, że w podgrupach wolno proliferujących guzów osiągnięcie pCR nie ma znaczenia prognostycznego, podczas gdy w podgrupach z dużą wartością Ki-67% pCR po leczeniu neoadiuwantowym pozwala na wskazanie grupy lepiej rokujących chorych. Największe znaczenie prognostyczne całkowitej odpowiedzi patologicznej wykazano dla typu HER2 dodatniego (nieluminalnego) oraz dla potrójnie ujemnych raków piersi (TNBC, *triple negative breast cancer*). W tych podtypach osiągnięcie pCR powodowało poprawę rokowania porównywalną do poziomu raka luminalnego A. Podobne wyniki uzyskał i przedstawili Cortazar i wsp. [13] w 2014 roku.

W opublikowanym w 2014 roku japońskim badaniu retrospektywnym zasugerowano, że chore na HER2(+) oraz ER(+) mają lepsze rokowanie, mimo niższego odsetka uzyskanych pCR w porównaniu z chorymi ER(-) [14]. W grupie 204 pacjentek leczonych przedoperacyjnie trastuzumabem pCR nie miał istotnego statystycznie znaczenia prognostycznego w grupie chorych ER(+) (współczynnik ryzyka 0,63;  $p = 0,56$ ). Rozpatrując niezależnie od statusu ER, chore na HER2(+) osiągają ponad 2-krotnie częściej pCR po skojarzeniu trastuzumabu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią.

W większości opublikowanych badań po przebytej immunochemioterapii przedoperacyjnej leczenie trastuzumabem było kontynuowane po operacji do roku i takie są aktualnie rekomendowane zalecenia dotyczące leczenia HER2-dodatniego raka piersi [15]. Brakuje wyników badań, które odpowiedziałyby na pytanie, czy u pacjentek otrzymujących trastuzumab w leczeniu przedoperacyjnym można ten lek pominąć w ramach leczenia uzupełniającego.

W postępowaniu uzupełniającym u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się radioterapię, a u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych (HR, *hormone receptor*) — hormonoterapię. Zgodnie z dostępną wiedzą przewiduje się w przyszłości jeszcze bardziej zindywidualizowane podejście, między innymi neoadiuwantowe leczenie u chorych na wczesnego HER2 dodatniego raka piersi [16], przerywanie leczenia anty-HER2 u pacjentek osiągających pCR lub modyfikację leczenia anty-HER2 u chorych bez pCR. Niezależnie od poszukiwania nowych możliwości zastosowania leków anty-HER2, równoczesna blokada innych

szlaków, na przykład receptora estrogenowego, czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), kinazy białkowej treoninowo-serynowej (mTOR, *mammalian target of rapamycin kinase*) lub 3-kinazy fosfatydilinozytolu (PI3K, *phosphoinositide 3-kinase*), może doprowadzić do dalszego wzrostu odsetka pCR u chorych na HER2-dodatniego raka piersi [17]. Prospektywne randomizowane badania odpowiedzą na pytanie, czy jest to grupa chorych mająca szansę na uniknięcie zabiegu operacyjnego lub uzupełniającej radioterapii [18].

## Piśmiennictwo

1. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. i wsp. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2672–2685.
2. Tokajuk P., Czartoryska-Artukowicz B., Wojtukiewicz M.Z. Leczenie interferujące z funkcją EGFR u chorych na raka piersi. *Onkol. Prakt. Klin.* 2011; 7: 159–176.
3. Wojtukiewicz M.Z., Sierko E. Leczenie ukierunkowane na cele molekularne w onkologii i hematologii. *Via Medica, Gdańsk* 2013; 18: 240–269.
4. Moja L., Tagliabue L., Balduzzi S. i wsp. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4: CD006243.
5. Goldhirsch A., Gelber R.D., Piccart-Giebart M.J. i wsp. 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.
6. Pivot X., Romieu G., Debled M. i wsp. 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.
7. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. i wsp. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow up of a randomised controlled superiority trial with parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 640–647.
8. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. i wsp. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet* 2012; 9816: 633–640.
9. Gianni L., Pierikowski T., Im Y.H. i wsp. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 25–32.
10. Green M.C., Buzdar A.U., Smith T. i wsp. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5983–5992.
11. Minckwitz G. von, Untch M., Blohmer J.-U. i wsp. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1796–1804.
12. Mayer E., Gropper A., Harris L. i wsp. Long-term follow-up after preoperative Trastuzumab and chemotherapy for HER-2 overexpressing breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 2015; 15: 24–30.
13. Cortazar P., Zhang L., Untch M. i wsp. Pathological complete response and long term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2015; 384: 164–172.
14. Tanioka M., Sasaki M., Shimomura A. i wsp. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in HER2-overexpressing breast cancer according to hormonal receptor status. *The Breast* 2014; 23: 466–472.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2.2015.
16. Salim D., Mutlu H., Eryilmaz M. i wsp. Molecular types and neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer — while molecular shifting is more common in Luminal A tumors, the pathological complete response is more frequently observed in HER2-like tumors. *Asian Pac. J. Canc. Prev.* 2014; 15: 9379–9383.
17. Minckwitz G. von, Loib S., Untch M. What is the current standard of care for anti-HER2 neoadjuvant therapy in breast cancer? *Rev. article: Oncol. J.* 2012; Cancer Network, [www.cancernetwork.com](http://www.cancernetwork.com).
18. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health.