

# Más allá de la primera línea del cáncer de mama metastásico HER2+

Carmen Salvador Coloma

Servicio de Oncología Médica. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva, Valencia

## Resumen

### Palabras clave:

Cáncer de mama metastásico. HER2 positivo. Segunda línea de tratamiento. Tratamiento dirigido. Trastuzumab. Anticuerpos conjugados.

El cáncer de mama HER2 positivo es uno de los tumores más agresivos. Se han desarrollado muchos agentes terapéuticos nuevos que permiten una importante mejoría en el pronóstico de estas pacientes. En primera línea, el estándar de tratamiento continúa siendo el doble bloqueo asociado a un taxano. Recientemente, los conjugados anticuerpo-fármaco de nueva generación han dado lugar a unos resultados sin precedentes, y se ha establecido el trastuzumab deruxtecán como un nuevo estándar en segunda línea. A pesar de los avances en el desarrollo terapéutico, la mayoría de las pacientes presentan resistencias y finalmente recaen. La esperanza de vida disminuye con cada línea adicional de tratamiento.

En respuesta a esta necesidad, se están explorando nuevos mecanismos, agentes dirigidos y combinaciones de fármacos que tratan de modificar la historia natural del cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

## Abstract

### Keywords:

Metastatic breast cancer. HER2-positive. Second line treatment. Targeted therapies. Trastuzumab. Antibody-drug conjugates.

HER2-positive breast cancer is one of the most aggressive diseases. Many new agents have been developed, and the prognosis of these patients has dramatically improved. In first line, the standard of care remains dual blockade associated with a taxane. Recently, new-generation antibody-drug conjugates has led to unprecedented results, establishing trastuzumab deruxtecan as a new standard in second-line. Despite the progress in therapeutic development, most patients develop resistance and eventually relapse. Overall life expectancy decreases with each additional line of treatment.

In response to this need, new mechanisms, targeted agents and combinations are being explored to change the natural history of HER2-positive metastatic breast cancer.

---

La autora declara que ha recibido becas de viajes como ponente de Roche, Daiichi Sankyo, Pfizer, Pierre Fabre, Seagen, Novartis y Gsk.

Salvador Coloma C. Más allá de la primera línea del cáncer de mama metastásico HER2+.  
Rev Cáncer 2023;37(2):75-83

DOI: 10.20960/revcancer.00025

### Correspondencia:

Carmen Salvador Coloma. Servicio de Oncología Médica. Hospital Lluís Alcanyís Xàtiva. Carrer Xàtiva, km. 2. 46800 Xàtiva, Valencia  
e-mail: salvador\_carcol@gva.es

## INTRODUCCIÓN

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se encuentra sobreexpresado y/o amplificado en aproximadamente el 15-20 % de los cánceres de mama (1,2). Este mecanismo anómalo de la vía HER2 confiere al tumor una mayor agresividad, facilita el crecimiento y expansión de las células tumorales, pero a su vez ofrece una oportunidad para el desarrollo y/o utilización de tratamientos dirigidos (3,4). Históricamente la sobreexpresión de este receptor se ha asociado con un incremento del riesgo de recurrencia y una peor supervivencia. Sin embargo, el pronóstico de estas pacientes ha mejorado de forma considerable como resultado del desarrollo de fármacos anti-HER2, como el trastuzumab (5,6). La habilidad de nuevos fármacos altamente activos frente a la vía HER2, junto con el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, está ofreciendo la oportunidad de alcanzar elevadas tasas de supervivencia en el entorno metastásico (2-7). El subtipo HER2 positivo está superando los resultados en supervivencia del cáncer de mama HER2 negativo (5). Debido a que el uso de tratamientos dirigidos anti-HER2 ha mejorado el pronóstico de estas pacientes, se recomienda que reciban tratamiento dirigido contra esta diana desde la primera hasta la última línea de tratamiento (8).

Hace dos décadas que con la adición de trastuzumab a la quimioterapia se mejoró la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) (3). Posteriormente, se introdujo el pertuzumab, anticuerpo monoclonal que se dirige a la superficie de la proteína del receptor HER2 evitando la formación del heterodímero HER2-HER3, la forma de señalización más activa (9). La combinación de un taxano con el doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab alcanzó, en primera línea, una supervivencia sin precedentes de 57,1 meses, basándonos en los resultados del estudio de fase III CLEOPATRA, y se considera, hasta la fecha, el tratamiento estándar en primera línea (10).

En los últimos años se han realizado importantes avances en el diseño de anticuerpos conjugados, anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosina cinasa que han permitido el desarrollo de fármacos de nueva generación que han cambiado de forma significativa el paradigma en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico (11).

## SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES

Para las pacientes con cáncer de mama metastásico que progresan a un tratamiento dirigido anti-HER2, se recomienda continuar con estos agentes en los regímenes subsiguientes, siempre que no exista evidencia de toxicidad clínicamente significativa (12). La decisión de conti-

nuar con el tratamiento dirigido anti-HER2 y la elección de la siguiente terapia debe basarse en una valoración individualizada de la toxicidad, la preferencia del paciente y los tratamientos previos (12).

## Opciones de tratamiento para líneas tempranas

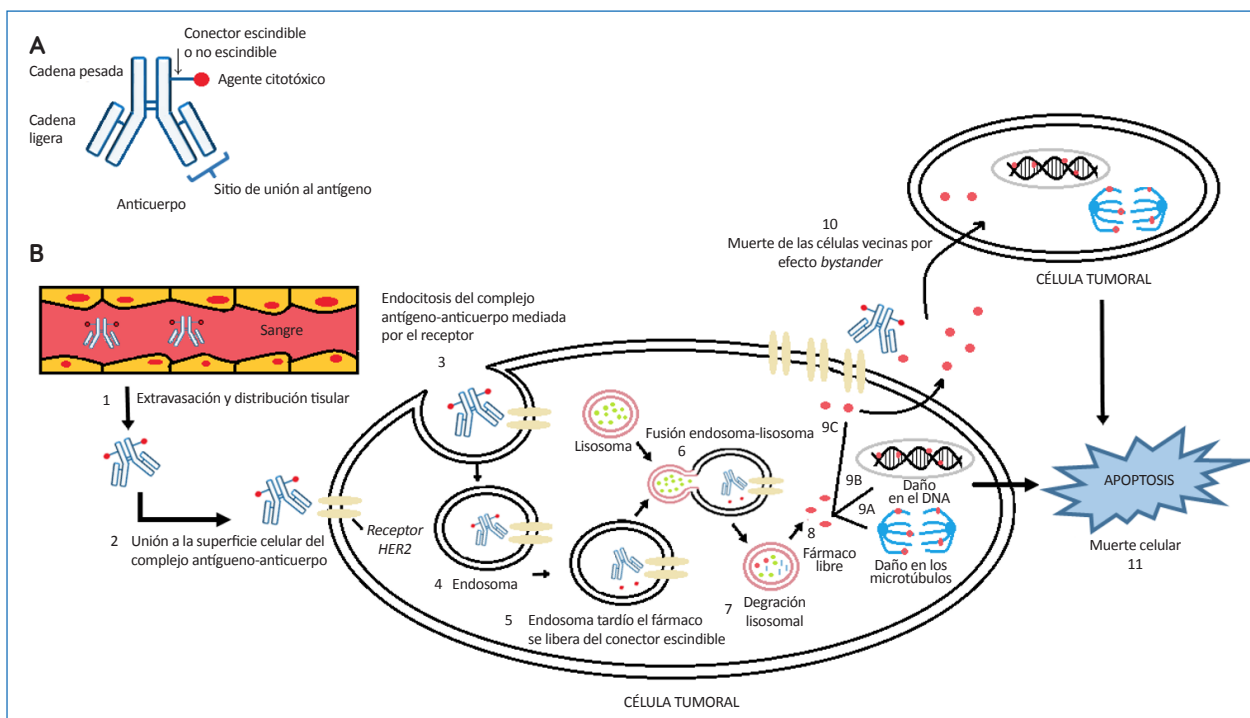
### Anticuerpos conjugados

Los anticuerpos conjugados consisten en un anticuerpo monoclonal que se encuentra unido, habitualmente, a un quimioterápico (Fig. 1A). El anticuerpo reconoce el antígeno tumoral y deposita el fármaco citotóxico directamente en la célula cancerosa, reduciendo la toxicidad y mejorando la eficacia como, por ejemplo, el trastuzumab-emtansina (T-DM1) (13). El anticuerpo y el quimioterápico se encuentran unidos por un conector. El conector es una estructura crítica y puede ser de dos tipos: escindible o no escindible. Estos puntos de unión deben mantenerse estables en la circulación, pero deben ser fácilmente separables en el espacio intracelular para permitir la liberación del fármaco. Los conectores escindibles depositarán el quimioterápico mediante hidrólisis o proteólisis, mientras que en los no escindibles dependerán de la degradación del anticuerpo para soltar la carga (14) (Fig. 1B).

Para tratar de evitar las resistencias se ha desarrollado una nueva generación de anticuerpos conjugados como el trastuzumab deruxtecán (T-DXd) y el trastuzumab duocarmazina (SYD985). Son similares al T-DM1, dado que usan anticuerpos con la misma secuencia que el trastuzumab, y utilizan como diana el mismo antígeno (5). Sin embargo, tienen diferencias en la tecnología del conector que permite que se escindan bajo unas condiciones específicas y no requieren una degradación lisosomal como el T-DM1. Las cargas citotóxicas tienen diferentes mecanismos de acción y propiedades, como la permeabilidad de membrana, lo que les permite eliminar las células vecinas sin necesidad de realizar la presentación de antígeno, mejorando de forma considerable la eficacia de estos agentes (15) (Fig. 1B). Estas propiedades han permitido que estos fármacos tengan actividad en tumores que expresan bajos niveles de HER2 (definidos como tumores *HER2-low*) y permiten el tratamiento de pacientes con tumores HER2-negativos, donde también han demostrado actividad (15). El desarrollo de estos anticuerpos conjugados se considera uno de los avances más importantes en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en general y particularmente en el cáncer de mama HER2 positivo (16,17).

### Fam-trastuzumab deruxtecán (T-DXd)

Es un conjugado anticuerpo-fármaco que contiene un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido a HER2,



**Fig. 1.** A. Estructura general de los conjugados anticuerpo-fármaco. B. Mecanismo general de acción de los conjugados anticuerpo-fármaco: 1. Extravasación y distribución tisular. 2. Unión a la superficie celular del anticuerpo. 3. Endocitosis del complejo antígeno-anticuerpo mediada por el receptor. 4. Endosoma. 5. Endosoma tardío: el fármaco se libera del conector escindible. 6. Fusión del lisosoma y endosoma. 7. Degradación lisosomal: el fármaco se libera de conector escindible y no escindible. 8. Fármaco libre. 9A. Daño en los microtúbulos. 9B. Daño en el ADN. 9C. Fármaco libre activo. 10. Muerte de las células vecinas que no presentan el antígeno por efecto bystander (no todos los anticuerpos conjugados presentan esta característica). 11. Muerte celular.

unido covalentemente al deruxtecán, un inhibidor de la topoisomerasa I, mediante un conector escindible (18). El inhibidor de la topoisomerasa I es permeable a la membrana celular, lo que le permite matar a las células de alrededor independientemente de la expresión de HER2; este proceso se denomina efecto *bystander* (18,19). Comparado con T-DM1, el T-Dxd se caracteriza por una mayor ratio fármaco-anticuerpo (T-Dxd 7,7:1 frente a T-DM1 3,5:1) (19). Los primeros datos con T-Dxd fueron los del estudio de fase I y mostraron resultados prometedores en pacientes muy pretratados con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, pero también en pacientes con HER2 1+ y 2+, y sin amplificación de HER2 (20). La tasa de respuesta objetiva (TRO) en 111 pacientes fue del 59,5 %, con una mediana de duración de respuesta de 20,7 meses. La toxicidad más común fue hematológica, pero cabe destacar que dos pacientes fallecieron debido a una enfermedad pulmonar intersticial (20). El estudio de fase II DESTINY-breast01 confirmó la actividad clínica del T-Dxd en las pacientes HER2 positivas resistentes a T-DM1 (Tabla I) y confirmó 5,4 mg/kg como la dosis recomendada para continuar el desarrollo en los estudios de fase III (21). Un total de 184 pacientes, con una media de seis líneas previas de tratamiento para enfermedad metastásica, recibieron T-Dxd a la dosis recomendada. El objetivo primario

fue la respuesta valorada por revisión central independiente con los objetivos secundarios de eficacia y seguridad (21). Los resultados actualizados con 20,5 meses de seguimiento confirmaron una TRO del 61,4 % y una supervivencia libre de progresión (SLP) de 19,4 meses, con una mediana de duración de respuesta de 20,8 meses. Los efectos adversos de grado 3 más frecuentes fueron la neutropenia, anemia y náuseas. Aproximadamente un 15,2 % de las pacientes presentaron una enfermedad pulmonar intersticial y un 2,7 % (5 pacientes) fallecieron (22). Como resultado de la actividad clínica demostrada en el estudio de fase II para pacientes con resistencia a tratamientos previos, incluido T-DM1, T-Dxd fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso en pacientes con carcinoma HER2 positivo metastásico que hubieran recibido al menos dos líneas previas de tratamiento (5). Los datos más relevantes de la actividad clínica del T-Dxd son los recogidos de la comparación directa con T-DM1 en el estudio de fase III DESTINY-breast03 (23) (Tabla I). Las pacientes tenían que haber recibido previamente taxano-trastuzumab y eran aleatorizadas 1:1 a recibir T-Dxd o T-DM1. Se incluyó un total de 524 pacientes. Aunque la mediana de SLP no se ha alcanzado en la rama de T-Dxd, y fue de 6,8 meses en el grupo de T-DM1, la tasa de SLP a 12 meses fue del 75,8 % frente al 34,1 %,

respectivamente (HR: 0,28;  $p = 7,8 \times 10^{-22}$ ), y también se observó una mejor tasa de respuesta global con T-Dxd (79,7 % frente a 34 %). Los datos de supervivencia global (SG) eran inmaduros en el momento de la primera publicación, pero con una tendencia al beneficio en el brazo de T-Dxd (HR: 0,56;  $p = 0,007172$ ). T-Dxd se asoció a la enfermedad intersticial pulmonar en un 10,5 % de las pacientes, pero no se produjeron muertes tóxicas (23).

Pacientes con metástasis cerebrales tratadas y estables podrían ser incluidas en el DESTINY-Breast03. Un análisis de subgrupos mostró que T-Dxd es activo frente T-DM1 en pacientes con historia de metástasis cerebrales (HR: 0,25; IC 95 %: 0,13-0,45). La TRO en el sistema nervioso central (SNC) fue también superior para los tratados con T-Dxd (63,9 % frente 32,8 %), lo que sugiere que T-Dxd podría ser una opción válida para pacientes con afectación del SNC

(24). Todo ello se está evaluando en multitud de ensayos clínicos que se encuentran en reclutamiento en estos momentos (DEBBRAH (25), TUXEDO (26), DESTINY-Breast12 (27)). Estos datos han cambiado el tratamiento del cáncer de mama HER2 metastásico y han posicionado, actualmente, al T-Dxd como un estándar de segunda línea en el entorno metastásico, desplazando T-DM1 a líneas posteriores (28). El estudio DESTINY-Breast03 permitió la aprobación del fármaco como tratamiento de segunda línea tras recibir un régimen anti-HER2 en la enfermedad metastásica o en el entorno adyuvante o neoadyuvante con una rápida progresión durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes (23,29).

Con los resultados tan esperanzadores que se han obtenido en segunda línea, otros estudios se encuentran en marcha para examinar T-Dxd en primera línea, como el DESTINY-Breast07 (30) o el DESTINY-Breast09 (31) (fase III

**Tabla I.** Principales ensayos con trastuzumab deruxtecán y trastuzumab emtansina

Ensayo	Fase	ACC y características	Población incluida	Diseño	Resultados
<b>Trastuzumab deruxtecán (T-Dxd)</b>					
DESTINY-BREAST01 (21,22)	Fase II	- ACC: T-Dxd - Carga: derivado exatecán - RFA: 7,7:1	- 184 pacientes - CMM HER2+ previamente tratadas con T-DM1	- Brazo único de T-Dxd	Brazo único de T-Dxd: - TRO: 61,4 % - SLP: 19,4 m (14,1-NE) - SG: 24,6 m (23,1- NE)
DESTINY-BREAST03 (23)	Fase III	- Conector: escindible - Efecto <i>bystander</i> : sí	- 261 pacientes - 2ª línea - CMM/IR HER2+ previamente tratadas con taxano y trastuzumab	- A: 5,4 mg/kg iv T-Dxd cada 3 semanas - B: 3,6 mg/kg iv T-DM1 cada 3 semanas	T-Dxd frente a T-DM1: TRO: 79,7% frente a 34,2% SLP: NR frente a 6,8 m HR: 0,28 (0,22-0,37) SG: NR frente a NR HR: 0,56 (0,36-0,86) SG (12 m): 94,1 % frente a 85,9 %
<b>Trastuzumab emtansina (T-DM1)</b>					
EMILIA (40)	Fase III	- ACC: T-DM1 - Carga: DM1 - RFA: 3,5:1 - Conector: no escindible - Efecto <i>bystander</i> : no	- 991 pacientes - 2ª línea - CMM/LA HER2 + - Tratamiento previo con taxano + trastuzumab	- A: 3,6 mg/kg iv T-DM1 cada 3 semanas - B: 1000 mg/m <sup>2</sup> vo capecitabina días 1-14 cada 3 semanas + 1250 mg vo lapatinib días 1-21	T-DM1 frente a C + L: SLP: 9,6 m frente a 6,4 m HR: 0,68 (0,55-0,86) SG: 30,9 m frente a 25,1 m HR: 0,65 (0,55-0,77)
TH3RESA (41,42)	Fase III		- 602 pacientes - CMM HER2+ - Tratamiento previo con taxano, trastuzumab, lapatinib	- A: 3,6 mg/kg iv T-DM1 cada 3 semanas - B: tratamiento a elección del investigador	T-DM1 frente a TPC: SLP: 6,2 m frente a 3,3 m HR: 0,53 (0,53-0,66) SG: 22,7 m frente a 15,8 m HR: 0,68 (0,54-0,85)
ACC: anticuerpo conjugado; T-Dxd: trastuzumab deruxtecán; RFA: ratio fármaco-anticuerpo; CMM: cáncer de mama metastásico; HER2+: HER2 positivo; T-DM1: trastuzumab emtansina; TRO: tasa de respuesta objetiva; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; IR: irreseccable; iv: intravenoso; LA: localmente avanzado; vo: vía oral.					

con tres brazos: T-DXd y T-DXd con pertuzumab comparado con el estándar en primera línea trastuzumab-pertuzumab y taxano). La eficacia del T-DXd también se está evaluando en enfermedad temprana en pacientes con enfermedad residual tras completar el tratamiento neoadyuvante DESTINY-Breast05 (32).

### Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1)

Es un anticuerpo conjugado humanizado anti-HER2 IgG1 donde trastuzumab se encuentra asociado a DM1 (derivado de maitasina), un inhibidor de microtúbulo; ambos se encuentran unidos mediante un conector estable no escindible (33). Precisa un lisosoma para ser procesado y, por tanto, el efecto lo tendrá únicamente en la célula tumoral. No afectará a las células vecinas debido a la impermeabilidad de membrana de sus complejos, no tendrá efecto *bystander* (34). La reducción de la expresión de HER2 deshabilita la internalización del anticuerpo y, por tanto, representará un mecanismo de resistencia al fármaco (35-36). La heterogeneidad tumoral de la expresión de HER2 también reduce el acceso de T-DM1 a las células que no expresan HER2 y puede influir en la resistencia primaria al anticuerpo conjugado (37). La ratio fármaco-anticuerpo es 3,5:1 (DM1: trastuzumab) (38). Este anticuerpo tiene el mecanismo de acción tanto del trastuzumab como del DM1. El anticuerpo trastuzumab se une al dominio IV del dominio extracelular de HER2, así como a los receptores Fc y al complemento C1q. Además, inhibe la señalización a través de la vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y media la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). DM1 es el componente citotóxico que inhibe la polimerización de la tubulina; produciendo que las células se paren en la fase G2/M del ciclo celular y, en última instancia, conduce a la muerte celular apoptótica (11).

T-DM1 ha sido considerado en los últimos 10 años la mejor opción de tratamiento para las pacientes que progresan tras una primera línea de tratamiento con trastuzumab y un taxano, basándose en el estudio de fase III EMILIA (39). Las pacientes fueron aleatoriamente asignadas a recibir 3,6 mg/kg de T-DM1 cada 3 semanas o 1000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina los días 1 a 14 cada 3 semanas, más 1250 mg de lapatinib diario. El estudio mostró un incremento en la mediana de SLP a favor del brazo de T-DM1 de 9,6 meses frente a 6 meses (HR: 0,65; IC 95 %: 0,55-0,77;  $p < 0,001$ ) y también un beneficio en la mediana de SG de 30,9 meses frente a 25,1 meses (HR: 0,68; IC 95 %: 0,55-0,85;  $p < 0,001$ ). La TRO para el T-DM1 fue del 43,6 % frente al 30,8 % para el brazo control ( $< 0,001$ ). En términos de efectos adversos se reportaron más efectos de grados 1 y 2 para la rama experimental. Trombocitopenia (12,9 %) y la elevación de transaminasas

(AST en un 4,3 % y ALT en 2,9 %) fueron los eventos de grado 3 más frecuentes asociados a T-DM1 (39). El protocolo fue modificado y se permitió el entrecruzamiento de las pacientes a T-DM1. Un total de 27 % de pacientes cruzaron a la rama experimental. En el análisis final, el objetivo primario del estudio EMILIA pudo confirmarse, y se observó un aumento de la mediana de SG de 29,9 meses frente a 25,9 meses (HR: 0,75; IC 95 %: 0,64-0,88) para la rama de T-DM1 y la rama control, respectivamente (39). El perfil de seguridad se mantuvo sin cambios, por lo que se confirmó la seguridad y la eficacia (40). T-DM1 también fue comparado con el tratamiento de elección por el investigador en el estudio de fase 3 TH3RESA en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo muy pretratadas, con una mediana de cuatro líneas previas, incluyendo trastuzumab, lapatinib y un taxano en cualquier escenario con progresión a dos o más regímenes de tratamiento dirigido anti-HER2. El estudio mostró un aumento en mediana de SLP de 6,2 meses frente a 3,3 meses (HR: 0,53; IC 95 %: 0,42-0,66;  $p < 0,0001$ ) y una mediana de SG de 22,7 meses frente a 15,8 meses (HR: 0,68; IC 95 %: 0,54-0,85;  $p = 0,0007$ ) (41,42). Los resultados de ambos estudios, EMILIA y TH3RESA, demostraron que T-DM1 aumenta la SLP y la SG en pacientes con cáncer de mama avanzado refractario a otras líneas de tratamiento anti-HER2 (39-42) (Tabla I). Por ello, hasta 2021 fue el tratamiento estándar en segunda línea para las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (39,40). Intentos posteriores de posicionar T-DM1 en el tratamiento avanzado de primera línea o incluso en el entorno neoadyuvante no tuvieron tanto éxito, ya que no mostraron beneficio significativo y no se utilizan en la práctica clínica habitual (43,44). Sin embargo, no ha sido así en el entorno adyuvante, el estudio KATHERINE muestra que T-DM1 disminuye el riesgo de recidiva en las pacientes con enfermedad residual tras el tratamiento neoadyuvante (45).

### Alternativas de tratamiento para líneas más tardías

Para las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que presentan progresión tras un régimen con trastuzumab, T-DXd y T-DM1 existen múltiples opciones disponibles. Sin embargo, no existe una evidencia clara que nos indique la secuencia óptima de tratamiento.

### Inhibidores de la tirosina cinasa (ITK)

Los ITK inhiben el crecimiento celular y se unen al dominio catalítico de la quinasa en el citoplasma de la familia HER. Los fármacos que se encuentra aprobados para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo en la actualidad son lapatinib, neratinib y tucatinib. Se diferencian en la especificidad a la proteína HER, la reversibilidad de la unión y el peso molecular (16).

## Tucatinib

Es el más novedoso y probablemente el ITK más prometedo. Es altamente selectivo para el dominio cinasa de HER2 con solo una mínima inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (46). El estudio de fase II HERCLIMB combinaba tucatinib o placebo con trastuzumab y capecitabina en pacientes que habían recibido trastuzumab, pertuzumab y T-DM1 (46). Este es el primer gran ensayo que incluyó pacientes con metástasis cerebrales activas o tratadas. La mediana de SLP aumentó en la rama de tucatinib de 4,9 a 7,6 meses (HR: 0,57; IC 95 %: 0,47-0,70;  $p < 0,00001$ ). En la población total, la mediana de SG en el brazo de tucatinib fue de 24,7 meses y 19,2 meses en el brazo de placebo (HR: 0,73; IC 95 %: 0,59-0,90;  $p = 0,004$ ) (47). Los efectos adversos más comunes incluyeron la diarrea, la eritrodisestesia palmar-plantar, náuseas, fatiga y vómitos para el brazo de combinación de tucatinib; solo el 5,7 % de las pacientes tuvieron que suspender el tucatinib (47).

El tucatinib presenta un importante beneficio dado que atraviesa la barrera hematoencefálica. El estudio HER2CLIMB incluyó un total de 291 pacientes con metástasis cerebrales. El riesgo de progresión intracraneal o muerte disminuyó en un 68 % para el brazo experimental (HR: 0,32; IC 95 %: 0,22-0,48;  $p < 0,0001$ ). La mediana de progresión intracraneal fue de 9,9 meses frente a 4,2 meses a favor de tucatinib. La mediana de SG fue de 18,1 meses frente a 12 meses, también a favor del brazo de tucatinib (48). Los resultados obtenidos en este estudio con tucatinib, trastuzumab y capecitabina han permitido la aprobación de la combinación. En estos momentos, es uno de los tratamientos de elección en tercera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

## Neratinib

Es un ITK irreversible pan-HER (actúa sobre EGFR, HER2 y HER4). El estudio de fase III NALA le da la indicación en el entorno metastásico. Las pacientes, que tenían que haber recibido al menos dos regímenes anti-HER2 previos, eran aleatorizadas a recibir capecitabina con lapatinib o neratinib (49). La SLP fue de 8,8 meses frente a 6,6 meses (HR: 0,76;  $p = 0,0059$ ) y con una mediana de SG de 24 meses frente a 22 meses (HR: 0,88; IC 95 %: 0,72-1,07). La diarrea fue el evento adverso más frecuente. Diarrea de grado  $\geq 3$  en el 24 % de las pacientes que reciben neratinib con capecitabina frente a 13 % de los que recibieron lapatinib con capecitabina (49). La FDA da la aprobación al fármaco basándose en este estudio. En la paciente metastásica el papel de neratinib, en la práctica clínica habitual, en el que están aprobados otros inhibidores de la tirosina cinasa es incierto (2).

## Lapatinib

Fue el primer ITK aprobado para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo e inhibe de forma reversible EGFR1, HER y HER4 (50). En combinación con capecitabina, la SLP aumentó de 4,3 meses a 6,2 meses frente a capecitabina sola (HR: 0,55). La SG pasó de 64,7 semanas a 75 semanas, pero no fue estadísticamente significativa. Se valoró en otro estudio de fase III el lapatinib en monoterapia frente al lapatinib combinado con trastuzumab tras la progresión a trastuzumab. La mediana de SLP en el brazo de combinación se prolongó de 8,1 semanas a 11,1 semanas (HR: 0,74), la SG de 9,5 meses a 14 meses (HR: 0,74). Los eventos adversos más frecuentes con lapatinib fueron diarrea, náuseas y erupción cutánea (51). También se observó una mejora en SLP en la combinación con el inhibidor de aromatasa frente a letrozol solo (52). Aunque el papel del lapatinib no se encuentra claramente definido en estos momentos podría ser una opción para líneas muy tardías (2).

## Pirotinib

Es un ITK pan-HER irreversible de segunda generación (HER1, HER2 y HER4). El estudio de fase III PHOEBE comparó pirotinib con lapatinib, ambos en combinación con capecitabina. Las pacientes tenían que haber recibido tratamiento previo con trastuzumab y taxanos. La mediana de SLP fue de 12,5 meses frente a 6,8 meses para el brazo experimental y el control, respectivamente (HR: 0,39; IC 95 %: 0,27-0,56;  $p < 0,0001$ ) (53). Pirotinib podría ser una opción de tratamiento en pacientes que han progresado a trastuzumab y quimioterapia. Sin embargo, estos estudios no han incluido pacientes politratadas con fármacos dirigidos contra HER2; el pirotinib no ha sido comparado con los anticuerpos conjugados más nuevos, como T-DXd (11).

## Anticuerpos

### Margetuximab

Es un anticuerpo que comparte la misma fracción variable que trastuzumab y, por lo tanto, se une al mismo epítipo del receptor HER2. Incorpora una región Fc para aumentar la activación inmune con el fin de mejorar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) que favorece un mejor reconocimiento del tumor por parte de las células *natural killer* (NK) (11). Se ha evaluado este fármaco en el estudio de fase III SOPHIA (54). Las pacientes que habían recibido dos o más líneas previas de tratamiento anti-HER2 fueron aleatorizadas a recibir margetuximab más quimioterapia o trastuzumab más quimioterapia. La SLP



mejoró con margetuximab (5,8 meses frente a 4,9 meses; HR: 0,76;  $p = 0,03$ ), pero no demostró beneficio significativo en SG (54).

## Anticuerpos conjugados

### Trastuzumab deruxtecán (T-DXd)

Para las pacientes que no han recibido T-DXd en segunda línea, este anticuerpo conjugado podría ser una opción en tercera línea sobre la base de la actividad publicada en el estudio de fase II DESTINY-BREAST01 (21,22) (Tabla I).

## Otras opciones terapéuticas

Se recomienda continuar con los agentes anti-HER2 en los regímenes subsiguientes, siempre que no exista evidencia de toxicidad clínicamente significativa (12). Deberían considerarse estrategias basadas en trastuzumab combinado con las distintas quimioterapias, de forma secuencial, si las opciones terapéuticas comentadas previamente se han agotado, no se consideran adecuadas o no están disponibles (2). Finalmente, cabría destacar el anticuerpo conjugado trastuzumab duocarmazina (basado en trastuzumab unido mediante un conector escindible a la duocarmicina) que ha demostrado una actividad antitumoral prometedora en pacientes muy pretratadas (2). El ensayo de fase III TULIP, realizado en pacientes que habían recibido dos o más líneas previas se aleatorizaban a trastuzumab duocarmazina o el tratamiento de elección del investigador. El estudio mostró una mejoría significativa pero modesta de SLP (mediana de SLP de 7 meses frente a 4,9 meses) (55).

## Enfermedad triple positiva

La enfermedad HER2 positiva es muy heterogénea y se hace más evidente su complejidad en los tumores con expresión conjunta del receptor hormonal y HER2. Esto supone aproximadamente la mitad de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (2,16). Dos estudios de fase III no han mostrado beneficio de trastuzumab con inhibidor de aromatasa en términos de SG (16). Se han realizado estudios posteriores para valorar la combinación de doble bloqueo anti-HER2 y tratamiento hormonal (2). Concretamente, la asociación de pertuzumab o lapatinib a trastuzumab más inhibidores de la aromatasa ha demostrado ser más eficaz que el bloqueo único de HER2 más terapia endocrina —estudios PERTAIN (56) y ALTERNATIVE (57)—. El estudio de fase II MonarchHER, realizado en pacientes con dos o más líneas previas de tratamiento, mostró la eficacia del inhibidor de ciclina dependiente de la quinasa 4/6 (CDK4/6) abemaciclib más fulvestrant y trastuzumab. El brazo de control era abema-

ciclib más trastuzumab o quimioterapia estándar más trastuzumab. La triple combinación demostró un beneficio significativo en SLP, con 8,3 meses frente a 5,7 meses (58).

## Inmunoterapia

Los estudios del microambiente tumoral han demostrado que el mayor potencial inmunogénico lo presenta el cáncer de mama triple negativo y los subtipos HER2 positivos (2). Basándose en esto, y en el mecanismo de acción con base inmunitaria del trastuzumab, sería atractivo plantear la hipótesis de que a largo plazo las respuestas observadas con el bloqueo de HER2 podrían atribuirse a un mecanismo relacionado con el sistema inmunitario (2). En este contexto, la adición de la inmunoterapia teóricamente podría generar sinergia con los anti-HER2 y mejorar la tasa de respuestas (2). Actualmente, muchos estudios están probando esta hipótesis. Sin embargo, hasta la fecha los resultados con inmunoterapia han sido discordantes en el subtipo HER2 positivo, con algún grado de actividad en pacientes metastásicas con PD-L1, HER2 positivo (59,60), pero sin mejoría en la respuesta patológica completa en el entorno temprano (2,60).

## CONCLUSIONES

En las últimas dos décadas la historia natural del cáncer de mama HER2 positivo se ha modificado por completo. Hemos sido testigos de cómo una mejor comprensión de la biología del tumor y de los mecanismos de resistencia ha mejorado el desarrollo de nuevos fármacos más específicos y potentes. El cáncer de mama HER2 positivo es un ejemplo de los subtipos más exitosos en beneficiarse de estas estrategias. Ha pasado de presentar el peor pronóstico a convertirse en uno de los mejores, con una tasa de recaída y muerte relativamente baja respecto a otros subtipos (2). Sin embargo, a pesar de esta transformación, todavía existe un número importante de pacientes que recidiva (2). En el contexto metastásico, el doble bloqueo anti-HER2 en primera línea sigue siendo la opción principal y, actualmente, T-DXd se ha convertido en el nuevo tratamiento estándar en segunda línea, que ha mejorado drásticamente el pronóstico de estas pacientes. A partir de la tercera línea de tratamiento, cada vez son más las opciones que se están desarrollando (11). Para decidir la mejor estrategia, debemos considerar la toxicidad y la eficacia de cada fármaco, así como las características clínicas de las pacientes. Sin embargo, a pesar de estos importantes avances, la mayoría de las pacientes se vuelven resistentes. En respuesta a esta necesidad, se están desarrollando nuevas opciones terapéuticas y combinaciones de ellas, con diversos mecanismos de acción, varios de los cuales hemos ido mencionando y se postulan como opciones prometedoras.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Noone AM, Cronin KA, Altekruze SF, Howlander N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the surveillance epidemiology and end results program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(4):632-41. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0520
2. Gion A, Trapani D, Cortés A, Valenza C, Lin N, Cortés J, et al. Systemic Therapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Moving Into a New Era. *Am Soc Clin Oncol Educa Book* 2022;42:82-92. DOI: 10.1200/EDBK\_351222
3. Slamon DJ, Leyland-jones B, Shak S, Fuchs H, Bajamonde A, Fleming T, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101
4. Pérez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32:3744-52. DOI: 10.1200/JCO2014.555730
5. Escrivá de Romani E, Saura C. The change of paradigm in the treatment of HER2-positive breast cancer with the development of new generation antibody-drug conjugates. *Cancer Drug Resist* 2023;6:45-58. DOI: 10.20517/cdr.2022.52
6. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:977-84. DOI: 10.1093/annonc/mdl475
7. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010;28(1):92. DOI: 10.1200/JCO2008.199844
8. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:2014(6):CD006242. DOI: 10.1002/14651858.CD006242.pub2
9. Metzger-Filho Q, Winer EP, Krop I. Pertuzumab: optimizing HER2 blockade. *Clin Cancer Res* 2013;19:5552-6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0518
10. Swain SM, Miles D, Kim S, Im Y-H, Im S-A, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:519-30. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0
11. Vega Cano KS, Marmolejo Castañeda DH, Escrivá de Romani S, Saura C. Systemic therapy for HER2-positive metastatic breast cancer: current and future trends. *Cancers* 2023;15(12):51. DOI: 10.3390/cancers15010051
12. Anne F Schott, MD. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. UpToDate. 2023;87(18). Available from: [www.uptodate.com](https://www.uptodate.com). DOI: 10.1097/01ASM.00000921968.31670b5
13. Hafeez U, Parakh S, Gan HK, Scott AM. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Molecules* 2020;25(20):4764. DOI: 10.3390/molecules25204764
14. Kalim M, Chen J, Wang S, Lin C, Ullah S, Liang K, et al. Intracellular trafficking of new anticancer therapeutics: antibody-drug conjugates. *Drug Des Dev Ther* 2017;11:2265-76. DOI: 10.2147/DDDT.S135571
15. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387:9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
16. Suppan C, Balic M. Current standards and future outlooks in metastatic Her2-positive breast cancer. *Breast Care* 2023;18:69-75. DOI: 10.1159/000528756
17. Li L, Zhang D, Liu B, Lv D, J Zhai, X Guan, et al. Antibody-drug conjugates in HER2-positive breast cancer. *Chin Med J* 2021;135:261-7. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001932
18. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest research and development into the antibody-drug conjugate [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy. *Chem Pharm Bull* 2019;67:173-85. DOI: 10.1248/cpb18-00744
19. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res* 2016;22:5097-108. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822
20. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2019;20(6):816-26. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30097-X
21. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510
22. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Updated results from DESTINY-Breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510
23. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1143-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022
24. Hamilton EP, Bragaia VP, Yeo W, Kim SB, Bianchini G, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) vs. trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2+ metastatic breast cancer: Subgroup analyses from the randomized phase 3 study DESTINY-Breast03. *J Clin Oncol* 2021;40(Suppl 16):abstr 1000. DOI: 10.1200/JCO2022.40.16\_suppl.1000
25. Pérez-García JM, Vaz-Batista M, Cortez P, Ruiz-Borrego M, Cejalvo JM, de la Haba-Rodríguez J, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. *Neuro Oncol* 2023;25:157-66. DOI: 10.1093/neuonc/noac144
26. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roider-Schur S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: A single-arm, phase 2 trial. *Nat Med* 2022;28(9):1840-7. DOI: 10.1038/s41591-022-01935-8
27. A Study of T-DXd in participants with or without brain metastasis who have previously treated advanced or metastatic HER2 positive breast cancer (DESTINY-B12). DESTINY-Breast12 trial. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04739761*. Phase 3. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04739761>
28. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32:1475-95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
29. Highlights of prescribing information: Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki). US Food and Drug Administration. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov>
30. Andre F, Hamilton EP, Loi S, Schmid P, Anders CK, Yu T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) combinations in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer: A phase 1b/2, open-label, multicenter, dose-finding and dose-expansion study (DESTINY-Breast07). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl S15):TPS1096. DOI: 10.1200/JCO2021.39.15\_suppl.TPS1096
31. Tolane SM, Barroso-Sousa R, Jiang Z, Park YH, Rimawi M, Saura C, et al. 328TiP Phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with or without pertuzumab vs a taxane, trastuzumab and pertuzumab in first-line (1L), human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC): DESTINY-Breast09. *Ann Oncol* 2021;32:S507-8. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.611
32. A Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in high-risk HER2-positive participants with residual invasive breast cancer following neoadjuvant therapy (DESTINY-Breast05). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04622319*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04622319>



33. Mano MS. Trastuzumab emtansine: a game changer in HER2-positive early breast cancer. *Future Oncol* 2020;16(32):2595-609. DOI: 10.2217/fon-2020-0219
34. Erickson HK, Park PU, Widdison WC, Kovtun YV, Garrett LM, Hoffman K, et al. Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing. *Cancer Res* 2006;66:4426-33. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4489
35. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Dawood S, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* 2009;15:7381-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1735
36. Sakai H, Tsurutani J, Iwasa T, Konoike Y, Sakai K, Nishio K, et al. HER2 genomic amplification in circulating tumor DNA and estrogen receptor positivity predict primary resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2018;25:605-13. DOI: 10.1007/s12282-018-0861-9
37. Filho OM, Viale G, Stein S, Trippa L, Yarley DA, Mayer IA, et al. Impact of HER2 heterogeneity on treatment response of early-stage HER2-positive breast cancer: phase II neoadjuvant clinical trial of T-DM1 combined with pertuzumab. *Cancer Discov* 2021;11(10):2474-8. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1557
38. Trail PA, Dubowchik GM, Lowinger TB. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: novel targets and diverse approaches in ADC design. *Pharmacol Ther* 2018;181:126-42. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.07.013
39. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
40. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): A descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:732-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
41. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al; TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):689-99. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0
42. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): Final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):743-54. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3
43. Pérez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im Y-H, Conte Pierfranco, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results from MARIANNE. *Cancer* 2019;125:3974-84. DOI: 10.1002/cncr.32392
44. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang C-S, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: three-year outcomes from the phase III KRISTINE study. *J Clin Oncol* 2019;37:2206-16. DOI: 10.1200/JCO.19.00882
45. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, EP Mamounas, Untch M, et al; KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
46. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:597-609. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609
47. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz SA, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2022;33(3):321-9. DOI: 10.1016/jannonc.2021.12.005
48. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus Trastuzumab and Capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2610-9. DOI: 10.1200/JCO.20.00775
49. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, Dai M-S, Chen S-W, Hurvitz SA, et al; NALA Investigators. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with  $\geq 2$  HER2-directed regimens: phase III NALA Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3138-49. DOI: 10.1200/JCO.20.00147
50. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15(9):924-34. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0181
51. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2585-92. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6725
52. Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, Lichitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538-46. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3734
53. Xu B, Yan M, Ma F, Hu X, Feng J, Ouyang Q, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): A multicentre, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:351-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30702-6
54. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, et al; SOPHIA Study Group. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(4):573-84. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.7932
55. Saura Manich C, O'Shaughnessy J, Aftimos PG, Mulder R, Koper N, Turner N, et al. LBA15 primary outcome of the phase III SYD985002/TULIP trial comparing [vic-]trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S1288-S346. DOI: 10.1016/jannonc.2021.08.2088
56. Rimawi M, Ferrero J-M, de la Haba-Rodríguez J, Poole C, de Placido S, Kent C, et al; PERTAIN Study Group. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): a randomized, open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(28):2826-35. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7863
57. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: updated results of ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2021;39(1):79-89. DOI: 10.1200/JCO.20.01894
58. Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, Hilton JF, Troso-Sandoval TA, Ricci F, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard of care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchHER): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(6):763-75. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30112-1
59. Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, Bachelot T, Hui R, Curigliano G, et al; International Breast Cancer Study Group, the Breast International Group. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):371-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30812-X
60. Huober J, Barrios CH, Niikura N, Lambertinici C, Restuccia E, Zhang H, et al. VP6-2021: IMpassion050: A phase III study of neoadjuvant atezolizumab + pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy (neoadj A + PH + CT) in high-risk, HER2-positive early breast cancer (EBC). *Ann Oncol* 2021;32(8):1061-2. DOI: 10.1016/jannonc.2021.05.800