

Primera línea de tratamiento paliativo del cáncer de mama HER2+

Patricia Pérez de Aguado Rodríguez, Víctor Alía Navarro, Noelia Martínez Jáñez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Resumen

Aproximadamente un 20 % de los tumores de mama tiene sobreexpresión de HER2. Este subtipo oncológico es el de peor pronóstico y el de mayor índice de recaída. No obstante, en las últimas décadas, con la llegada de los anti-HER2 se ha modificado el paradigma vital de este grupo de pacientes. El ensayo clínico CLEOPATRA fue el estudio pivotal que estableció la combinación de trastuzumab y pertuzumab con docetaxel como la primera línea de tratamiento sistémico paliativo estándar. A pesar de no existir una clara evidencia en el momento actual, con base en los resultados de dicho estudio se recomienda una duración del tratamiento con docetaxel de seis a ocho ciclos, con posterior fase de mantenimiento con la combinación de trastuzumab y pertuzumab junto con terapia endocrina en caso de receptores hormonales positivos. En pacientes que recibieron tratamiento previo con la combinación anti-HER2 en el escenario neoadyuvante, dependiendo del intervalo libre de enfermedad, podrá considerarse la utilización de trastuzumab y pertuzumab con quimioterapia o utilizar otras opciones de tratamientos basadas fundamentalmente en esquemas con anticuerpos conjugados dirigido a HER2.

Palabras clave:

HER2+. Cáncer de mama metastásico. Trastuzumab. Pertuzumab. Anti-HER2.

Abstract

Approximately 20 % of breast cancers have HER2 overexpression, being in the past a factor of worse prognosis and highest relapse rate. However, in recent decades with the arrival of anti-HER2 drugs, the life paradigm of this group of patients has changed. The CLEOPATRA clinical trial was the major study that established the combination of Trastuzumab and Pertuzumab with docetaxel as the standard of care in first line of palliative treatment due to its results. In the absence of clear evidence or consensus, a duration of chemotherapy of six to eight cycles is recommended, with a subsequent maintenance phase with the combination of Trastuzumab and Pertuzumab, together with endocrine therapy in the case of positive hormone receptors. In patients who received prior treatment with the anti-HER2 combination in the neo/adjvant scenario, depending on the disease-free interval, the use of trastuzumab and pertuzumab with chemotherapy or other treatment options based on antibody drug-conjugate targeting HER2 may be considered.

Keywords:

HER2+. Metastatic breast cancer. Trastuzumab. Pertuzumab. Anti-HER2.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Pérez de Aguado Rodríguez P, Alía Navarro V, Martínez Jáñez N. Primera línea de tratamiento paliativo del cáncer de mama HER2+. Rev Cáncer 2023;37(2):69-74

DOI: 10.20960/revcancer.00037

Correspondencia:

Noelia Martínez Jáñez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. M-607, km 9,100. 28034 Madrid
e-mail: mjnoelia@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente a nivel mundial, con aproximadamente más de 2 millones de nuevos diagnósticos en 2020 (1). Debido a la incidencia y a la prevalencia de esta enfermedad se han producido grandes avances en las últimas décadas. Este tipo de neoplasia se subdivide en diferentes grupos, dependiendo de la expresión de receptores de progesterona, de estrógenos y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), que determinan no solo el tratamiento, sino también el pronóstico de esta enfermedad.

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) es un receptor transmembrana de tipo tirosina-cinasa descubierto en la década de los ochenta del siglo xx. La transmisión de señales se produce por la formación de dímeros entre HER2 y otros receptores de factores de crecimiento, predominantemente HER3. Esta unión HER2/HER3 produce la fosforilación de los residuos de tirosina del receptor, lo que conlleva a la activación intracelular de cascadas de señalización, que promueven la replicación celular (2,3).

Aproximadamente un 20 % de los cánceres de mama presenta sobreexpresión de HER2, principalmente debido a la amplificación de dicho oncogén (4). Es bien conocido que dicha sobreexpresión o amplificación condiciona un peor pronóstico y un mayor índice de recaída (5). El desarrollo de terapias dirigidas frente a la inhibición de HER2 ha supuesto un gran cambio en la evolución natural de la enfermedad, con lo que se ha conseguido disminuir las recaídas en fases tempranas de la enfermedad y aumentar la supervivencia global tanto en enfermedad precoz como en la enfermedad metastásica (6-11).

Desde la aprobación de trastuzumab en 1998 por la FDA para cáncer de mama metastásico, se han desarrollado diversos agentes anti-HER2 con sus estudios correspondientes (12). Estas nuevas alternativas suman complejidad para decidir el mejor tratamiento para las pacientes. El objetivo de este artículo es revisar la evidencia recogida hasta la fecha del tratamiento paliativo en primera línea del cáncer de mama metastásico HER2+.

PRIMERA LÍNEA DEL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA HER2+

En las dos últimas décadas, gracias a múltiples ensayos clínicos, se ha objetivado el beneficio terapéutico de la inhibición de HER2 + en cáncer de mama HER2+. En 2001, se publicó el primer estudio pivotal que reflejaba el beneficio de la adición de trastuzumab al tratamiento estándar con quimioterapia, tanto en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) como de supervivencia global (SG)

en comparación con la quimioterapia estándar. Esta primera evidencia supuso un punto de inflexión en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo.

El mecanismo de acción de trastuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 recombinante humano cuyo mecanismo de acción se basa en su unión con el subdominio IV extracelular de HER2, lo que desencadena diferentes efectos antitumorales, como la inhibición de señales de transducción o el aumento de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (13,14).

El lapatinib es un anti-HER2 de administración oral que inhibe tanto el receptor HER2 como el HER1. El ensayo clínico de fase III NCIC CTG MA.31, multicéntrico y aleatorizado, en el que se comparó el trastuzumab con el lapatinib en primera línea de tratamiento junto con el taxano (15,16), 573 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir lapatinib o trastuzumab, ambos en combinación con taxano. La mediana de seguimiento fue de 21,5 meses, en la que se obtuvo una mediana de SLP de 9 meses con lapatinib frente a los 11,3 meses con trastuzumab. Es decir, la PFS de lapatinib fue inferior a la de trastuzumab (HR 1,37; IC 95 %, 1,13-1,65). Por ello, lapatinib quedó regalado y trastuzumab se quedó, junto a taxano, como primera línea de tratamiento (15).

Posteriormente, tras objetivarse el beneficio del tratamiento con trastuzumab, se desarrollaron más fármacos anti-HER2, como el pertuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2 que igualmente activa la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. No obstante, pertuzumab bloquea HER2 al inhibir la dimerización de HER2 con otros miembros de la familia HER (17,18). Ante esto, debido al mecanismo de acción complementario de trastuzumab y pertuzumab, comenzó a explorarse el beneficio de la combinación de ambos en estudios posteriores (19-21).

En 2020 se publicaron los resultados del ensayo clínico de fase III CLEOPATRA, estudio doble ciego, aleatorizado y multicéntrico que incluyó 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no habían recibido tratamiento sistémico para el escenario metastásico. Las pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir placebo o pertuzumab de 840 mg en dosis de carga seguido de 420 mg en la combinación de trastuzumab 6 mg/kg intravenoso y docetaxel 75 mg/m² intravenoso cada 21 días, realizando al menos 6 ciclos de quimioterapia seguidos de una fase posterior de mantenimiento con trastuzumab y pertuzumab o trastuzumab y placebo (22). En este estudio se objetivó una mayor tasa de respuesta objetiva en el grupo experimental en comparación con la rama control (80 % frente a 69 %), con una mejoría estadísticamente significativa en la mediana de SLP (de 7 meses, aproximadamente): 18,7 meses en el grupo de pertuzumab frente a 12,4 meses en el grupo placebo (HR 0,69; IC 95 %, 0,59-0,81) y mejoría en SG, con una mediana de SG

de 57,1 meses en el grupo de pertuzumab frente a 40,8 meses en el grupo de placebo (HR 0,69; IC 95 %, 0,58-0,82). Con base en los resultados de este estudio, se estableció la combinación de taxano, trastuzumab y pertuzumab como el tratamiento paliativo estándar de primera línea, independientemente del estatus de receptores hormonales, en el cáncer de mama metastásico HER2 positivo no pretratado (22-24).

El empleo de paclitaxel constituye una alternativa terapéutica válida en sustitución del docetaxel según la evidencia demostrada en el ensayo clínico PERUSE, un estudio de fase IIIb que comparó la eficacia y la seguridad de docetaxel, paclitaxel o nab-paclitaxel, a elección del investigador, añadido a la combinación de trastuzumab y pertuzumab. Incluyó a 1436 pacientes, de las cuales el 54 % recibió docetaxel; el 41 %, paclitaxel y el 5 %, nab-paclitaxel. El grupo de pacientes tratadas con paclitaxel obtuvo una mediana de SLP de 23 meses. Las pacientes de este grupo presentaron mayor neurotoxicidad, aunque menor tasa de neutropenia febril, respecto al grupo de docetaxel (25).

Aunque en el momento actual no existe evidencia científica sólida o claro consenso sobre la duración óptima del tratamiento con quimioterapia, se recomienda mantener el tratamiento con taxano al menos durante 6 ciclos. Posteriormente, la estrategia recomendada consiste en una fase de mantenimiento con bloqueo dual de la vía HER2 con la combinación de trastuzumab y pertuzumab, junto con terapia endocrina en caso de expresión de receptores hormonales, según los resultados del estudio PERTAIN (26). En este estudio se incluyeron pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama HER2 positivo y con expresión de receptores hormonales que se asignaron aleatoriamente en dos grupos: trastuzumab con pertuzumab e inhibidor de aromatasa (letrozol o anastrozol) o trastuzumab con inhibidor de aromatasa. Se evidenció un beneficio significativo en términos de SLP en el brazo experimental con la combinación de trastuzumab, pertuzumab e inhibidor de aromatasa, con una mediana de SLP de 18,9 meses frente a 15,8 meses en el brazo control (HR 0,65; IC 95 %, 0,48-0,89). En este estudio la mitad de las pacientes recibió quimioterapia previa a la terapia endocrina, sumando evidencia al uso del bloqueo dual de HER2 con terapia endocrina como estrategia de mantenimiento terapéutico tras fase de inducción con quimioterapia.

En aquellas pacientes con comorbilidades, fragilidad, performance status deteriorado o que, como opción personal, preferían evitar el tratamiento con quimioterapia, con cáncer de mama avanzado HER2 positivo con receptores hormonales positivos, la terapia endocrina en combinación con terapia dirigida anti-HER2, como trastuzumab, trastuzumab-pertuzumab, trastuzumab-lapatinib o lapatinib, es una opción válida (26-31). Esto se vio reflejado en el ensayo clínico SYSUCC002, ensayo clínico de no inferioridad, de fase III, aleatorizado y abierto, en el cual se asignaron

de forma aleatoria 392 pacientes a recibir trastuzumab con terapia endocrina ($n = 196$) frente a trastuzumab con quimioterapia ($n = 196$). Tras un seguimiento de 30 meses, la mediana de SLP fue de 19,2 meses (IC 95 %, 16,7-21,7) en el grupo de trastuzumab con terapia endocrina frente a 14,8 meses (IC 95 %, 12,8-16,8) en el grupo de trastuzumab con quimioterapia (HR: 0,88; p no inferioridad < 0,0001). Por lo tanto, se objetivó la no inferioridad del tratamiento de anti-HER2 sin quimioterapia (30). A nivel del lapatinib, tenemos el ensayo clínico ALTERNATIVE, de fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado, en el que quería evaluarse la eficacia y la seguridad de lapatinib añadido a trastuzumab e inhibidor de aromatasa (IA) en posmenopáusicas con cáncer de mama HER2 positivo y receptores hormonales positivos. Para ello, se asignó aleatoriamente a 355 pacientes a recibir lapatinib + trastuzumab + inhibidores de aromatasa (IA) frente a trastuzumab + IA frente a lapatinib + IA. La mediana de SLP en el primer brazo fue de 11 meses (IC 95 %, 8,3- 13,8) frente a 5,7 meses (IC 95 %, 5,5-8,4) en el brazo 2 frente a 8,3 meses (IC 95 %, 5,8-11,2) en el brazo 3 (29).

En aquellos casos en los que existe contraindicación para el tratamiento con taxanos, podría considerarse una opción menos tóxica (por ejemplo, capecitabina o vinorelbina) (32).

Recada metastásica > 12 meses tras recibir tratamiento adyuvante: en aquellas pacientes que recibieron tratamiento previo con trastuzumab y pertuzumab en el escenario adyuvante o neoadyuvante y que presentaron recurrencia de la enfermedad tras 12 o más meses después de haber finalizado el tratamiento, puede considerarse el tratamiento con trastuzumab-pertuzumab y taxano en primera línea de tratamiento en la enfermedad metastásica (22).

Recada metastásica < 12 meses tras recibir tratamiento adyuvante: en el caso de que el intervalo libre de enfermedad sea de 6-12 meses tras recibir tratamiento adyuvante, el manejo terapéutico debe individualizarse; en el caso de haber recibido tratamiento previo con trastuzumab en monoterapia, debería emplearse subsiguientemente la combinación de trastuzumab y pertuzumab junto con taxano. No obstante, en el caso de adyuvancia previa con la combinación de trastuzumab y pertuzumab sería preferible el empleo de una segunda línea de tratamiento establecida para el escenario metastásico (33).

Antiguamente, en este último escenario se empleaba el trastuzumab-emtansina (T-DM1). T-DM1 es un anticuerpo monoclonal conjugado que combina las propiedades anti-neoplásicas del trastuzumab asociado con un inhibidor de microtúbulos llamado emtansina (34). Esta combinación permite la liberación de emtansina directamente en aquellas células que sobreexpresan HER2, lo que permite un mayor efecto citotóxico en las células malignas (35-39). No obstante, esto se modificó tras los resultados del ensayo clínico DESTINYBreast-03, de fase III, en el cual 524 pacientes con HER2 positivo metastásicos previamente tratadas

con taxano y trastuzumab (60 % con exposición previa a pertuzumab) se asignaron aleatoriamente a recibir T-DM1 o trastuzumab-deruxtecán (T-DXd), que es un anticuerpo conjugado compuesto de un anticuerpo monoclonal y un inhibidor de topoisomerasa I. Los resultados obtenidos, con una mediana de seguimiento de 16,2 meses para el grupo de T-DXd y de 15,3 meses para el de T-DM1, fueron una mejoría significativa de SLP con el T-DXd (HR: 0,28; IC 95 %, 0,22-0,37), con un ratio de SLP a los 12 meses del 75,8 % con T-DXd frente al 34,1 % con T-DM1. A su vez se objetivó una mejoría de SG a favor de T-DXd (HR: 0,56; IC 95 %, 0,36-0,86). Por ello, T-DM1 quedó remplazada por T-DXd como segunda línea de tratamiento o como primera opción en el escenario de recaída metastásica en menos de 12 meses tras recibir adyuvancia si el paciente había recibido previamente trastuzumab y pertuzumab (40).

PERSPECTIVAS DE FUTURO

En el cáncer de mama HER2+ hay múltiples estudios abiertos de los que tendremos resultados en un futuro. Entre ellos, hay que destacar el ensayo clínico DESTINY-Breast09, un ensayo clínico de fase III, abierto y multicéntrico, que evalúa la eficacia y la seguridad en primera línea de T-DXd en monoterapia o combinado con pertuzumab comparado con la primera línea estándar de tratamiento, es decir, trastuzumab y pertuzumab junto con quimioterapia (41). A su vez, se encuentran en desarrollo diferentes estudios con inhibidores de PI3K, inmunoterapia e inhibidores de ciclinas. Otra de las cuestiones por resolver en el futuro es la duración del tratamiento con trastuzumab y pertuzumab en aquellas pacientes con respuesta completa (Tabla I).

Tabla I.

Estudio	Diseño	Intervención	Resultados
NCIC CTG MA.31 (2015) <i>n</i> = 537	Ensayo clínico de fase III, aleatorizado 1:1, abierto y multicéntrico	Eficacia del lapatinib frente a trastuzumab en primera línea de tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo metastásico en combinación con taxano Brazo 1: lapatinib + taxano Brazo 2: trastuzumab + taxano	SLP 9 meses con brazo 1 frente a 11,3 meses con brazo 2 PFS de brazo 1 inferior al del brazo 2 (HR 1,37; IC 95 %, 1,13-1,65)
CLEOPATRA (2015) <i>n</i> = 808	Ensayo clínico de fase III, aleatorizado 1:1, doble-ciego, controlado, multicéntrico e internacional	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico Brazo experimental: pertuzumab (420 mg iv. cada 21 días) + trastuzumab (6 mg/kg iv. cada 21 días) + docetaxel (75 mg/m ² iv. cada 21 días durante al menos 6 ciclos). <i>n</i> = 402 Brazo control: placebo + trastuzumab + docetaxel. <i>n</i> = 406	SG de 57,1 meses en rama experimental frente a 40,8 meses (HR 0,69; IC 95 %, 0,58-0,82). Sin aumento significativo en la toxicidad
PERUSE (2019) <i>n</i> = 1436	Ensayo clínico de fase III, abierto, no aleatorizado y multicéntrico	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico Comparación de la eficacia y de la seguridad de la combinación de trastuzumab y pertuzumab con taxano a elección del investigador Brazo paclitaxel (<i>n</i> = 588) Brazo docetaxel (<i>n</i> = 775) Brazo nab-paclitaxel (<i>n</i> = 65)	SLP de 23,2 meses (IC 95 %, 19,6-25,6) en la rama de paclitaxel frente a 19,4 m (IC 95 %, 16,9-22,1) en la rama de docetaxel frente a 19,2 meses (IC 95 %, 11,7-37,1) en la rama de nab-paclitaxel Mayor tasa de neurotoxicidad en brazo de paclitaxel
PERTAIN (2017) <i>n</i> = 129	Ensayo clínico de fase II, aleatorizado 1:1, controlado, multicéntrico e internacional	Pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo y con estatus hormonal positivo Brazo experimental: inhibidor de aromatasa + trastuzumab + pertuzumab Brazo control: inhibidor de aromatasa + trastuzumab	Mediana de SLP de 18,89 meses (IC 95 %, 14,09-27,66) en el grupo experimental frente a 15,8 meses (IC 95 %, 11,04-18,56) en el grupo control, HR 0,65 (IC 95 %, 0,48-0,89)

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I. (cont.)

Estudio	Diseño	Intervención	Resultados
ALTERNATIVE (2017) n = 355	Ensayo clínico de fase III, abierto, aleatorizado 1:1 y multicéntrico	Eficacia y seguridad de lapatinib añadido a trastuzumab e inhibidor de aromatasas (IA) en posmenopáusicas con cáncer de mama HER2 positivo y receptores hormonales positivos Brazo 1: lapatinib + trastuzumab + IA Brazo 2: trastuzumab + IA Brazo 3: lapatinib + IA	Mediana de SLP de 11 meses (IC 95 %, 8,3-13,8) en el brazo 1 frente a 5,7 meses (IC 95 %, 5,5-8,4) en el brazo 2 frente a 8,3 meses (IC 95 %, 5,8-11,2) en el brazo 3 HR grupo 1 - grupo 2: 0,62 (IC 95 %, 0,45-0,88)
SYSUCC-002 (2022) n = 392	Ensayo clínico de no inferioridad, de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico	No inferioridad de trastuzumab + IA frente a trastuzumab + QT Brazo 1: trastuzumab con terapia endocrina Brazo 2: trastuzumab + quimioterapia	SLP fue de 19,2 meses (IC 95 %, 16,7-21,7) en el brazo 1 frente a 14,8 meses (IC 95 %, 12,8-16,8) brazo 2 (HR 0,88; p no inferioridad < 0,0001)
DESTINY-BREAST 03 (2021) n = 524	Ensayo clínico de fase III, aleatorizado 1:1, abierto y multicéntrico	Eficacia del T-DXd frente a TDM1 en pacientes con recaída metastásica en menos de 12 meses tras recibir adyuvancia si el paciente ha recibido previamente trastuzumab y pertuzumab Brazo 1: TDM1 Brazo 2: T-DXd	Ratio de SLP a los 12 meses del 75,8 %, con T-DXd frente a 34,1 % con TDM1 SG a favor de T-DXd con una HR de 0,56 (IC 95 %, 0,36-0,86)

CONCLUSIONES

Tras analizar y revisar los estudios y la literatura médica disponibles, puede afirmarse sobre el tratamiento de primera línea para el cáncer de mama metastásico HER2+ que el trastuzumab ha revolucionado el tratamiento, mejorando significativamente la supervivencia global y libre de progresión. Ha mejorado ampliamente tanto la SLP como la SG con la adición de quimioterapia basada en taxanos y pertuzumab, avalada por estudio CLEOPATRA, por lo que podemos decir que es el tratamiento de referencia para este estadije.

No obstante, a día de hoy hay ensayos clínicos en primera línea en los que están testándose otras opciones terapéuticas que pueden mejorar los resultados en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2+ en primera línea y cambiar el paradigma actual.

BIBLIOGRAFÍA

- Kashyap D, Pal D, Sharma R, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022. DOI: 10.1155/2022/9605439
- King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985;229:974-6.
- 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* (1979) 1986;232(4758):1644-6.
- Nader-Marta G, Martins-Branco D, de Azambuja E. How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *ESMO Open* 2022;7(1):100343. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100343
- Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, et al. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11(10):1936-42.
- Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of Women with Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J Clin Oncol* 2010;28(1):92-8.
- Bradley R, Braybrooke J, Gray R, et al. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1139-50.
- Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet* 2017;389(10087):2415-29.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined with Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265-74.
- 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. *New Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
- Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of Women with Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J Clin Oncol* 2010;28(1):92-8.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623-49.
- Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, et al. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 1999;26:60-70.
- Clynes RA, Towers TL, Presta LG, et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6(4):443-6.
- Karen A, et al. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced

- Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol* 2015;33(14):1574-83. DOI: 10.1200/JCO2014.56.9590
16. Spector NL, Xia W, Burris H 3rd, et al. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:2502-12.
 17. Adams CW, Allison DE, Flagella K, et al. Humanization of a recombinant monoclonal antibody to produce a therapeutic HER dimerization inhibitor, pertuzumab. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2006;55(6):717-27.
 18. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2(2):127-37.
 19. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004;5(4):317-28.
 20. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009;9(7):463-75.
 21. Dormann C. Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Current Treatment Standards and Future Perspectives. *Breast Care* 2020;15(6):570-8.
 22. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, et al. Strongly Enhanced Antitumor Activity of Trastuzumab and Pertuzumab Combination Treatment on HER2-Positive Human Xenograft Tumor Models. *Cancer Res* 2009;69(24):9330-6.
 23. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOP-ATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(4):519-30.
 24. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *New Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
 25. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Systemic Therapy for Patients with Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(26):2736-40.
 26. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol* 2021;32(10):1245-55.
 27. Rimawi M, Ferrero JM, de La Haba-Rodríguez J, et al. 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;36:2826-35. DOI: 10.1200/JCO2017
 28. Johnston S, Pippet J, Pivov X, 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.
 29. Johnston SR, Hegg R, Im SA, 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* 2020;39:79-89.
 30. Hua X, Bi XW, Zhao JL, et al. Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). *Clinical Cancer Research* 2022;28(4):637-45.
 31. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAndEM study. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529-37.
 32. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475-95.
 33. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: Activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1594-600.
 34. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.
 35. Kovtun YV, Audette CA, Ye Y, et al. Antibody-Drug Conjugates Designed to Eradicate Tumors with Homogeneous and Heterogeneous Expression of the Target Antigen. *Cancer Res* 2006;66(6):3214-21.
 36. Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128(2):347-56.
 37. Mathew J, Pérez EA. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2011;23(6):594-600.
 38. Krop I, Winer EP. Trastuzumab Emtansine: A Novel Antibody-Drug Conjugate for HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2014;20(1):15-20.
 39. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-Positive Breast Cancer with Trastuzumab-DM1, an Antibody-Cytotoxic Drug Conjugate. *Cancer Res* 2008;68(22):9280-90.
 40. Hurvitz S, Kim SB, Chung W. Trastuzumab deruxtecan vs trastuzumab emtansine in patients with HER2+ metastatic breast cancer: Result of the randomized phase 3 study DESTINY-Breast 03. San Antonio Breast Cancer Symposium 2021.
 41. Tolaney S, Barroso-Sousa R, et al. Phase 3 of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with or without pertuzumab vs a taxane, trastuzumab and pertuzumab in first-line, human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: DESTINY-Breast 09. AstraZeneca 2021.