

Eskalace a deeskalace léčby pacientek s karcinomem prsu v roce 2021

Escalation and de-escalation of therapy in breast cancer patients in 2021

MUDr. Zuzana Bielčíková, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Hlavním cílem léčby karcinomu prsu zůstala i v roce 2021 individualizace léčby, která spočívá zejména v molekulární charakterizaci nemoci a je podkladem pro eskalaci či deeskalaci léčby. Na poli hormonálně dependentního (s pozitivitou estrogenového receptoru [estrogen receptor positive, ER+]) metastazujícího karcinomu prsu je klíčová detekce mutace v genu pro estrogenový receptor (*ESR1*), který je jedním z mechanismů rozvoje hormonální rezistence. Jeho časná detekce a/nebo cílení mají prognostický význam. V léčbě metastazujícího karcinomu prsu s pozitivitou receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (human epidermal growth factor receptor 2 positive, HER2+) došlo v roce 2021 k prokázání účinku nových molekul, deklarujících význam trvalé anti-HER2 blokády v čase. Časný karcinom prsu podstupuje molekulární stanovení rizika relapsu. V případě ER+ subtypu je to zejména za pomoci genomických testů. V případě HER2+ nemoci by mohl mít molekulární subtyp, zdá se, prediktivní význam pro dosažení patologické kompletní remise. V léčbě časného triple negativního karcinomu prsu se objevují zejména eskalační léčebné režimy cílící na vysoce rizikové pacientky určené zatím pouze stadiem nemoci.

Klíčová slova: karcinom prsu, eskalace/deeskalace léčby, individualizace léčby, klíčové studie v roce 2021

Bielčíková Z. Eskalace a deeskalace léčby pacientek s karcinomem prsu v roce 2021. Onkol Revue 2022;9(4):289–295.

SUMMARY

The main goal of breast cancer treatment in 2021 remains the individualization of the treatment, which consists mainly in molecular characterization of the disease and is the basis for escalation or de-escalation of the treatment. In the field of hormone-dependent (estrogen receptor positive, ER+) metastatic breast cancer, detection of mutation in the estrogen receptor gene (*ESR1*), which is one of the mechanisms of hormone resistance development, is crucial. Its early detection and/or targeting is of prognostic importance. In the treatment of metastatic human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2+) breast cancer, the therapeutic effect of new molecules, declaring the importance of permanent anti-HER2 blockade over time, was published. Early breast cancer undergoes molecular determination of the risk of relapse. In the case of ER+ subtype, this is mainly done by genomic tests. In the case of HER2+ disease, the molecular subtype could seem to be of predictive importance for achieving pathological complete remission. In the treatment of triple negative breast cancer, escalation treatment regimens targeting high-risk patients identified so far only by the stage of the disease occur.

Key words: breast cancer, escalation/de-escalation of therapy, treatment individualization, key breast cancer trials in 2021

Bielcikova Z. Escalation and de-escalation of therapy in breast cancer patients in 2021. Onkol Revue 2022;9(4):289–295.

ÚVOD

Cílem terapie karcinomu prsu zůstává nadále, stejně jako v několika posledních letech, individualizace léčby. Víme, že charakteristiky karcinomu prsu mohou v rámci jednoho stadia a/nebo subtypu vykazovat na molekulární úrovni rozdíly, stejně tak se mění vlastnosti nemoci v průběhu let. Výzkumným cílem proto zůstává jednak určení molekulárních charakteristik včetně molekulárního (genomického) rizika relapsu nemoci, jednak monitorace nemoci v čase se záměrem léčebného cíle- ní změn v nádorových buňkách.

Proces eskalace a deeskalace léčby je tak čím dál více spojen s vlastnostmi nádoru. Procesem deeskalace přitom můžeme rozumět nejen redukci léčby – ať už ve smyslu jejího složení nebo délky –, ale také cílené podání určité léčby správnému pacientovi ve správný čas, a naopak vynechání této léčby u jiného pacienta, jehož nádor k ní vykazuje rezistenci. Naproti tomu, jakékoli necíle- né podání léčby může být v širším slova smyslu považováno za eskalaci léčby.

Článek pojednává o hlavních studiích prezentovaných na mezinárodních kongresech v roce 2021, které mají dopad na proces eskalace/deeskalace léčby nebo na předpoklad individualizace léčby v následujících letech.

ČASNÝ KARCINOM PRSU

ER+

Příkladem deklarujícím přínos eskalované adjuvantní léčby je indikace inhibitoru cyklin dependentních kináz 4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) abemaciclibu v léčbě žen a mužů s rizikovým karcinomem prsu s pozitivitou estrogenového receptoru (ER+). Ve studii *monarchE*¹ byla rizikovost nemoci definována v kohortě 1 jako nemoc: a) s postižením 4 a více spádových uzlin, případně kombinace zahrnující b) postižení 1–3 uzlin a současně nízký stupeň diferenciacie nádoru (G3) nebo velikost primárního nádoru 5 cm a více, v kohortě 2 jako: c) kombinace postižení 1–3 uzlin u primárních nádorů nedosahujících velikosti 5 cm ani G3, ale s vysokým stupněm proliferace nemoci (Ki-67 \geq 20 %). Nemocní byli randomizováni do ramene s hormonální léčbou samotnou považovanou za léčebný standard, nebo do experimentálního ramene s hormonální léčbou a abemaciclibem podávaným v dávce 150 mg 2× denně po dobu dvou let. V rámci hormonoterapie byla většina pacientů (68,3 %) léčena inhibitorem aromatázy, 95 % nemocných

Tab. 1 Paradigmata léčby ER+ časného karcinomu prsu v roce 2021

Riziko relapsu – doporučená adjuvantní léčba (studie):

- › C_low a/nebo G_low: HT (TAILORx, MINDACT)^{2,3}
- › C_high a/nebo G_high: CHT → HT (TAILORx, MINDACT)^{2,3}
- › C_high: CHT → ABEMA + IA 2 roky, následně IA 5–10 let (*monarchE*)¹
- › C_high a G_low (N0): HT 5–10 let (TAILORx, MINDACT)^{2,3}
- › C_high a G_low (N1–3, postmenopauzální ženy): HT 5–10 let (RxPONDER, MINDACT)^{3,4}

C_high a G_low (N1–3, premenopauzální ženy):

- › CHT → HT 5–10 let (RxPONDER, MINDACT)^{3,4}
- › HT 5–10 let (pouze N1) (PlanB)⁵
- › HT 5–10 let v případě poklesu Ki-67 po neoadjuvantní HT (WSG-ADAPT)⁶

ABEMA – abemaciclib; ER – estrogenový receptor, estrogen receptor; HT – hormonální terapie; CHT – chemoterapie; IA – inhibitor aromatázy; Ki-67 – proliferační marker; RS – skóre recurence, recurrence score

C_low: nízké klinické riziko relapsu

C_high: vysoké klinické riziko relapsu

G_low: nízké genomické riziko, podle testu Oncotype DX recurrence score (RS) 0–25

G_high: vysoké genomické riziko, podle testu Oncotype DX recurrence score (RS) > 25

N0: bez postižení spádových uzlin

N1: jedna pozitivní lymfatická uzlina

N1–3: 1–3 pozitivní lymfatické uzliny

Zdroj: upraveno podle citací 1–6

bylo v rámci neo/adjuvance léčeno chemoterapií, 95 % radioterapií. Do studie bylo zařazeno 21 mužů, 1 221 premenopauzálních a 1 587 postmenopauzálních žen. Primárním cílem studie bylo přežití bez invazivní nemoci (invasive disease free survival, IDFS). Eskalace léčby v podobě podávání abemaciclibu vedla k 30,4% redukci rizika relapsu nemoci (poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,696), rozdíl v absolutním počtu událostí ve třech letech činil 5,4 % (3leté IDFS 88,8 % vs. 83,4 % pro rameno s kombinovanou léčbou vs. hormonální léčbou samotnou). Podobné výsledky byly zaznamenány v parametru přežití bez vzdáleného relapsu (distant relapse free survival, DRFS): 3leté DRFS 90,3 % vs. 86,1 % (HR 0,687) pro rameno s kombinovanou léčbou vs. hormonální léčbou samotnou. Bezpečnostní profil abemaciclibu nevybočoval z mantinelů známých z léčby metastazující nemoci, nejčastějším nežádoucím účinkem zaznamenaným ve studii *monarchE* byl průjem (84 % vs. 9 %), únava (41 % vs. 18 %) a neutropenie (46 % vs. 6 %). Redukci dávky abemaciclibu lze podle výsledků studie očekávat u 43 % pacientů, vynechání léčby u 66 % pacientů (nejčastěji z důvodu nežádoucích účinků) a předčasné ukončení léčby z důvodu toxicity abemaciclibu u asi 17 %, typicky v průběhu prvních pěti měsíců léčby.

Speciální problematiku představuje eskalace/deeskalace adjuvantní léčby u premenopauzálních žen s ER+ karcinomem prsu (tab. 1).^{1–6} Deeskalace

v podobě vynechání adjuvantní chemoterapie je předmětem indikace genomických testů, které doplňují klinické riziko relapsu nemoci o riziko genomické. Indikace chemoterapie zůstává otázkou u premenopauzálních žen s vysokým klinickým (C_high), ale nízkým genomickým rizikem (G_low). Podle studie *RxPONDER*⁴, ve které byly pacientky s postižením 1–3 uzlin (C_high) a skóre recurence (recurrence score, RS) v rozmezí nízkého až středního genomického rizika (RS = 0–25) randomizovány k podání chemoterapie a hormonální léčby, nebo k podání hormonální terapie samotné, premenopauzální pacientky profitovaly z kombinované léčby. Naopak postmenopauzální ženy z chemoterapie neměly přínos. Podobné výsledky nabízí subanalýza studie *MINDACT*³, podle které asi 1 500 pacientek spadalo do skupiny C_high/G_low. Zhruba polovina žen v této podskupině vykazovala postižení 1–3 spádových uzlin (N1–3), druhá polovina měla uzliny negativní (N0). Prognóza této populace jako celku zůstala po přidání chemoterapie stejná jako v rameni bez chemoterapie. Naopak premenopauzální ženy do 50 let měly prognosticky méně příznivé onemocnění oproti svým postmenopauzálním protějškům a přínos chemoterapie nelze v této skupině nemocných vyloučit.

Světlo do této problematiky částečně přinesla v minulém roce publikovaná studie fáze III *WSG-ADAPT HR+/HER2–*⁶, jejíž uspořádání spočívalo v krátké, tři týdny trvající hormonální léčbě následované

biopsií nebo operací s určením proliferativní aktivity nemoci (Ki-67). Součástí předléčebné biopsie bylo genomické testování pomocí testu Oncotype DX, které populaci žen s N0–1 rozdělilo do tří úrovní rizik. Pacientky s vysokým genomickým rizikem (RS > 25) byly ve studii pooperačně léčeny chemoterapií následovanou hormonální léčbou. Ženy se středním genomickým rizikem (RS = 12–25), ale bez poklesu Ki-67 po úvodní hormonoterapii byly adjuvantně léčeny stejně jako pacientky s vysokým genomickým rizikem. Naopak ženy s nízkým genomickým rizikem (RS = 0–11) a ženy se středním rizikem (RS = 12–25) a poklesem Ki-67 pod 10 % po úvodní hormonální léčbě (n = 1 422) byly zařazeny do ramene s hormonální léčbou samotnou bez chemoterapie. Právě skupina s RS = 12–25 odpovídající na hormonální léčbu byla tou nejzajímavější z pohledu prognózy (asi 1/3 žen tvořily premenopauzální pacientky a 1/4 ženy s N1). Studie prokázala, že premenopauzální ženy z této skupiny měly prognózu lepší (5leté přežití bez vzdálené nemoci [distant disease free survival, DDFS] = 97 %) jako non-responderky se stejným genomickým rizikem, ale bez poklesu Ki-67, které byly léčeny dávkově denzní chemoterapií (5leté DDFS = 92 %). Zároveň byla jejich prognóza srovnatelná s postmenopauzálními ženami z této skupiny (5leté DDFS = 95 % u responderky léčených hormonoterapií a 94 % u non-responderky léčených chemo-hormonoterapií) a se ženami s nízkým genomickým rizikem (5leté DDFS = 96,3 %). Studie tak předpokládá možnost vynechání chemoterapie u žen, které byly podle studie RxPONDER nebo MINDACT kandidátkami pro chemoterapii. Studie má také limity, zejména nenabízí nebo zatím nebyla publikována data o kastracím účinku chemoterapie a ani o typu adjuvantní hormonální léčby u premenopauzálních žen (tamoxifen vs. tamoxifen + goserelin vs. goserelin + inhibitor aromatázy). Předoperačně byl u premenopauzálních žen indikován výhradně tamoxifen.

Prognostický význam Ki-67 byl doložen také ve studii *POETIC*⁷, publikované v roce 2020.

Hodnota Ki-67 v ní byla měřena z biopsie předoperačně a poté po 14 dnech úvodní terapie inhibitorem aromatázy následované chirurgickým výkonem. Nemocné s nízkou proliferací před i po terapii inhibitorem aromatázy (Ki-67 < 10 %) měly excelentní prognózu (5leté riziko recidivy 4,5 %), naopak pacientky neodpovídající na úvodní hormonoterapii (Ki-67 > 10 % před

Tab. 2 Paradigmata léčby triple negativního časného karcinomu prsu v roce 2021

<p>Vysoké riziko relapsu, stádium II–III (studie):</p> <ul style="list-style-type: none"> › Neoadjuvantní PEMBRO + CHT (CBDCA + T → EC/AC), adjuvantní PEMBRO 27 týdnů (KEYNOTE-522)^{10,11} › Neoadjuvantní CBDCA + T → AC (BrighTNess)¹²
<p>Vysoké riziko relapsu, stádium II–III, non-pCR v případě neoadjuvance, mutace <i>BRCA1/2</i> (studie):</p> <ul style="list-style-type: none"> › Neoadjuvantní/adjuvantní CHT (antracyklin + taxan ± platinový derivát), adjuvantní olaparib po dobu 1 roku (OlympiA)¹³

A – doxorubicin; BRCA – breast cancer; C – cyclophosphamid; CBDCA – carboplatina; E – epirubicin; CHT – chemoterapie; non-pCR – nekompletní patologická odpověď (reziduální nemoc), pathological non-complete response; PEMBRO – pembrolizumab; T – paclitaxel

Zdroj: upraveno podle citací 10–13

i po léčbě) měly riziko relapsu vysoké (19,6 %). Na tuto studii navazuje studie *POETIC-A*⁸, do které jsou zařazovány postmenopauzální ženy (s nádory s Ki-67 ≥ 20 % a/nebo G3 a/nebo s tumorem > 5 cm a/nebo negativními progesteronovými receptory či vaskulární invazí) léčené předoperačně inhibitorem aromatázy po dobu dvou týdnů až šesti měsíců a neodpovídající na tuto léčbu (Ki-67 > 8 % v chirurgickém resekátu). V adjuvantní části jsou tyto non-responderky randomizovány do ramene s hormonální léčbou samotnou vs. do ramene s hormonoterapií v kombinaci s abemaciclibem. Studie *POETIC-A* propojuje prognostický význam Ki-67 a eskalační léčbu ověřenou ve studii monarchE.

Další subanalýza studie *MINDACT*⁹ byla zaměřena na prognózu nemocných s velmi nízkým genomickým rizikem relapsu (G_ultra low). Tuto skupinu tvořilo asi 15 % (n = 1 000) všech pacientů zařazených do studie; z 67 % v ní byli zastoupeni pacienti starší 49 let, z 81 % s nádory velikosti < 2 cm, z 80 % s lokalizovaným onemocněním bez postižení spádových uzlin, z 96 % s nádory G1–2, z 84 % byli pacienti léčeni adjuvantně, z toho 69 % pacientů hormonální léčbou, 14 % chemoterapií a 1 % jinou léčbou; 16 % nemocných nepodstoupilo žádnou léčbu. Na kongresu ASCO 2021 byly prezentovány výsledky v parametrech přežití bez vzdálených metastáz (distant metastases free survival, DMFS) a nádorově specifické přežití (breast cancer specific survival, BCSS) po mediánu sledování dlouhém 8,7 roku. Prognóza pacientů s velmi nízkým genomickým rizikem byla velmi dobrá (8leté DMFS = 97 %) a adjuvantní léčba neměla na jejich prognózu vliv (8leté DMFS = 97,4 % vs. 97,8 % u léčené vs. neléčené populace). V parametru BCSS byl výsledek také excelentní (8leté BCSS = 99,6 %). Skupina s nízkým, resp. vysokým genomickým rizikem dosáhla

v parametru BCSS hodnot 98,2 % vs. 93,7 % a v parametru DMFS hodnot 94,5 % vs. 89,2 %. Podíl klinického rizika na ultra nízkém genomickém riziku byl z prognostického pohledu minimální (8leté BCSS = 99,2 % u C_high/G_ultra low vs. 99,7 % u C_low/G_ultra low, 8leté DMFS = 95 % u C_high/G_ultra low vs. 97,6 % u C_low/G_ultra low). Výsledky publikované subanalýzy dovolují u nemocných s ultra nízkým genomickým rizikem zvažovat vynechání adjuvantní hormonální léčby. Prospektivní studie srovnávající přístup standardní 5leté adjuvantní léčby, zkrácené dvou nebo tříleté adjuvantní hormonální léčby a sledování bez léčby bude vhodným nástrojem pro potvrzení zmínovaných výsledků.

Triple negativní karcinom prsu

V léčbě časného triple negativního karcinomu prsu (triple negative breast cancer, TNBC) byly v roce 2021 publikovány prognostické výsledky (přežití bez události [event free survival, EFS]) imunoterapie ve studii KEYNOTE-522 a inhibitoru poly(ADP-ribose) polymerázy (poly(ADP-ribose) polymerase, PARP) olaparibu ve studii OlympiA. Obě studie jsou eskalační, deklarující účinek kombinované terapie (chemoterapie a imunoterapie, resp. inhibitoru PARP) u žen s vysokým rizikem relapsu nemoci, navíc jsou přímo aplikovatelné v klinické praxi (tab. 2).^{10–13} Příkladem deeskalační studie je NEOTALA, studie nastolující otázku neoadjuvantní PARP inhibice v monoterapii bez chemoterapie. Jedná se o malou studii, jejíž výsledky dopad na klinickou praxi zatím nemají.

Studie *KEYNOTE-522*^{10,11} je jednou ze čtyř studií (včetně GeparNuevo, IMpassion031 a NeoTRIP), jejichž cílem bylo zjistit přínos imunoterapie u pacientek s TNBC ve stadiu II–III. Jedná se o studii fáze III, do které bylo zařazeno 1 174 pacientek randomizo-

vaných v poměru 2 : 1 k neoadjuvantní léčbě pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií (paclitaxel + carboplatina následované režimem doxorubicin/epirubicin + cyclophosphamid) oproti léčbě placebem a chemoterapií. Pooperačně pokračovali nemocní v experimentálním rameni terapií pembrolizumabem po dobu 27 týdnů, nemocní v rameni s placebem dostávali placebo také adjuvantně. Primárním cílem studie byl počet dosažených patologických kompletních remisí (pathological complete response, pCR) definovaných absencí reziduální nemoci v uzlinách při možnosti zbytkové *in situ* komponenty nemoci v primárním nádoru (ypT0/Tis ypN0) a čas do progresu nemoci (EFS) definované jako progresu primární nemoci vedoucí k inoperabilitě, lokální či distální relaps, sekundární malignita nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Výsledky pCR byly prezentovány na kongresu ESMO 2019; pembrolizumab prokázal přínos v počtu dosažených pCR (64,8 % vs. 51,2 %; $p = 0,00055$), a to jak u nádorů s pozitivitou ligandu programované buněčné smrti 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1), tak u nádorů PD-L1 negativních. Výsledky EFS byly publikovány v roce 2021; EFS události dosáhlo 15,7 % ze 784 pacientů léčených kombinovanou léčbou vs. 23,8 % z 390 pacientů léčených chemoterapií samotnou (HR 0,63; $p = 0,00031$). Po mediánu sledování dlouhém 39 měsících dosáhl pembrolizumab v rameni s kombinovanou léčbou statisticky signifikantní redukce rizika EFS oproti chemoterapii samotné, a to jak u populace PD-L1 pozitivní (HR 0,67, tj. 33% redukce rizika), tak PD-L1 negativní (HR 0,48, tj. 52% redukce rizika). Z kombinované léčby profitovali jak nemocní s reziduální nemocí, tak nemocní, kteří po neoadjuvantní části léčby dosáhli pCR. Tato data podpořila schválení pembrolizumabu americkou lékovou společností (Food and Drug Administration, FDA) pro léčbu rizikových pacientek s TNBC. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky jakéhokoli stupně se vyskytly u 33,5 %, resp. 11,3 % pacientů léčených kombinovanou léčbou, resp. chemoterapií samotnou. U dvou pacientů (0,3 %) léčebných pembrolizumabem došlo k úmrtí na podkladě závažných imunitně podmíněných nežádoucích účinků.

Studie *Olympia*¹³ testovala adjuvantní léčbu olaparibem u rizikové populace žen s hereditárně podmíněným karcinomem prsu. Do této studie fáze III byly zařazeny pacientky ($n = 1\ 836$) s prokázanou mutací v genech *BRCA1* nebo *BRCA2*

a TNBC nebo ER+ karcinomem prsu stadia II–III. Do studie mohly být zařazeny nemocné léčené neoadjuvantní chemoterapií (50,1 %), které nedosáhly pCR (a v případě ER+ nemoci měly tzv. CPS & EG skóre ≥ 3 [clinical stage, CS; pathological stage, PS; oestrogen-receptor status, E; grade, G]) nebo primárně operované pacientky (49,9 %) s postižením 1–3, resp. 4 a více uzlin v případě TNBC, resp. ER+ karcinomu prsu. Studiová léčba olaparibem byla zahájena po dokončení neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie, která byla jedním ze zařazovacích kritérií. Platinový derivát dostalo 26,5 % pacientů. Randomizace distribuovala ženy do dvou ramen, ve kterých byly léčeny olaparibem v dávce 300 mg 2× denně oproti placebu po dobu jednoho roku, v případě ER+ nemoci byla součástí studiové léčby adjuvantní hormonální terapie. Primárním cílem studie byl IDFS, sekundárními cíli DDFS, celkové přežití (overall survival, OS) a bezpečnost olaparibu. První výsledky byly prezentovány po mediánu sledování dlouhém 3,5 roku na kongresu ASCO 2021. Nemocné léčené olaparibem měly asi o 9 % nižší riziko relapsu nemoci ve srovnání s placebem (3leté IDFS = 85,9 % vs. 77,1 %; HR 0,61). V parametru vzdálené generalizace bylo v rameni s olaparibem o 7 % méně událostí ve srovnání s placebem (3leté DDFS = 87,5 % vs. 80,4 %; HR 0,57; $p < 0,001$). Data o přínosu olaparibu na přežívání nemocných nedosáhla zatím statistické signifikance (3leté OS = 92 % vs. 88,3 %; HR 0,68; $p = 0,024$). Toxicita olaparibu zahrnovala nežádoucí účinky, jaké známe z léčby metastazující nemoci. Hlavními byly nauzea, únava a anemie stupně 1. Nežádoucí účinky stupně 3–4 dosahující frekvence nad 1 % zahrnovaly anemii (8,7 %), neutropenii (4,8 %), leukopenii (3,0 %), únavu (1,8 %) a lymfocytopenii (1,2 %). Závažné nežádoucí účinky byly srovnatelné v obou ramenech (8,7 % vs. 8,4 %). Výsledky studie můžeme zařadit do skupiny nejvýznamnějších z pohledu běžné klinické praxe.

Druhou studií s deeskalačním uspořádáním je studie fáze II *NEOTALA*¹⁴, testovaným lékem je talazoparib v dávkování 1 mg/den v neoadjuvantní fázi léčby. Do studie bylo zařazeno 61 pacientek s TNBC ve stadiu I–III a germinální mutací v genu *BRCA1* nebo *BRCA2*. Celková délka léčby dosahovala 24 týdnů, absolvovalo ji 74 % zařazených žen, 90 % žen bylo léčeno po dobu minimálně 20 týdnů. Studie nebyla randomizována, všechny pacientky byly léčeny inhibito-

rem PARP. Primárním cílem studie byl počet dosažených pCR u nemocných, které užívaly minimálně 80 % plné dávky talazoparibu ($n = 48$) následované operací. Do hodnocení byly rovněž zahrnuty nemocné progredující. Počet pCR dosáhl v hodnoceném rameni s talazoparibem ($n = 48$) 45,8 %, počet pCR v populaci jako celku ($n = 61$) dosáhl úrovně 49,2 %. Data o prognóze nemocných (EFS, OS) nebyla dosud hodnocena. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, nauzea a alopecie stupně 1–2. Nežádoucí účinky stupně 3 postihly 43 % nemocných, nejčastěji se jednalo o anemii (39 %). Monoterapie talazoparibem prokázala jednak dobrou účinnost srovnatelnou s chemoterapií založenou na antracyclinech a taxanech, jednak dobrý bezpečnostní profil. K indikaci talazoparibu v klinické praxi budou ale výsledky vyžadovat minimálně jejich potvrzení ve studii fáze III.

HER2+

Poslední zmíněnou bude deeskalační neoadjuvantní studie *WSG-ADAPT HER2+/HR^{-15,16}*, testující prognostický význam kombinace trastuzumab plus pertuzumab plus paclitaxel oproti kombinaci trastuzumab + pertuzumab u 134 pacientů s nádory T1–T4 (60 % populace) bez postižení uzlin (N0) nebo postižením 1–3 uzlin (42 % populace). Jedná se o studii fáze II, ve které bylo 92 nemocných léčeno duální anti-HER2 léčbou a paclitaxelem ve weekly režimu po dobu 12 týdnů oproti 42 pacientům s anti-HER2 léčbou samotnou. V případě dosažení pCR nebyla další chemoterapie v adjuvantní fázi indikována. Primárním cílem studie byl počet dosažených pCR definovaných jako ypT0/ypTis ypN0 a srovnání počtu pCR u nemocných léčených tripletem a respondérů, kteří při 3týdenní léčbě dubletem dosáhli poklesu oproti vstupní předléčebné hodnotě $Ki-67 \geq 30$ %. Výsledky pCR byly publikovány již v roce 2017, pCR dosáhlo 90 % vs. 34 % pacientů léčených tripletem vs. dubletem. Na kongresu ASCO 2021 byly prezentovány 5leté výsledky IDFS a DDFS, vliv pCR na prognózu nemocných v 5 letech a markery časné odpovědi na léčbu. Dosažení pCR mělo dopad na prognózu nemocných nezávisle na tom, zda jí bylo dosaženo kombinací anti-HER2 léčby a chemoterapie nebo cílenou léčbou samotnou. Pětileté IDFS u nemocných, kteří dosáhli vs. nedosáhli pCR, byl 98 % vs. 82 % (HR 0,14; $p = 0,011$). Dalšími sledovanými parametry byly 5leté IDFS (98 % vs. 87 %;

HR 0,32; $p = 0,15$), 5leté DDFS (98 % vs. 92 %; HR 0,35; $p = 0,36$) a 5leté OS (98 % vs. 94 %; HR 0,41; $p = 0,422$) při použití tripletu vs. dubletu; výsledky nedosáhly statisticky signifikantního rozdílu. Z molekulárních parametrů majících potenciální vliv na dosažení pCR byl prokázán negativní vliv nízké HER2 exprese podle imunohistochemického (IHC) vyšetření (IHC1/2+ při pozitivitě fluorescenční *in situ* hybridizace) a basal-like subtypu. Obě tyto charakteristiky nemoci byly spojeny s horším DDFS i IDFS. Studie předpokládá, že deeskalační protokol bez antracyklinů (trastuzumab + pertuzumab + paclitaxel) je u skupiny nemocných s agresivním histotypem (HR-/HER2+), kteří dosáhnou pCR, dostačující.

METASTAZUJÍCÍ KARCINOM PRSU

ER+

U ER+ subtypu je hlavním předmětem výzkumu nalézání mechanismů vzniku hormonální rezistence a cílů pro nové léky. Léčebným standardem první linie zůstává kombinace inhibitoru CDK4/6 a inhibitoru aromatázy v případě hormonálně senzitivní nemoci nebo kombinace inhibitoru CDK4/6 a fulvestrantu u hormonálně rezistentní nemoci relabující v průběhu adjuvantní hormonální léčby. Méně jasná je volba druhé a dalších linií léčby po selhání inhibitoru CDK4/6. Zde je klíčové rozpoznání mutace vedoucí k hormonální rezistenci. V případě mutace v genu pro estrogenový receptor (*ESR1*) může mít klinický význam její časné rozoznání (studie PADA-1) nebo přímo její cílení (studie EMERALD) (tab. 3).¹⁷⁻¹⁹

*PADA-1*¹⁸ je první studie, která demonstruje, že rezistence na inhibitor aromatázy způsobená mutací v genu *ESR1* může být detekována a cílena ještě dříve, než dojde ke klinické progresi nemoci, a že časná změna inhibitoru aromatázy na fulvestrant vede k prodloužení času do progresu (progression free survival PFS) ve srovnání se změnou léčby v čase klinické progresu nemoci. V této studii fáze III bylo 1 017 pacientů s ER+ metastazujícím karcinomem senzitivním na inhibitor aromatázy léčeno palbociclibem a inhibitorem aromatázy v první linii léčby. Každé dva měsíce byl u nemocných proveden screening na přítomnost mutace v genu *ESR1* na úrovni volné DNA za použití metody polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR). Medián času, za který k rozvoji rezistence došlo, dosáhl 18 měsíců. U nemocných pozitivních na přítomnost mutace, ale

Tab. 3 Paradigmata léčby ER+ metastazujícího karcinomu prsu v roce 2021

<p>1. linie paliativní léčby:</p> <ul style="list-style-type: none"> › CDKi + IA/FULV
<p>2. a vyšší linie paliativní léčby (studie):</p> <ul style="list-style-type: none"> › Molekulární mechanismy vzniku hormonální rezistence: mutace <i>ESR1</i>¹⁷ › Detekce mutace <i>ESR1</i>, časování změny terapie (PADA-1)¹⁸ › Nové léky působící na tyto cíle: elacestrant (EMERALD)¹⁹

CDKi – inhibitor cyklin dependentních kináz 4/6, cyclin-dependent kinase inhibitor 4/6; ER – estrogenový receptor, estrogen receptor; *ESR1* – gen pro estrogenový receptor 1, estrogen receptor 1; FULV – fulvestrant; IA – inhibitor aromatázy

Zdroj: upraveno podle citací 17-19

bez klinické progresu nemoci ($n = 279$), byla další léčba randomizována do dvou ramen, ve kterých byli pacienti léčeni buď stejnou léčbou (palbociclib + inhibitor aromatázy, $n = 84$) do klinické progresu nemoci, nebo byl inhibitor aromatázy změněn na fulvestrant a pacienti až do progresu nemoci pokračovali v kombinaci palbociclib + fulvestrant ($n = 88$). Ve studii byl povolen cross-over, tedy změna palbociclibu + inhibitoru aromatázy na palbociclib + fulvestrant v době klinické progresu nemoci. Hlavním cílem studie bylo srovnání PFS mezi léčebnými rameny. Tento cíl byl naplněn, časná změna léčby vedla k prodloužení PFS o téměř dvojnásobek ve prospěch ramene s časnou změnou léčby (medián PFS 11,9 měsíce vs. 5,7 měsíce; HR 0,61; $p = 0,005$). V případě změny léčby v čase klinické progresu, tedy pokud byli pacienti léčeni kombinací palbociclib + fulvestrant až v druhé linii paliace, dosáhl medián PFS pouze 3,5 měsíce. Studie dokládá nejen význam časné změny léčby, ale je také předpokladem pro vývoj nových léků cílených na mutaci v genu *ESR1*.

Takovým lékem je elacestrant, testovaný ve studii fáze III *EMERALD*.¹⁹ Elacestrant je selektivní degradátor ER podobně jako fulvestrant, jehož účinek je ale limitován dávkou. Orální analoga fulvestrantu jsou vyvíjena s cílem překonat dávkovou limitaci injekčního fulvestrantu vedoucí k jeho nižší účinnosti i překonat neúčinnost inhibitoru aromatázy v případě nízké exprese ER způsobenou mechanismem účinku inhibitoru aromatázy. Do studie *EMERALD* bylo zařazeno 477 postmenopauzálních žen s ER+ metastazujícím karcinomem prsu progredujícím na hormonální léčbě první (57 % pacientek) nebo druhé linie (43 % pacientek), z nichž minimálně jedna musela být založena na léčbě inhibitorem CDK4/6, paliativní chemoterapie nebyla povolena. Pacientky s mutací v genu *ESR1* ($n = 228$) byly randomizovány do ramene s elacestrantem ($n = 115$) nebo do ramene se standardní léčbou (fulves-

trant nebo inhibitor aromatázy, $n = 113$). Studie naplnila oba primární cíle: došlo k statisticky signifikantnímu prodloužení PFS u žen léčených elacestrantem oproti ženám léčeným standardní léčbou (12měsíční PFS 22,3 % vs. 9,4 %) i u žen s prokázanou mutací v genu *ESR1* oproti pacientkám bez mutace (12měsíční PFS 26,8 % vs. 8,2 %). Redukce rizika progresu nemoci nebo smrti dosáhla 30 % (HR 0,697; $p = 0,0018$) u žen bez mutace v genu *ESR1* a 45 % (HR 0,546; $p = 0,0005$) u žen s mutací. Toxicita elacestrantu (všechny stupně) byla v případě nevolnosti, zvracení, snížené chuti k jídlu a/nebo únavy významnější ve srovnání s inhibitorem aromatázy nebo fulvestrantem (35 %, 19 %, 14,8 %, 19 % vs. 18,8 %, 8,3 %, 9,2 %, 18,8 %). Nežádoucí účinky léčby vedoucí k přerušení léčby nebyly časté (6,3 % vs. 4,4 %).

HER2+

V léčbě metastazujícího HER2+ karcinomu prsu zůstává standardem první linie léčby kombinace trastuzumab + pertuzumab + taxanová chemoterapie podle studie *CLEOPATRA*.²⁰ Léčebný standard druhé linie trastuzumab emtansin (T-DM1), jehož účinek deklaruje studie *EMILIA*²¹, bude nahrazen trastuzumab deruxtecánem (T-Dx)²² a novým standardem třetí linie se po roce 2020 stal tucatinib kombinovaný s trastuzumabem a capecitabinem²³. Pořadí cílené anti-HER2 léčby bude v následujících letech jistě podrobeno dalšímu zkoušení, a to jednak vzhledem k objevům nových molekul, jednak lze předpokládat přesunutí účinnějších kombinací do nižších linií léčby a vytlačení původní terapie.

Trastuzumab deruxtecán je konjugátem monoklonální anti-HER protilátky (trastuzumab) a inhibitoru topoizomerázy typu I (Dx). Cílené působení léku díky protilátkové komponentě umocněné o cytotoxický účinek Dx zajistily T-Dx úspěšné klinické testování ve fázi I (medián trvání léčebné odpovědi [duration of response, DOR]

20,7 měsíce)²⁴ i ve fázi II (medián DOR 20,8 měsíce, medián PFS 19,4 měsíce, medián OS 28,4 měsíce)^{25,26}. Studie *DESTINY-Breast03*²² je multicentrická randomizovaná studie fáze III srovnávající účinnost T-Dx oproti T-DM1 u nemocných předlěčených trastuzumabem a taxanem. Primárním cílem studie bylo PFS. Do studie bylo zařazeno 524 pacientů, kteří byli stratiifikováni podle stavu hormonálních receptorů, přítomnosti viscerálních metastáz a předlěčenosti pertuzumabem. Trastuzumab deruxtecán byl podáván v dávce 5,4 mg/kg hmotnosti každé 3 týdny, T-DM1 v dávkování 3,6 mg/kg každé 3 týdny. Přežití bez progresy ve 12 měsících dosáhlo v rameni s T-Dx oproti rameni s T-DM1 hodnot 75,8 % vs. 34,1 % (HR 0,28; $p < 0,001$), medián PFS nebyl v rameni s T-Dx dosažen, v rameni s T-DM1 dosáhl 6,8 měsíce, celková míra odpovědi (overall response rate, ORR) dosáhla hodnot 79,7 % vs. 34,2 % a přežívání ve 12 měsících (OS) hodnot 94,1 % vs. 85,9 % (HR 0,55, nesignifikantní výsledek). Toxicita byla častější u nemocných léčených T-Dx (98,1 % vs. 86,6 %), incidence nežádoucích účinků stupně 3 a 4 dosáhla 45,1 % vs. 39,8 %. Intersticiální plicní nemoc nebo pneumonitida byly diagnostikovány u 10,5 % pacientů léčených T-Dx a 1,9 % nemocných léčených T-DM1. Fatální plicní toxicita stupně 4 a 5 nebyla zaznamenána. Kardiální toxicita T-Dx dosáhla 2,7 %, nepřekročila stupeň 2 a v žádném případě nevedla k srdečnímu selhání. Kardiální toxicita T-DM1 byla pozorována u jednoho pacienta (0,4 %) a dosáhla stupně 2. Nežádoucí účinky spojené s redukcí dávky byly častější v rameni s T-Dx (21,4 % vs. 12,6 %), přerušení léčby bylo zaznamenáno u 12,8 % vs. 5,0 % nemocných. Výsledek studie posouvá T-Dx do druhé linie paliativní léčby, FDA je zatím schválen na základě předešlých dat do třetí linie paliace. Ve studii *DESTINY-Breast09* je účinnost T-Dx testována v první linii paliace a účinnost kombinace T-Dx + pertuzumab je srovnávána s lékovým standardem trastuzumab + pertuzumab + taxan.

Trastuzumab deruxtecán je zajímavý také z pohledu jeho účinku na nádory s nízkou expresí HER2 (1+ nebo 2+ podle IHC vyšetření a bez průkazu amplifikace genu [*in situ* hybridizace, ISH] *HER2*). Ve studii fáze I s monoterapií T-Dx bylo takových pacientů 54 a byli předlěčeni v mediánu 7,5 liniemi

léčby. Trastuzumab deruxtecán byl podáván v dávce 5,4 mg/kg nebo 6,4 mg/kg. Odpovědi na léčbu dosáhlo 37 % nemocných, medián trvání léčebné odpovědi byl 10,4 měsíce, medián PFS 11 měsíců a medián OS 29 měsíců.²⁷

Monoterapie T-Dx byla dále testována také ve studii fáze II *DAISY*.²⁸ Do studie bylo zařazeno 177 pacientů, kteří byli dále rozděleni do tří kohort podle exprese HER2: vysoká exprese, tj. IHC3+ nebo IHC2+/ISH+ ($n = 68$), nízká exprese HER2, tj. IHC1+ nebo IHC2+/ISH- ($n = 72$), nedetekovatelná exprese, tj. IHC0+ ($n = 37$). Více než třemi liniemi léčby bylo předlěčeno 82 % pacientů. Nemocní s overexpresí HER2 museli být předlěčeni trastuzumabem a T-DM1, pacienti s ER+ nádorem (71 % nemocných) museli být hormonálně rezistentní a předlěčeni inhibitorem CDK4/6 a capecitabinem, pro pacienty s HER2 negativními nádory jako celek byla požadována předlěčenost minimálně jednou linií paliativní chemoterapie a předlěčenost antracykliny a taxany v jakékoli fázi léčby. Primárním cílem studie byl počet pacientů s léčebnou odpovědí charakteru parciální nebo kompletní regrese nemoci (tzv. best objective response, BOR). Součástí studie byla biomarkerová analýza, v rámci níž nemocní podstupovali sérii odběrů krve a dvě nádorové biopsie (před léčbou T-Dx a v době progresy onemocnění). Odpovědi na léčbu dosáhlo 70,6 % pacientů s overexpresí HER2 a 38 % pacientů s nízkou expresí HER2. Vyšší odpověď byla detekována u nádorů s negativními receptory (TNBC) ve srovnání s hormonálně pozitivními nádory (42 % vs. 23 %). Incidence intersticiální plicní nemoci dosáhla ve studii *DAISY* 2,8 % (ve všech případech stupně 1–2).

Studie *HER2CLIMB*^{23,29} byla publikována v roce 2020 jako studie fáze III deklarující zlepšení prognózy žen s HER2 pozitivním metastazujícím karcinomem prsu předlěčeným trastuzumabem, pertuzumabem a T-DM1 (neo/adjuvantně a/nebo paliativně) včetně pacientek s mozkovými metastázami²³. Eskalační schéma tucatinib + trastuzumab + capecitabin prokázalo po mediánu sledování 14 měsíců prodloužení PFS (HR 0,54) a OS (HR 0,66) nad rámec kombinace trastuzumab + capecitabin. Prodloužení PFS se týkalo také pacientů s mozkovými metastázami (HR 0,48). Do studie bylo zařazeno 612 pacientů, 48 % z nich mělo mozkové metastázy, nemocní byli

předlěčeni v mediánu třemi liniemi paliativní léčby. Toxický profil tucatinibu byl příznivý, léčbu přerušilo pouze 6 % nemocných. Závažný průjem byl zaznamenán u 13 % pacientů, kardiální toxicita byla v obou ramenech srovnatelná. V rameni s tucatinibem byl zaznamenán pouze jeden případ pneumonitidy. Po primární analýze došlo ke změně protokolu, který umožňoval léčbu nemocných v rameni s placebem nahradit tucatinibem ($n = 26$). Na kongresu ESMO 2021 byla prezentována finální analýza OS po mediánu sledování 29,6 měsíce, prokazující přínos kombinované léčby u všech podskupin léčených pacientů včetně těch s mozkovými metastázami.²⁹ Medián OS dosáhl 24,7 měsíce vs. 19,2 měsíce (tucatinib vs. placebo) (HR 0,73; $p = 0,004$). Rozdíl v 2letém OS činil 11 % (2leté OS 51 % vs. 40 %). Medián PFS byl 7,6 měsíce vs. 4,9 měsíce (HR 0,57; $p < 0,00001$). Při prodlouženém follow-up byly hlavními nežádoucími účinky kombinované léčby průjem, palmoplantární erytém, nauzea, únava a zvracení stupně 1–2. Nežádoucí účinky stupně 3–4 dosáhly 60,6 % vs. 51,3 %. Studie nabývá na významu zejména s faktem, že téměř polovina pacientů měla mozkové metastázy. Jednoletého PFS intrakraniálně dosáhl 40 % nemocných léčených tucatinibem oproti 0 % léčených placebem. Americký FDA schválil tucatinib v indikaci paliativní kombinace druhé linie, v Evropě pacienti musí před léčbou tucatinibem podstoupit minimálně dvě linie anti-HER2 léčby v neo/adjuvanci či paliaci.

Triple negativní karcinom prsu

V léčbě metastazujícího TNBC postupně zaujímají své místo lékové konjugáty a imunoterapie. O možném významu T-Dx u TNBC s nízkou expresí HER2 pojednává odkaz výše.²⁷ O novinkách v léčbě tohoto subtypu pojednává samostatný článek.

ZÁVĚR

Molekulární vyšetření nádorového onemocnění z biopsie primárního nádoru či metastázy, volné DNA či jiné formy tekuté biopsie za použití metod PCR, sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS) nebo multigenových esejí, jednorázové v době diagnózy nebo v době generalizace nemoci, nebo opakované, monitorující vývoj nemoci v čase, budou čím dál více zasahovat do uspořádání klinických studií, ale také do klinické praxe.

LITERATURA

1. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020;38:3987–3998.
2. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111–121.
3. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet* 2021;22:476–488.
4. Kalinsky K, Barlow W, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative breast cancer with recurrence score (RS) of 25 or less: SWOG S1007. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; Abstr. GS3-00.
5. Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Correction to: reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175:265–266.
6. Harbeck N, Gluz O, Kuemmel S, et al. Abstract GS4-04: Endocrine therapy alone in patients with intermediate or high-risk luminal early breast cancer (0-3 lymph nodes), Recurrence Score <26 and Ki67 response after preoperative endocrine therapy: Primary outcome results from the WSG-ADAPT HR+/HER2- trial. *Cancer Res* 2021;81(4_Supplement):GS4-04.
7. Robertson J, Dowsett M, Bliss JM, et al. Abstract GS1-03: Peri-operative aromatase inhibitor treatment in determining or predicting longterm outcome in early breast cancer – The POETIC* Trial (CRUK/07/015). *Cancer Res* 2018;78(Suppl):GS1-03.
8. ClinicalTrials.gov. Preoperative endocrine therapy for individualised care with abemaciclib (POETIC-A) [online]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04584853>
9. Cardoso JL, Drukker C, Schmidt M, et al. Outcome of patients with an ultralow risk 70-gene signature in the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):500.
10. Schmid P, Cortes J, Piszta L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:810–821.
11. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. KEYNOTE-522: Phase 3 study of neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab versus placebo for early-stage triple-negative breast cancer. *ESMO* 2021; Abstr. VP7.
12. Filho OM, Stover DG, Asad S, et al. Association of immunophenotype with pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: a secondary analysis of the brightness phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7:603–608.
13. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394–2405.
14. Litton JK, Beck JT, Jones JM, et al. Neoadjuvant talazoparib in patients with germline BRCA1/2 mutation-positive HER2-negative breast cancer: results of a phase 2 study. *ASCO* 2021; Abstr. 505.
15. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2017;28:2768–2772.
16. Nitz U, Gluz O, Graeser M, et al. De-escalated neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab therapy with or without weekly paclitaxel in HER2-positive, hormone receptor-negative, early breast cancer (WSG-ADAPT-HER2+/HR-): survival outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:625–635.
17. Brett JO, Spring LM, et al. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2021;23:85.
18. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Bachelot T, et al. Fulvestrant-palbociclib vs continuing AI-palbociclib upon detection of circulating *ESR1* mutation in HR+ HER2- metastatic breast cancer patients: Results of PADA-1, a UCBG-GINECO randomized phase 3 trial. *SABCS* 2021; Abstr. GS3-05.
19. Bardia A, Neven P, Streich G, et al. Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. *SABCS* 2021; Abstr. GS2-02.
20. Swain SM, Miles D, Kim SB, 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:P519–530.
21. Diéras V, Miles D, Verma S, 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;18:732–742.
22. Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1143–1154.
23. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:597–609.
24. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, 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;20:816–826.
25. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610–621.
26. Manich SC, Modi S, Krop I, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S457–S515.
27. Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: Results from a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2020;38:1887–1896.
28. Dieras V, Deluche E, Lusque A, et al. Trastuzumab deruxtecan for advanced breast cancer patients, regardless of HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY). *SABCS* 2021; Abstr. PD8-02.
29. Curigliano G, Mueller V, Borges V, 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;33:321–329.