



Tratamento do câncer de mama metastático HER-2 positivo



Alessandra Morelle

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Porto Alegre (RS)



Andressa Cardoso de Azeredo

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Porto Alegre (RS)



1. Introdução

O câncer de mama é diagnosticado como doença em fase metastática em até 5% dos casos em países desenvolvidos, sendo que quase um terço dos casos iniciais da doença desenvolverá doença à distância^{1,2}. Aproximadamente 15% a 20% dos cânceres de mama são classificados como receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) positivo, um subgrupo de tumores com biologia tumoral de pior prognóstico, tendo como características gerais: alto grau histológico, maior risco de proliferação e maior chance de metástases viscerais e para sistema nervoso central (SNC). Em geral, apresentam menor sobrevida, quando comparados com tumores luminais e HER-2 negativo^{3,4}.

A descoberta do HER-2 como fator de extrema importância no processo de oncogênese, configurando-se como o *driver* mais importante no câncer de mama HER-2 positivo, levou ao desenvolvimento e à aprovação da primeira terapia direcionada ao HER-2: o trastuzumabe⁵. Desde o início dos anos 2000, o cenário de tratamento vem se expandindo progressivamente, com novas estratégias sistêmicas específicas anti-HER-2, determinando mudanças drásticas no curso natural desse subtipo tumoral, com aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida⁶.

Este capítulo tem por objetivo discutir as estratégias sistêmicas de tratamento anti-HER-2 no cenário do câncer de mama metastático HER-2 positivo, baseado nas diretrizes atuais. A tabela 1 descreve os agentes anti-HER-2 atualmente disponíveis para uso no tratamento do câncer de mama HER-2 positivo metastático. A tabela 2 traz uma compilação dos dados dos principais estudos de tratamento sistêmico anti-HER-2, tanto no cenário de primeira linha quanto em linhas subsequentes.

Tabela 1. Agentes anti-HER-2 atualmente disponíveis para tratamento de câncer de mama HER-2 positivo

Agentes anti-HER-2	Descrição
Trastuzumabe (Herceptin®)	Anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular de HER-2. Usado em combinação com outros agentes: pertuzumabe, agentes citotóxicos e/ou hormonioterapia
Pertuzumabe (Perjeta®)	Anticorpo monoclonal que se liga ao domínio de dimerização extracelular de HER-2 e o impede de se ligar a si mesmo ou a outros membros da família EGFR
Ado-trastuzumabe-entansina (TDM1) (Kadcyla®)	Conjugado anticorpo-droga composto por trastuzumabe, um ligante tioéter e o agente antimicrotúbulo DM1. Como há a incorporação de um agente citotóxico, não há a necessidade de se associar quimioterapia

Agentes anti-HER-2	Descrição
Fam-trastuzumabe-deruxtecano (Enhertu®)	Conjugado anticorpo-droga composto por um anticorpo anti-HER-2, um ligante clivável à base de tetrapeptídeo e um inibidor da topoisomerase I citotóxica. Similar ao TDM1, não há necessidade de associar quimioterapia
Tucatinibe (Tukysa®)	Inibidor oral da tirosina quinase, seletivo para o domínio quinase de HER-2, com inibição mínima de EGFR. É usado em combinação com capecitabina e trastuzumabe
Lapatinibe (Tykerb®)	Inibidor da tirosina quinase contra EGFR1 e HER-2, que resulta na inibição das vias de sinalização a jusante de HER-2. É usado em combinações com trastuzumabe ou capecitabina
Neratinibe (Nerlynx®)	Inibidor irreversível de pan-HER, usado em combinação com capecitabina
Margetuximabe (Margetenza®)	Anticorpo monoclonal antirreceptor HER-2, projetado por FC e usado em combinação com quimioterapia

Tabela 2. Ensaios clínicos pivotais para o tratamento de câncer de mama HER-2 positivo metastático ou recorrente

Ensaio clínico	Fase	Desenho	Contexto	Desfechos analisados		
				Sobrevida livre de progressão (SLP)	Sobrevida global (SG)	Taxa de resposta objetiva
CLEOPATRA ⁷	III	Docetaxel + herceptin + pertuzumabe <i>versus</i> docetaxel + herceptin + placebo	Primeira linha	18,7 meses <i>versus</i> 12,4 meses; HR 0,68 (IC de 95%; 0,58-0,80)	57,1 meses <i>versus</i> 40,8 meses; HR 0,69 (IC de 95%; 0,58-0,82)	80,2% <i>versus</i> 69,3%
EMILIA ⁸	III	trastuzumabe-entansina <i>versus</i> capecitabina + lapatinibe	Segunda linha; 100% previamente expostos a herceptin + taxano; sem pertuzumabe prévio	9,6 meses <i>versus</i> 6,4 meses; HR 0,65 (IC de 95%; 0,55-0,77)	29,9 meses <i>versus</i> 25,9 meses; HR 0,75 (IC de 95%; 0,64-0,88)	46,3% <i>versus</i> 30,8%
DESTINY Breast01 ⁹	II	Braço único: trastuzumabe-deruxtecano após segunda linha	Segunda linha ou posterior; 100% com uso prévio de trastuzumabe-entansina; 65,8% com uso prévio de pertuzumabe	16,4 meses	SG mediana: não atingida; SG em seis meses: 93,9%; SG em 12 meses: 86,2%	60,9%
DESTINY Breast03 ¹⁰	III	Trastuzumabe-deruxtecano <i>versus</i> trastuzumabe-entansina	Uso prévio de taxano + herceptin + pertuzumabe	25,1 meses <i>versus</i> 7,2 meses; HR 0,26 (IC de 95%; 0,20-0,35)	SG em 12 meses: 94% <i>versus</i> 86% (HR 0,55; IC de 95%; 0,36-0,86)	79,7% <i>versus</i> 34,2%

Continua



Ensaio clínico	Fase	Desenho	Contexto	Desfechos analisados		
				Sobrevida livre de progressão (SLP)	Sobrevida global (SG)	Taxa de resposta objetiva
HER2 CLIMB ¹¹	III	Tucatinibe + herceptin + capecitabina <i>versus</i> placebo + herceptin + capecitabina	100% com uso prévio de trastuzumabe-entansina e herceptin + pertuzumabe	7,8 meses <i>versus</i> 5,6 meses; HR 0,54 (IC de 95%; 0,42-0,71)	21,9 meses <i>versus</i> 17,4 meses; HR 0,66 (IC de 95%; 0,50-0,88)	40,6% <i>versus</i> 22,8%
NALA ¹²	III	Neratinibe + capecitabina <i>versus</i> lapatinibe + capecitabina	Segunda linha ou posterior; 75% com uso prévio de trastuzumabe-entansina; 42,5% com uso prévio de herceptin + pertuzumabe	5,6 meses <i>versus</i> 5,6 meses; HR 0,76 (IC de 95%; 0,63-0,93)	21 meses <i>versus</i> 18,7 meses; HR 0,88 (IC de 95%; 0,72-1,07)	32,8% <i>versus</i> 26,7%
SOPHIA ¹³	III	Margetuximabe + quimioterapia <i>versus</i> herceptin + quimioterapia	Segunda linha ou posterior; 90% com uso prévio de trastuzumabe-entansina; 100% com uso prévio de herceptin + pertuzumabe	5,8 meses <i>versus</i> 4,9 meses; HR 0,76 (IC de 95%; 0,59-0,98)	21,6 meses <i>versus</i> 19,2 meses; HR 0,89 (IC de 95%; 0,69-1,13)	25,2% <i>versus</i> 13,7%
TH3RESA ¹⁴	III	Trastuzumabe-entansina <i>versus</i> quimioterapia a escolha do médico	Segunda linha ou posterior; 100% com uso prévio de herceptin + lapatinibe; sem uso prévio de pertuzumabe	6,2 meses <i>versus</i> 3,3 meses; HR 0,53 (IC de 95%; 0,42-0,66)	22,7 meses <i>versus</i> 15,8 meses; HR 0,68 (IC de 95%; 0,54-0,85)	31% <i>versus</i> 9%
EFG100151 ¹⁵	III	Capecitabina + lapatinibe <i>versus</i> capecitabina	Segunda linha ou posterior; 97% com uso prévio de herceptin + taxano + antraciclina; sem uso prévio de trastuzumabe-entansina ou pertuzumabe	6,2 meses <i>versus</i> 4,3 meses; HR 0,57 (IC de 95%; 0,43-0,77)	18,7 meses <i>versus</i> 16,2 meses; HR 0,87 (IC de 95%; 0,70-1,08)	24% <i>versus</i> 14%
EGF104900 ¹⁶	III	Lapatinibe + herceptin <i>versus</i> lapatinibe	Segunda linha ou posterior; 100% com uso prévio de herceptin; sem uso prévio de trastuzumabe-entansina ou pertuzumabe	2,8 meses <i>versus</i> 2,0 meses; HR 0,74 (IC de 95%; 0,58-0,94)	14 meses <i>versus</i> 9,5 meses; HR 0,74 (IC de 95%; 0,57-0,97)	10,3% <i>versus</i> 6,9%

2. Primeira linha

Segundo as diretrizes da European Society for Medical Oncology (ESMO)¹⁷, a seleção do melhor esquema de tratamento sistêmico depende de fatores clínicos

e da história de exposição prévia a terapias anti-HER-2. Para pacientes sem exposição prévia ao trastuzumabe no tratamento (neo)adjuvante ou com recidiva tumoral após seis meses do término do tratamento curativo, sugere-se o tratamento de primeira linha com a combinação dos anticorpos monoclonais pertuzumabe (P) e trastuzumabe (T) e quimioterapia baseada em taxano (paclitaxel, nab-paclitaxel ou docetaxel).

O racional do uso do duplo-bloqueio anti-HER-2 com o taxano em primeira linha se deu com publicação do estudo fase III CLEOPATRA há cerca de dez anos, demonstrando a superioridade do regime P-T-docetaxel, com ganhos em sobrevida livre de progressão (SLP) e em sobrevida global (SG), quando comparado ao regime padrão T-docetaxel, com redução de 38% do risco de progressão ($p < 0,001$) e de 32% do risco de óbito ($p = 0,0002$)⁷. Uma análise exploratória sugeriu que o uso do docetaxel além de seis ciclos não aumentou a sobrevida e ofereceu mais toxicidade. Devido ao benefício continuado, o duplo-bloqueio anti-HER-2 com P-T deve seguir até a progressão da doença ou até a toxicidade limitante¹⁸.

Em relação à combinação de duplo-bloqueio anti-HER-2 com outras opções de taxanos, o estudo fase III PERUSE avaliou o duplo-bloqueio associado a um de três taxanos na primeira linha: docetaxel, paclitaxel e nab-paclitaxel. Não houve diferença em eficácia entre os três braços, porém o docetaxel mostrou maiores taxas de toxicidade global e o paclitaxel, maior neuropatia¹⁹.

Existem alternativas nesse cenário para mulheres que possuem contraindicação a taxanos e que apresentam toxicidade limitante a essa classe, fragilidade clínica ou idade avançada. O estudo VELVET avaliou TP-T associado com vinorelbina semanal em primeira linha, atingindo taxa de resposta de 74% e SLP mediana de 14,3 meses, mostrando ser um regime ativo e seguro²⁰. O uso de inibidores de aromatase associado ao duplo-bloqueio foi avaliado em mulheres na pós-menopausa no estudo PERTAIN²¹, também com desfechos favoráveis. Outra opção a ser considerada é a ciclofosfamida metronômica associada ao duplo-bloqueio em pacientes idosas e frágeis²².

3. Segunda Linha

O tratamento de segunda linha é alvo de muitos debates e sofreu recentes alterações diante do surgimento de novas moléculas (conjugados anticorpo-fármaco), com excelentes resultados. Até 2020, o padrão de tratamento de segunda linha era com o ado-trastuzumabe-entansina (T-DM1). O estudo EMI-LIA⁸ comparou o uso de T-DM1 ao lapatinibe e à capecitabina em pacientes com



progressão ao uso de quimioterapia com trastuzumabe ou dentro de seis meses após o término da adjuvância com esse anticorpo. Esse estudo mostrou ganho de SLP e de SG, favorecendo o uso de TDM-1 em segunda linha de tratamento, com redução de risco de morte em aproximadamente 32% a favor do conjugado, além de apresentar baixa toxicidade.

Em 2021, foram publicados os resultados do estudo DESTINY Breast03²³, com um novo conjugado anticorpo-fármaco, o fam-trastuzumabe-deruxtecano (T-DXd). O T-DXd é um ADC estável no plasma, ligando um anticorpo direcionado ao HER-2 a um inibidor da topoisomerase I, o deruxtecano, por meio de um anticorpo clivável. O ligante é baseado em tetrapeptídeo. Isso produz uma alta proporção de droga para anticorpo de 8:1. A carga útil (*payload*) pode atravessar a membrana celular e difundir-se para as células vizinhas, intensificando seu impacto citotóxico nas células do câncer por meio do efeito espectador (*bystander effect*)²⁴. O TDxd foi testado inicialmente em pacientes politratadas.

O estudo de fase II de braço único DESTINY Breast01 levou a aprovações regulatórias. A seguir, no estudo de fase III Destiny 02, o TDxd melhorou a SLP como terapia de terceira linha após progressão do T-DM1 em comparação com capecitabina + lapatinibe ou capecitabina + trastuzumabe em câncer de mama avançado HER-2 positivo²⁴. No DESTINY Breast03²³, foram randomizadas 524 pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo com progressão a um regime contendo trastuzumabe e taxano para receber TDxd ou T-DM1. Em 12 meses do estudo, o objetivo primário (SLP) foi alcançado de forma muito expressiva: 75,8% a favor do TDxd *versus* 34,1% a favor do T-DM1 (HR: 0,28; 0,22–0,37; $p=7,8 \times 10^{-22}$). Em análise de SG, 94,1% das pacientes estavam vivas no braço do TDxd, comparadas com 85,9% no braço do T-DM1. Nesse estudo, 62% das pacientes foram previamente tratadas com pertuzumabe, alcançando melhora na SLP, nas taxas de resposta objetiva (ORR) e na SG na segunda análise interina.

Uma publicação recente avaliou especificamente as pacientes com metástases cerebrais que participaram do DESTINY Breast03. Em 21 de maio de 2021, 43 das 261 pacientes foram randomizadas para TDxd e 39 das 263 pacientes randomizadas para T-DM1 tinham metástases cerebrais no início do estudo. Para pacientes com metástases cerebrais, a SLP mediana foi de 15 meses (IC de 95%; 12,5–22,2 meses) para TDxd *versus* 3 meses (IC de 95%; 2,8–5,8 meses) para T-DM1; taxa de risco (HR) de 0,25 (IC de 95%; 0,13–0,45)²⁵. A taxa de resposta intracraniana foi de 65,7% com TDxd *versus* 34,3% com T-DM1²⁵. Diante de resultados tão animadores, o TDxd se tornou o novo padrão em segunda linha de tratamento. Os efeitos adversos de grau 3 mais comuns foram neutropenia

(20,7%), anemia (8,7%) e náusea (7,6%). Vinte e cinco pacientes (13,6%) apresentaram doença pulmonar intersticial (DPI) associada ao TDxd. Embora a maioria desses casos de DPI fossem de gravidade graus 1 ou 2, é importante observar que houve quatro mortes (2,2% dos pacientes) atribuídas à DPI. A pneumonite é um evento possível e corresponde a 10,9%, sendo foco de diversas discussões em relação ao manejo, uma vez que, se de grau 2, as pacientes eram descontinuas de forma permanente do uso da droga⁹.

O estudo de fase III PHEREXA avaliou a combinação de trastuzumabe e de capecitabina com ou sem pertuzumabe após progressão na primeira linha ao trastuzumabe. Esse estudo não mostrou diferença na SLP. Porém, em uma atualização da análise, mostrou aumento da SG favorecendo a adição de pertuzumabe após primeira linha se a paciente não houvesse recebido previamente (SG mediana de 28 meses *versus* 37 meses)²⁶.

4. Linhas subsequentes

Assim como ocorre na primeira e na segunda linha, a seleção de linhas subsequentes de tratamento das pacientes HER-2 positivo depende do histórico de tratamento sistêmico prévio e da condição clínica da paciente. Em 2020, com a publicação dos dados do estudo DESTINY Breast01, o TDxd mostrou resultados impressionantes em pacientes politratados (mediana de tratamentos prévios de seis linhas). Esse é um estudo de fase II, braço único, que avaliou o uso de TDxd em 112 pacientes com câncer de mama HER-2 positivo metastático com progressão ao TDM1. O objetivo primário do estudo foi a taxa de resposta objetiva. Com mediana de acompanhamento de 20,5 meses, a taxa de resposta foi de 61% e a mediana de duração de resposta, de 20,8 meses. A SLP mediana foi de 19 meses e a SG mediana, de 24,6 meses¹⁰.

Em março de 2024, foram publicados os resultados de sobrevida cumulativos atualizados, com um acompanhamento médio de 26,5 meses. A ORR foi de 62% (IC de 95%; 54,5%-69) em pacientes que receberam TDxd (n=84). A SG mediana foi de 29,1 meses (IC de 95%; 24,6-36,1 meses). A SLP mediana e a duração de resposta foram de 19,4 meses (IC de 95%; 14,1-25 meses) e de 18,2 meses (IC de 95%; 15 meses – não avaliável), respectivamente. Eventos adversos relacionados ao medicamento foram observados em 183 pacientes (99,5%) e 99 pacientes (53,8%) tiveram um ou mais eventos adversos de grau ≥ 3 . A doença pulmonar intersticial ou pneumonite relacionada ao medicamento ocorreu em 15,8% dos pacientes (n=29), dos quais 2,7% (n=5) eram de grau 5²⁷. Após a publicação dos dados desse estudo, tivemos a aprovação pela Anvisa para o uso do TDxd no Brasil, em 2021.



O estudo de fase III TH3RESA avaliou o papel do T-DM1 após duas ou mais linhas de terapias, incluindo pacientes já expostos ao trastuzumabe e ao lapatinibe. Houve ganho significativo em SLP para o braço que recebeu T-DM1 *versus* terapia de escolha do investigador (6,2 meses *versus* 3,3 meses; HR: 0,52; $p < 0,0001$), assim como ganho de SG (22,7 meses *versus* 15,8 meses; HR: 0,68; $p = 0,0007$)¹⁴. Além dos novos conjugados anticorpos-fármacos, observamos o surgimento de diversas drogas orais anti-HER, sendo algumas mais seletivas para o HER-2, outras com ação inibitória pan-HER. A primeira delas foi o lapatinibe, sendo investigado em associação com a capecitabina.

O estudo de fase III EFG100151 incluiu pacientes refratárias a antracíclicos, taxanos e trastuzumabe, que foram randomizadas para receber capecitabina com ou sem lapatinibe. Houve aumento significativo da SLP (8,4 meses *versus* 4,4 meses; HR: 0,49; $p < 0,001$), favorecendo o uso de capecitabina em combinação com o lapatinibe¹⁵. O duplo-bloqueio com lapatinibe e trastuzumabe sem quimioterapia é uma estratégia validada em pacientes que tiveram progressão com antracíclicos, taxanos e trastuzumabe.

Até o momento, a droga oral anti-HER que mais trouxe benefícios nos estudos é o tucatinibe. Recentemente, o estudo HER2CLIMB avaliou a combinação de tucatinibe, trastuzumabe e capecitabina, comparada com placebo, trastuzumabe e capecitabina em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo metastático previamente tratados com trastuzumabe, pertuzumabe e TDM-1. Esse estudo permitiu a inclusão de pacientes com metástases em SNC. A SLP em um ano foi de 33,1% *versus* 12,3% e a SG mediana, de 21,9 meses *versus* 17,4 meses, favorecendo o uso de tucatinibe em combinação com trastuzumabe e capecitabina. Entre os pacientes com metástases no SNC, a SLP em um ano foi de 24,9% no grupo que usou tucatinibe e de 0% no grupo placebo²⁸. No San Antonio Breast Cancer Symposium de 2021, foi apresentada a atualização do estudo e houve um ganho absoluto de SG em 9,6 meses a favor do braço do tucatinibe¹¹.

Outra droga oral com atividade pan-HER, o neratinibe também foi avaliado em combinação com a capecitabina e comparado com o lapatinibe e a capecitabina. O NALA foi um estudo de fase III que mostrou a superioridade da combinação da droga em SLP, ainda com dados imaturos de SG¹². Em caso de indisponibilidade de drogas orais anti-HER-2 e dos novos conjugados, a manutenção do bloqueio HER-2 e de quimioterapia se faz necessária. Além da capecitabina, podemos fazer outras associações com trastuzumabe nesse cenário, como a vinorelbina, taxanos (caso não tenham sido expostos previamente) e platinas, todos com taxas de respostas menores do que as drogas apresentadas em linhas anteriores.

5. Considerações finais

Devido aos grandes avanços ocorridos nos últimos anos no tratamento do câncer de mama HER-2 hiperexpresso, o prognóstico das pacientes metastáticas, ainda que reservado, apresentou melhoria expressiva em SG. Cada vez mais presenciamos o surgimento de novas drogas anti-HER com perfil de toxicidade aceitável e resultados positivos, que apontam um futuro promissor para os nossos pacientes.

FICA A DICA!

- No câncer de mama metastático HER-2 positivo, a terapia de escolha de primeira linha é baseada em quimioterapia, trastuzumabe e pertuzumabe.
- De acordo com os dados do estudo DESTINY Breast-03, TDxd é a nova indicação em segunda linha de tratamento para pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo.
- Tanto o TDxd quanto o tucatinibe são drogas com atividade em SNC, sendo consideradas opções de tratamento nas pacientes elegíveis.
- A escolha do melhor sequenciamento de agentes anti-HER-2 em linhas mais tardias deve ser baseada na preferência do paciente, nas toxicidades anteriores e na disponibilidade pelas agências regulatórias.

Referências

1. Chen MT, Sun HF, Zhao Y et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):9254.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
3. Dafni U, Grimani I, Xyrafas A et al. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(3):621-31.
4. Gennari A, Conte P, Rosso R et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005;104(8):1742-50.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
6. Cesca MC, Vian L, Cristóvão-Ferreira S et al. HER2-positive advanced breast cancer treatment in 2020. *Cancer Treat Rev*. 2020;88:102033.
7. 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(4):519-30.



8. 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(6):732-42.
9. Hamilton EP, Bragaia VPH, Yeo W et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): safety follow-up of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast03. *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl.16):1000.
10. Modi S, Saura C, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-21.
11. Lin NU, Murthy RK, Abramson V et al. Updated results of tucatinib vs placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer with brain metastases (HER2CLIMB). *San Antonio Breast Cancer Symposium 2021; abstract PD4-04.* Presented on December 8, 2021.
12. Saura C, Oliveira M, Feng YH et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:3138-49.
13. Rugo HS, Im SA, Cardoso F et al. Phase 3 SOPHIA study of margetuximab + chemotherapy vs trastuzumab + chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer after prior anti-HER2 therapies: second interim overall survival analysis. *Cancer Res.* 2020;80(suppl.4):CS1-02.
14. Krop IE, Kim SB, Martin AG 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.
15. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med.* 2006;355(26):2733-43.
16. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM 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.
17. 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.
18. Miles D, Im YH, Fung A et al. Effect of docetaxel duration on clinical outcomes: exploratory analysis of CLEOPATRA, a phase III randomized controlled trial. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2761-7.
19. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol.* 2019;30(5):766-73.
20. Perez EA, López-Vega JM, Petit T et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):126.
21. 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(28):2826-35.
22. Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):323-36.
23. Cortés J, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-54.
24. Ogitali Y, Hagihara K, Oitate M et al. Bystander killing effect of DS8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibodydrug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016;107:1039-46.
25. Hurvitz SA, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial. *ESMO Open.* 2024;9(5):102924.

26. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA et al. Final overall survival (OS) analysis of PHEREXA: a randomized phase III trial of trastuzumab (H) + capecitabine (X) ± pertuzumab (P) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who experienced disease progression during or after H-based therapy. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl.15):1013.
27. Saura C, Modi S, Krop I et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol*. 2024;35(3):302-7.
28. Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597-609.