

Neue Strategien der Systemtherapie beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

New Systemic Therapy Strategies for HER2-Positive Metastatic Breast Carcinoma



Autorinnen/Autoren

Maggie Banys-Paluchowski

Institute

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck,
Lübeck, Deutschland

Schlüsselwörter

HER2-positives Mammakarzinom, Therapiealgorithmen, zielgerichtete Therapie, therapy algorithms, targeted therapy

Keyword

HER2-positive breast cancer

Bibliografie

Senologie 2023; 20: 257–267

DOI 10.1055/a-1850-9512

ISSN 1611-6453

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Maggie Banys-Paluchowski
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck,
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Maggie.Banys-Paluchowski@uksh.de

 English version at: <https://doi.org/10.1055/a-1850-9512>.

ZUSAMMENFASSUNG

Die HER2-Positivität ist prädiktiv für das Ansprechen auf Anti-HER2-gerichtete Therapien. Durch die Entwicklung neuer Anti-HER2-Strategien verbessert sich die Behandlung von HER2-positiven Tumoren stetig, sodass mittlerweile eine Vielzahl verschiedener Anti-HER2-Therapien verfügbar ist, welche die

Substanzklassen der Anti-HER2-Antikörper, Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) umfassen. Die bevorzugte Erstlinien-Therapie bleibt die Kombination aus Trastuzumab, Pertuzumab und einem Taxan (THP). In der 2. Therapielinie (2L) löst T-DXd, basierend auf einem hochsignifikanten Vorteil des progressionsfreien Überlebens in der DESTINY-Breast03-Studie T-DM1 ab. Bei aktiven Hirnmetastasen kann ein Tucatinib-basiertes Regime (duale Anti-HER2-Therapie aus Trastuzumab und Tucatinib plus Capecitabin) bereits in der 2L Anwendung finden, andernfalls priorisiert in der 3L. Ab der 3L stehen verschiedene Anti-HER2-Therapien zur Verfügung. Molekulare Charakteristika, die neben der Quantifizierung der HER2-Expression auch die Bestimmung weiterer Biomarker wie PD-L1-Status und PIK3CA-Mutationen umfasst, können in Zukunft differenziertere Therapieentscheidungen ermöglichen.

ABSTRACT

HER2 positivity is predictive of the response to anti-HER2 therapies. The treatment of HER2-positive tumors is continuously improving through the development of new anti-HER2-directed agents. Many different anti-HER2 therapies are now available which belong to the classes of anti-HER2 antibodies, tyrosine kinase inhibitors (TKI) and antibody-drug conjugates (ADC). A combination of trastuzumab, pertuzumab and a taxane (THP) remains the preferred first-line (1L) therapy, whereas T-DXd is the new standard for 2L metastatic breast cancer based on a highly significant improvement in progression-free survival compared to T-DM1 as shown in the DESTINY-Breast03 study. A tucatinib-based regimen (dual anti-HER2 therapy with trastuzumab and tucatinib plus capecitabine) is the preferred 3L option, which may already be used for 2L treatment in patients with active brain metastases. Different anti-HER2 therapies are available in the 3L setting and beyond. Molecular biomarkers in addition to the quantification of HER2 expression, such as the PD-L1 status and PIK3CA mutations, can further guide the decision-making process in the future.

Einleitung

Die molekularbiologische Typisierung des Mammakarzinoms ermöglicht individuelle, zielgerichtete Therapiekonzepte. Nach der Entdeckung der Überexpression der Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) HER2/neu (ErbB-2) in invasiven Mammakarzinomen und deren Bedeutung als prognostischem Faktor wurde der Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab als erste zielgerichtete Therapieoption zur Behandlung des HER2-positiven (HER2+) Mammakarzinoms entwickelt [1, 2]. Weitere Entwicklungen in der Behandlung dieses aggressiven Subtyps führten zu einer deutlich verbesserten Therapiesituation, sodass mittlerweile zahlreiche verschiedene Anti-HER2-Therapien für die frühe und metastasierte Situation zur Verfügung stehen und sich die historisch äußerst schlechte Prognose des HER2+-Mammakarzinoms deutlich verbessert hat und nun vergleichbar mit der Prognose von Luminal-A-Tumoren ist [3, 4]. Mit der Entwicklung stetig neuer HER2-gerichteter Therapien werden Therapieentscheidungen zunehmend komplexer. Nach der Integration der jüngsten Forschungsergebnisse in aktuelle Empfehlungen und Leitlinien soll der von der „Kommission Mamma“ der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) erarbeitete Algorithmus bei der Anwendung der multiplen Behandlungsmöglichkeiten in den verschiedenen Therapielinien behilflich sein.

Die HER2-Einteilung

Anhand der Richtlinien der ASCO/CAP (*American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists*) wird der HER2-Status anhand des Nachweises einer Rezeptor-Überexpression mittels Immunhistochemie (IHC) und/oder einer Genamplifikation mit einer In-situ-Hybridisierung (ISH) in positiv und negativ eingeteilt. Auch bei nicht eindeutigem IHC-Befund (2+) und einer Diskordanz zwischen einer Ratio HER2/Zentromer 17 und der Anzahl von HER2-Signalen (ISH-Gruppen 2–4) erfolgte in dem 2023er Update weiterhin eine Einteilung in positiv und negativ, womit das Update von 2018 bestätigt wurde (► **Tab. 1**). Eine Kategorie für Grenzfälle bei nicht eindeutigem Befund wurde nicht eingeführt [5]. Bei etwa 15% aller Mammakarzinome wird eine Überexpression des Proteins und/oder eine Amplifikation der DNA von HER2 nachgewiesen [6]. Darüber hinaus weisen etwa 60% der HER2-negativen Mammakarzinome eine geringe HER2-Expression auf (sog. *HER2-low-Tumore*), welche als IHC 1+ oder 2+ ohne Genamplifikation (ISH-) definiert ist [7]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass auch *HER2-low-Tumore* auf neue Anti-HER2-gerichtete Therapien ansprechen [8, 9].

Anti-HER2-gerichtete Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms

Die Systemtherapie mit zielgerichteten Anti-HER2-Substanzen in Kombination mit Chemotherapie steht bei der Behandlung des HER2+-Mammakarzinoms klar im Vordergrund. Anti-HER2-Therapien lassen sich in Antikörper, Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) unterteilen (► **Abb. 1**).

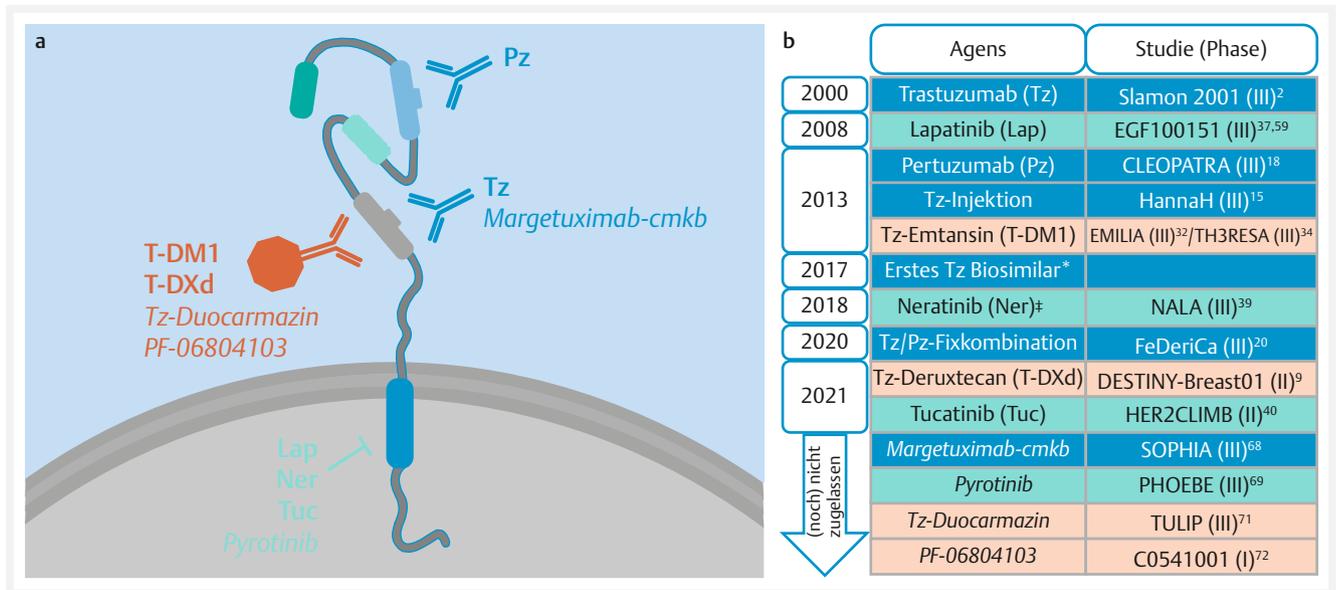
► **Tab. 1** Einteilung des HER2-Status entsprechend der 2023er Richtlinien der ASCO/CAP [5].

Positiver HER2-Status	Negativer HER2-Status
IHC 3+	IHC 0 und 1+
ISH-Gruppe 1	ISH-Gruppe 5
Bei nicht eindeutigem IHC-Befund (IHC 2+) und Diskordanz zwischen Ratio und Signal-Anzahl (ISH-Gruppen 2–4)	
ISH-Gruppe 3	ISH-Gruppen 2* und 4

IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung.
 IHC 3+: komplette, intensive Membranfärbung in > 10% der Tumorzellen; IHC 2+: schwache bis moderate komplette Membranfärbung in > 10% der Tumorzellen; IHC 1+: inkomplette, schwache Membranfärbung in > 10% der Tumorzellen; IHC 0: keine oder inkomplette, schwache Membranfärbung in ≤ 10% der Tumorzellen.
 ISH-Gruppe 1: Ratio HER2/Zentromer 17 ≥ 2 und ≥ 4 HER2-Signale pro Zelle; ISH-Gruppe 2: Ratio ≥ 2 und < 4 Signale; ISH-Gruppe 3: Ratio < 2 und ≥ 6 Signale; ISH-Gruppe 4: Ratio < 2 mit ≥ 4 und < 6 Signalen, ISH-Gruppe 5: Ratio < 2 und < 4 Signale. * Im Gegensatz zu den in den Jahren 2018 und 2023 veröffentlichten Richtlinien war die ISH-Gruppe 2 im Jahr 2013 noch einem positiven HER2-Status zugeordnet.

Der **monoklonale Anti-HER2-Antikörper** Trastuzumab (Tz) bindet an die extrazelluläre Domäne von HER2 und inhibiert so das Wachstum von HER2-abhängigen Tumorzellen [12]. Slamon et al. zeigten im Jahr 2001 erstmals einen deutlichen Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Tz zu einer Erstlinien-Chemotherapie (1 L-CT) bei metastasierter Erkrankung. Während eine Monotherapie insbesondere bei niedriger HER2-Expression weniger effektiv ist, wirkt die Kombination mit einer CT synergistisch [2, 13]. Die Hinzunahme von Tz zu CT in der adjuvanten Behandlung einer invasiven Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko zeigte in der Phase III-Studie NRG Oncology/NSABP B-47 keinen Benefit bei *HER2-low-Tumoren* [14]. Die alternative Verabreichung als subkutane Injektion war vergleichbar mit der Standard-Infusion (HannaH-Studie) [15, 16]. Zudem entwickelt sich der Markt von Tz-Biosimilars stetig [17]. Pertuzumab (Pz) bindet an ein von der Zellmembran weiter entferntes Epitop als Tz und hemmt auf diese Weise die Dimerisierung von HER2 und HER3, sodass eine Hinzunahme von Pz zu Tz plus CT einen zusätzlichen Nutzen bewirkt [18, 19]. Die injizierbare Fixdosis-Kombination von Pz und Tz ist mit intravenös verabreichtem Pz plus Tz vergleichbar (FeDeriCa-Studie) [20]. Eine weitere Therapieoption in dieser Substanzklasse kommt mit dem neuen chimären Antikörper Margetuximab hinzu, welcher dieselbe HER2-Spezifität wie Tz, aber ein verändertes Fc-Fragment zur Steigerung der Immunantwort aufweist (FDA-Zulassung bereits erteilt) [21].

Bei **Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC)** ist ein Anti-HER2-Antikörper mit einem Zytostatikum (Payload) verknüpft, sodass das Zytostatikum zielgerichtet in HER2-positive Tumorzellen transportiert wird. Nach Bindung an HER2 und Internalisierung des Komplexes wird das Zytostatikum freigesetzt. Tz-Emtansin (T-DM1) ist ein Konjugat aus Tz mit dem Mikrotubuli-Inhibitor DM1 (Maytansin-Derivat) [22]. Tz-Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a)



► **Abb. 1** a Anti-HER2-Therapien (Quelle: THE ARTWORK AGENCY GMBH, Donnerstraße 10 (Exportgebäude) • 22763 Hamburg) und b deren klinische Entwicklung nach EMA-Zulassungsdatum. Antikörper (blau), orale Tyrosinkinase-Inhibitoren (grün) und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (orange). *Derzeit verfügbare Tz-Biosimilars sind Ontruzant (2017), Herzuma (2018), Kanjinti (2018), Trazimera (2018), Ogivri (2018), Zercepac (2020). In Deutschland war Herzuma das erste verfügbare Biosimilar, da die Verfügbarkeit von Ontruzant anfänglich auf Großbritannien beschränkt war. ‡ Neratinib ist zugelassen für die erweiterte adjuvante Behandlung von frühen Stadien, basierend auf der Phase-III-ExteNET-Studie [10, 11].

besteht aus Tz und einem Topoisomerase-I-Inhibitor, welches selbst in Tumoren mit geringer HER2-Expression antitumoral wirkt [23]. Zudem wirkt sich T-DXd auch auf benachbarte Tumorzellen aus, – aufgrund eines membranpermeablen Payloads (Bystander-Effekt) [24]. Als weitere Konjugate werden [Vic-]Tz-Duocarmazin (SYD985), bestehend aus einem Tz-ähnlichen Antikörper mit der alkylierenden Substanz Duocarmycin, und PF-06804103, ein Anti-HER2-Antikörper, konjugiert mit dem Mikrotubuli-Inhibitor Aur0101, in klinischen Studien untersucht [25, 26].

Orale TKI binden an die intrazelluläre Tyrosinkinase-Domäne von HER2 und – je nach Selektivität – ggfs. zudem an die TKI-Domäne von HER1/EGFR und HER4 (bei HER3 fehlt eine funktionale Tyrosinkinase-Domäne). Lapatinib (GW572016) bindet reversibel an HER1 und HER2 (dualer TKI) [27]. Neratinib (HKI-272) ist ein irreversibler pan-HER-Inhibitor [28]. Tucatinib (ONT-380) bindet selektiv an die Tyrosinkinase-Domäne von HER2, bei minimaler Inhibition von HER1, was möglicherweise Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu dualen/pan-HER-Inhibitoren hat [29]. Pyrotinib ist ein irreversibler pan-HER-Inhibitor, der im Jahr 2018 eine bedingte Zulassung in China erhielt [30].

Nebenwirkungen von Anti-HER2-Therapien

Die Nebenwirkungsprofile unterscheiden sich je nach Art der Anti-HER2-Therapie. Eine kardiale Dysfunktion (kongestive Herzinsuffizienz) ist die bedeutendste Nebenwirkung, die im Zusammenhang mit der Verabreichung von Tz, insbesondere bei Gabe nach anthrazyklinhaltiger CT (Doxorubicin oder Epirubicin) auftritt [2]. Eine Hinzunahme von Pz zu Tz plus Docetaxel führt zu einem vermehrten Auftreten von gastrointestinalen Ereignissen, insbesondere Diarrhö, jedoch nicht zu verstärkter kardialer Toxizität [18,

31]. Unter T-DM1 oder T-DXd werden kardiale Nebenwirkungen nur selten beobachtet [32, 33]. Thrombozytopenie, einschließlich schwerwiegender Fälle, zählt zu den häufigsten Nebenwirkungen unter T-DM1. Auch treten Blutungen und erhöhte Aminotransferasen vermehrt auf [32, 34]. Von besonderem Interesse unter T-DXd ist das vermehrte Auftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD, *interstitial lung disease*) zu nennen, wovon auch tödliche Fälle berichtet wurden. Eine schnelle Diagnose und Behandlung der ILD sind hierbei wichtig [35, 36]. Alopezie tritt unter T-DXd sehr häufig auf und wurde in der DESTINY-Breast01-Studie bei fast der Hälfte der Patientinnen beobachtet [33]. Unter Tz-Duocarmazin sind okuläre Ereignisse (Konjunktivitis, Keratitis) sowie ILD/Pneumonitis von besonderer Bedeutung. Gastrointestinale Ereignisse treten unter einer Therapie mit einem oralen Tyrosinkinase-Inhibitor (Lapatinib, Neratinib, Tucatinib, Pyrotinib) vermehrt auf [37, 38, 39, 40]. Darüber hinaus werden unter Lapatinib häufig Hautreaktionen und unter Tucatinib erhöhte Aminotransferasen-Werte beobachtet [37, 38].

Primärtherapie des frühen HER2-positiven Mammakarzinoms

In der Behandlung des HER2 +-Mammakarzinoms im Frühstadium ist eine (neo-)adjuvante CT, in Kombination mit einer einjährigen Anti-HER2-Therapie mit Tz bzw. Pz/Tz Standard. Bei Stadium I erfolgt eine primäre Operation, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Tz über ein Jahr, in Kombination mit Paclitaxel auf der Grundlage der APT-Studie. Die Studie umfasste Patient*innen mit einer Tumorgöße von bis zu 3 cm und hauptsächlich nodal-negativer Erkrankung. Eine 12-wöchige Therapie mit Paclitaxel plus Tz und

eine Komplettierung von Tz auf 1 Jahr war mit einem geringen Rezidivrisiko assoziiert [41]. Langzeitdaten der 7-Jahres-Analyse unterstützen die Anwendung dieses Regimes in dieser Patientenpopulation [42]. Bei einer Diskrepanz zwischen klinischem (cT1 und cN0) und postoperativem histopathologischem (pT \geq 2 und/oder pN+) Befund ist der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) und ggf. von postneoadjuvanten Strategien nicht mehr möglich. In dieser Situation wird die adjuvante Behandlung erweitert, sodass eine Polychemotherapie mit Tz bzw. Tz/Pz (bei positivem Nodalstatus) zum Einsatz kommt [43, 44]. Im Falle einer hormonrezeptorpositiven (HR+) Erkrankung kann das adjuvante Tz-basierte Regime um eine anschließende Neratinib-Therapie erweitert werden [10, 11].

Ab Stadium II erfolgt eine neoadjuvante Therapie mit einem Pz/Tz-basierten Regime (Phase-II-Studie NeoSphere) [45]. Die postneoadjuvante Therapie wird nach der pathologischen Komplettremission (pCR) als prognostischem Parameter stratifiziert. Bei pCR wird Tz bzw. Pz/Tz (bei initial N+) auf 1 Jahr komplettiert; bei invasivem Residualtumor (non-pCR) auf T-DM1 über 14 Zyklen umgestiegen. Die 3-Jahresrate für das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS) bei Patientinnen mit non-pCR lag unter T-DM1 bei 88 % und war somit signifikant höher als unter Tz (Phase-III-Studie KATHERINE) [46]. Derzeit wird die Wirksamkeit von T-DXd versus T-DM1 in diesem Setting geprüft (Phase-III-Studie DESTINY-Breast05) [47]. Auch als erweiterte postneoadjuvante Therapie kann Neratinib bei HR+ und non-pCR verabreicht werden [10, 11].

Therapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms

Bei einem Teil der Erkrankten rezidiert das Mammakarzinom nach erfolgter Primärtherapie (ca. 80 % sekundär metastasiert). Darüber hinaus wird ein Teil der Erkrankten erst im metastasierten Stadium diagnostiziert (ca. 20 % de novo metastasiert). Die Behandlung im metastasierten Stadium wird nach Art der Primärtherapie und Dauer des therapiefreien Intervalls (TFI) stratifiziert und richtet sich zudem nach dem Vorhandensein von Hirnmetastasen. Die Inzidenz von Hirnmetastasen ist bei HER2+ Erkrankung hoch (25–50 %) und deren Entstehung erfolgt häufig während der frühen Therapielinien. Bei Progress mit Hirnmetastasen und stabiler extrakranieller Behandlung kann eine Lokalthherapie unter Beibehaltung der Systemtherapie in Betracht kommen. Behandlungsoptionen, die bereits in der frühen Therapiesituation Anwendung fanden, können in der fortgeschrittenen Situation wiederholt verabreicht werden, insbesondere bei einem TFI von mindestens 6–12 Monaten nach der letzten Verabreichung des Medikaments.

Für den Großteil der Erkrankten ist eine Kombination aus **Pz, Tz und einem Taxan** (Docetaxel oder Paclitaxel) die Standard-1-L-Therapie bei Metastasierung, auch bei Hirnmetastasen. In der Zulassungsstudie **CLEOPATRA** war die Kombinationstherapie aus dualer Anti-HER2-Blockade plus Docetaxel der mit Tz plus Docetaxel deutlich überlegen. Nach einer 8-jährigen Nachbeobachtungszeit wurde mit der Hinzunahme von Pz eine OS-Rate von 38 % erreicht, gegenüber 23 % in der Placebo-Gruppe. Das mediane OS betrug 57,1 Mo-

nate (95 %-KI 50–72) vs. 40,8 Monate (95 %-KI 36–48) (HR 0,69; 95 %-KI 0,58–0,82) und das mediane PFS 18,7 Monate (95 %-KI 17–22) vs. 12,4 Monate (95 %-KI 10–14) (HR 0,69; 95 %-KI 0,59–0,81) [48]. Damit wurden die statistisch signifikanten Ergebnisse aus früheren Analysen im Langzeit-Follow-Up bestätigt [18, 31]. Die Dauer der Taxan-Therapie wird individuell bestimmt. Bei vertretbarer Toxizität sind mindestens 6 Zyklen empfohlen, wobei Dosisanpassungen möglich sind. Die Anti-HER2-Therapie sollte bei vertretbarer Toxizität bis zur Krankheitsprogression erfolgen; bei HR+-Erkrankung in Kombination mit einer endokrinen Therapie (ET) als Erhaltungstherapie.

In der Zweitlinie (2L) hat **T-DXd** auf der Basis der Ergebnisse der **DESTINY-Breast03**-Studie T-DM1 als Standardtherapie kürzlich ersetzt [49]. Die Gabe von T-DXd bei mit Tz plus Taxan vorbehandelten Patient*innen verlängerte das PFS auf im Median 28,8 Monate gegenüber 6,8 Monate unter T-DM1 (HR 0,33; 95 %-KI 0,26–0,43; nominal $p < 0,0001$). Das mediane OS war nach einer über 2-jährigen Nachbeobachtungszeit noch nicht erreicht mit 72 (28 %) OS-Ereignissen in der T-DXd-Gruppe vs. 97 (37 %) in der T-DM1-Gruppe (HR 0,64; 95 %-KI 0,47–0,87; $p = 0,0037$) [50]. Die Vorteile von T-DXd wurden in allen untersuchten Subgruppen beobachtet, sodass auch Patient*innen mit stabilen **Hirnmetastasen** bei Studieneinschluss von der Therapie profitierten. Eine weitere 2L-Option bei aktiven Hirnmetastasen stellt ein Tucatinib-basiertes Regime (Capecitabin plus Tz plus Tucatinib) dar. Andernfalls ist dieses Regime bevorzugt in der 3. Therapielinie anzuwenden (s. u.). In der einarmigen Phase-II-Studie **DESTINY-Breast01** [33], die zur Zulassung von T-DXd ab der 3. Behandlungslinie führte, lag das mediane PFS in dem stark vorbehandelten Patientenkollektiv (im Median 6 vorherige Therapielinien), welches bereits eine T-DM1-Therapie erhalten hatte, nach einer 20-monatigen Nachbeobachtungszeit bei 19,4 Monaten [51]. Das mediane OS lag nach weiteren 9 Monaten Nachbeobachtung bei 28,4 Monaten mit 91 (49,5 %) OS-Ereignissen [52]. Diese Ergebnisse wurden in der Phase-III-**DESTINY-Breast02**-Studie bestätigt. Nach vorheriger Progression unter T-DM1 lag das mediane PFS im T-DXd-Arm bei 17,8 Monaten gegenüber 6,9 Monaten bei Behandlung nach Wahl des Arztes; das mediane OS betrug 39,2 vs. 26,5 Monate [53].

Ab der 3. Therapielinie kommen mehrere Alternativen in Frage, deren Auswahl sowohl von der vorherigen Therapie und dem Zeitpunkt der Progression als auch von dem Ort der Metastasierung, der Verträglichkeit, den Komorbiditäten sowie den Patientencharakteristika und -präferenzen abhängt. Die optimale Sequenz gibt es hierbei nicht [54, 55]. Die Hinzunahme von **Tucatinib zu Tz und Capecitabin** führte in dem stark vorbehandelten Patientenkollektiv der Phase-II-**HER2CLIMB**-Studie (im Median 4 vorherige Therapielinien), das zuvor bereits Tz und Pz sowie T-DM1 erhalten hatte, zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des PFS und OS, insbesondere auch in der Patientengruppe mit Hirnmetastasen. Bei fast der Hälfte des Patientenkollektivs wurden bei Studieneinschluss Hirnmetastasen identifiziert. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten betrug das mediane PFS 7,8 vs. 5,6 Monate (HR 0,54; 95 %-KI 0,42–0,71; $p < 0,001$); bei Metastasierung des Gehirns 7,6 vs. 5,4 Monate (HR 0,46; 95 %-KI 0,31–0,67; $p < 0,001$) [40]. In der verlängerten Nachbeobachtung (30 Monate) wurde mit der Tucatinib-Kombination ein OS von

24,7 Monaten erreicht, gegenüber 19,2 Monaten mit der Placebo-Kombination (HR 0,73; 95 %-KI 0,59–0,90; $p = 0,004$). Die 1-Jahres-Rate des intrakraniellen PFS lag im Kontrollarm (Tz plus Capecitabin) bei 0 %, unter Hinzunahme von Tucatinib bei 40 % (35 % bei aktiven und 53 % bei stabilen Hirnmetastasen) [56]. Zu der vorherigen Standard-2-L-Therapie führte der Vergleich von **T-DM1** mit Capecitabin plus Lapatinib in der **EMILIA**-Studie, welcher ein signifikant verlängertes medianes PFS (9,6 vs. 6,4 Monate; HR 0,65; 95 %-KI 0,55–0,77; $p < 0,001$) sowie OS (30,9 vs. 25,1 Monate; HR 0,68; 95 %-KI 0,55–0,85; $p < 0,001$) mit T-DM1 zeigte; bestätigt durch die deskriptive finale OS-Analyse [32, 57]. Die Effektivität von T-DM1 wurde zudem in der **TH3RESA**-Studie ab der 3. Therapielinie validiert. Nach Vorbehandlungen mit Tz und Lapatinib sowie einem Taxan waren das mediane PFS (6,2 vs. 3,3 Monate; HR 0,53; 95 %-KI 0,42–0,66; $p < 0,0001$) sowie OS (22,7 vs. 15,8 Monate; HR 0,68; 95 %-KI 0,54–0,85; $p = 0,0007$) signifikant länger mit T-DM1 gegenüber einer Behandlung nach Wahl des Arztes [34, 58]. In der **NALA**-Studie zeigte **Neratinib** plus Capecitabin einen signifikanten PFS-Vorteil gegenüber Lapatinib plus Capecitabin nach mindestens 2 vorherigen Therapielinien (8,8 vs. 6,6 Monate; HR 0,76; 95 %-KI 0,63–0,93; $p = 0,0059$), bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten. Auch waren ZNS-Interventionen mit Neratinib seltener (kumulative Inzidenz 22,8 % vs. 29,2 %; $p = 0,43$) [39]. **Lapatinib** plus Capecitabin war vor T-DM1 die Standard-2-L-Therapie. Nach Progression unter einem Anthrazyklin, einem Taxan und Tz war die Kombinationstherapie der Monochemotherapie hinsichtlich des PFS deutlich überlegen (HR 0,57; 95 %-KI 0,43–0,77; $p < 0,001$; **EGF100151**-Studie) [37, 59]. Zudem führte nach Progression unter Tz (im Median 3 vorherige, Tz-basierte Therapielinien) eine CT-freie duale HER2-Blockade mit **Lapatinib plus Tz** gegenüber der alleinigen Gabe von Lapatinib zu einer PFS-Verbesserung (HR 0,73; 95 %-KI 0,57–0,93; $p = 0,008$; **EGF104900**-Studie) [60].

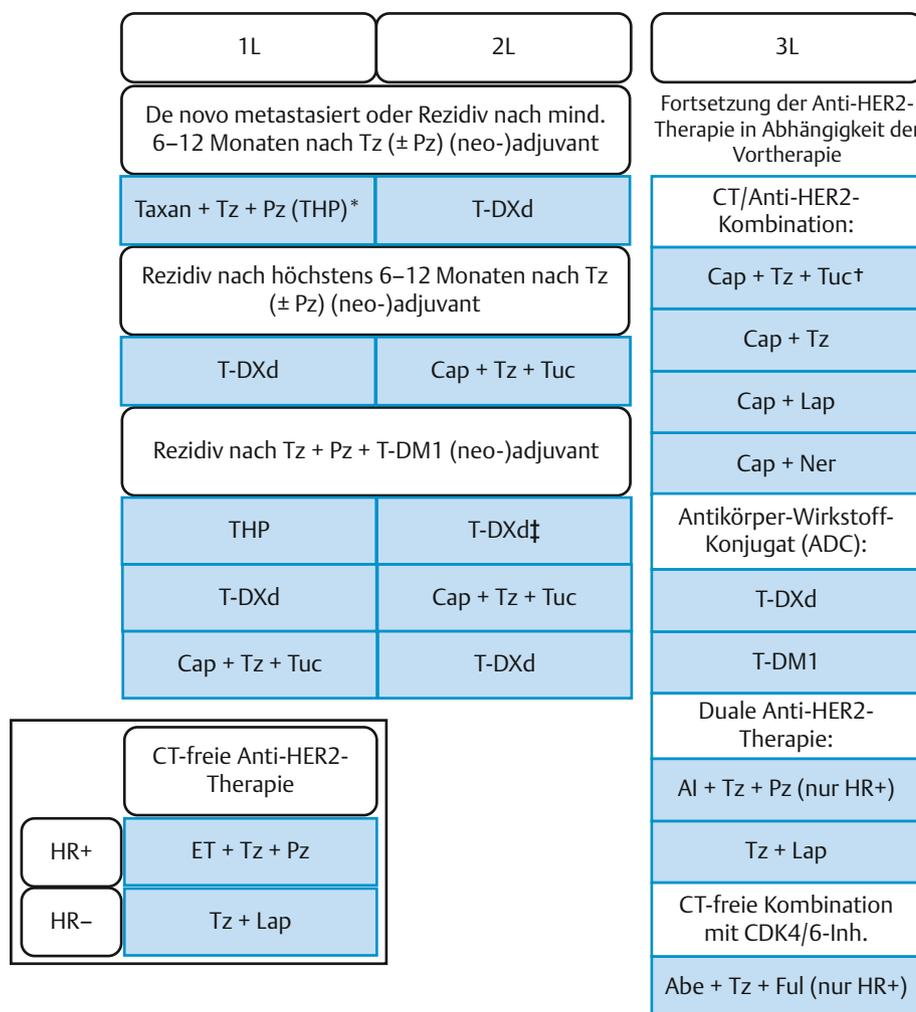
Als weitere CT-freie Behandlungsoptionen stehen bei HR+-Erkrankung Kombinationen aus einer Anti-HER2-Therapie und einer ET zur Verfügung. **TanDEM**, **eLECTRA** und **EGF30008** waren die ersten Phase-III-Studien, die einen Benefit durch die Hinzunahme einer Anti-HER2-Therapie zu einem Aromatase-Inhibitor (AI) im 1-L-Setting demonstrierten. Die Hinzunahme von **Tz** zu Anastrozol (TanDEM) bzw. Letrozol (eLECTRA) und von **Lapatinib** zu Letrozol (EGF30008) führten zu einem signifikant längeren PFS [61, 62, 63]. Eine weitere Wirksamkeitssteigerung wurde durch eine duale Anti-HER2-Therapie erreicht. In der **PERTAIN**-Studie lag das mediane PFS mit einem AI (Anastrozol oder Letrozol) in Kombination mit **Pz/Tz** bei 18,9 Monaten vs. 15,8 Monate (Tz) (HR 0,65; 95 %-KI 0,48–0,89; $p = 0,0070$). Als vorherige systemische Therapie war ausschließlich eine ET erlaubt [64]. In der **ALTERNATIVE**-Studie (EGF114299) führte die Gabe von **Tz plus Lapatinib** in Kombination mit einem AI nach vorheriger ET und (neo)adjuvanter/1-L-Tz plus CT zu einem medianen PFS von 11,0 Monaten vs. 5,6 Monate (Tz) (HR 0,62; 95 %-KI 0,45–0,88; $p = 0,0063$). Die Unterschiede zwischen den beiden Anti-HER2-Therapien waren nicht signifikant (AI plus Tz vs. AI plus Lapatinib 5,6 vs. 8,3 Monate) [65]. Darüber hinaus bietet eine Inhibition der cyclinabhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6) mit **Abemaciclib** in Kombination mit Fulvestrant und Tz eine zusätzliche Therapiemöglichkeit bei HR+-Erkrankung. In der Phase-II-Studie **monarchHER** war die CT-freie Dreierkombinati-

on einer Standard-CT plus Tz hinsichtlich des medianen PFS bei Frauen mit HR+-fortgeschrittener Erkrankung (mind. 2 vorherige Anti-HER2-Therapien im fortgeschrittenen Setting) überlegen (8,3 vs. 5,7 Monate; HR 0,67; 95 %-KI 0,45–1,00; $p = 0,051$). Die Kombination aus Abemaciclib und Tz war vergleichbar mit einer Standard-CT plus Tz [66]. Vorläufige Daten der Phase III-Studie **DETECT V** deuten darauf hin, dass eine CT-freie Behandlung aus einer dualen Anti-HER2-Therapie (**Pz/Tz**) und einer ET (+/- Ribociclib) bei HR+-Erkrankung eine weitere effektive und gut verträgliche Option darstellt. PFS und OS waren vergleichbar bei CT-freier und CT-haltiger Behandlung (medianes PFS: 15,6 vs. 14,9 Monate; HR 0,98, 95 %-KI 0,64–1,52; $p = 0,93$; medianes OS: noch nicht erreicht vs. 37,2 Monate; HR 0,87, 95 %-KI 0,51–1,50; $p = 0,63$) [67].

Darüber hinaus stehen verschiedene experimentelle Anti-HER2-Therapien zur Verfügung. Im Vergleich zu Tz zeigte **Margetuximab**, jeweils in Kombination mit CT, in der **SOPHIA**-Studie nach Progression nach mindestens 2 vorherigen Anti-HER2-Therapien ein signifikant längeres PFS (5,8 vs. 4,9 Monate; HR 0,76; 95 %-KI 0,59–0,98; $p = 0,03$) [68]. **Pyrotinib** war Lapatinib in Kombination mit Capecitabin nach vorheriger Therapie mit Tz und einem Taxan (mit maximal 2 vorherigen CT-Linien im metastasierten Setting) in der chinesischen **PHOEBE**-Studie hinsichtlich des PFS signifikant überlegen (12,5 vs. 6,8 Monate; HR 0,39; 95 %-KI 0,27–0,56; $p < 0,0001$) [69]. Erste Ergebnisse der Phase-II-**PERMEATE**-Studie nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,7 Monaten deuten zudem auf eine Aktivität bei Hirnmetastasen hin. Die intrakranielle Ansprechrate betrug 74,6 % bei radiotherapienaiven Hirnmetastasen und 42,1 % bei Progression nach Radiotherapie [70]. Mit **Tz-Duocarmazin** vs. CT nach Wahl des Arztes lag das mediane PFS in dem stark vorbehandelten Patientenkollektiv (im Median 4 vorherige Therapielinien) der **TULIP**-Studie bei 7,0 vs. 4,9 Monaten (HR 0,64; 95 %-KI 0,49–0,84; $p = 0,002$) [71]. Ergebnisse der ersten Phase-I-Studie deuten zudem auf eine Wirksamkeit bei HER2-low-Tumoren hin [8]. **PF-06804103** zeigte in einer kleinen Phase-I-Studie bei stark vorbehandelten Patient*innen mit HER2 +-soliden Tumoren (fortgeschrittenes Mammakarzinom und Magenkarzinom) eine vielversprechende antitumorale Wirkung, mit einer vorläufigen Ansprechrate von 52,4 % [72]. In ► **Abb. 2** und ► **Abb. 3** sind die aktuellen Therapie-Algorithmen entsprechend der Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma und der ESMO-Leitlinie dargestellt.

Neue Kombinationstherapien

Neue Kombinationstherapien bieten die Möglichkeit einer synergistischen antitumoralen Aktivität von verschiedenen Substanzklassen und einer Überwindung von Anti-HER2-Therapieresistenzen. Die Hinzunahme von Inhibitoren der cyclinabhängigen Kinasen 4 und 6 (**CDK4/6**) bietet insbesondere bei HR+-Erkrankung eine weitere Möglichkeit einer CT-freien Kombinationstherapie, die mit der Aktualisierung im Jahre 2023 erstmals in den AGO-Algorithmus aufgenommen wurde. Neben der Dreierkombination mit Abemaciclib zeigt auch die Hinzunahme von Palbociclib zu Tz (mit oder ohne ET) vielversprechende Ergebnisse in der stark vorbehandelten (2–4 Vortherapien im metastasierten Setting) HR+-Patientenpopulation der Phase-II-**PATRICIA**-Studie. Die

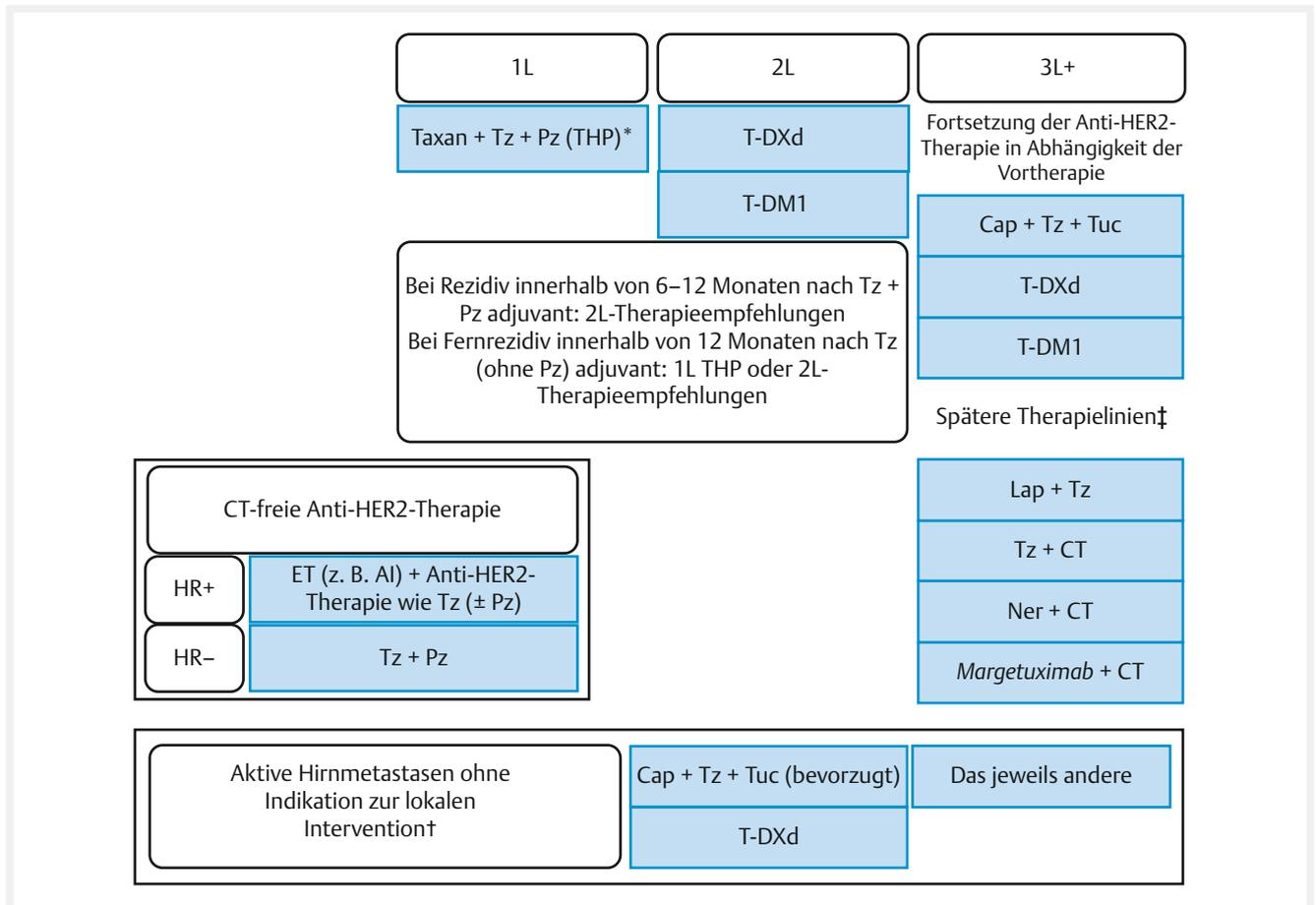


► **Abb. 2** Therapieoptionen beim HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinom in 1L, 2L, 3L+ gemäß AGO-Therapie-Algorithmus. Daten nach [73]. * Docetaxel (++) , Paclitaxel (++) , nab-Paclitaxel (+) , Vinorelbin (+, nur sekundär metastasiert); ‡ nur bei Rezidiv nach mind. 6–12 Monaten; † Priorisierung (HER2CLIMB).

PFS-Raten nach 6 Monaten betragen 42,8% bzw. 46,4% in der HR+ -Kohorte ohne bzw. mit Letrozol, jedoch nur 33,3% in der HR- negativen Kohorte. Insbesondere war der luminal (PAM50) Subtyp mit einem PFS-Vorteil assoziiert (medianes PFS 10,6 vs. 4,2 Monate bei nicht luminaler Erkrankung) [75]. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Rekrutierung gestoppt und eine neue Kohorte mit HR+/HER2 + -fortgeschrittener Erkrankung und einer Luminal-A/B-PAM50-Gensignatur eröffnet, um die Überlegenheit der Kombination aus Palbociclib, Tz und ET im Vergleich zur Behandlung nach Wahl des Arztes (T-DM1, CT plus Tz oder ET plus Tz) in dieser Patientenpopulation zu demonstrieren (PATRICIA II) [76]. In weiteren Studien wird derzeit die Rolle von CDK4/6-Inhibitoren bei Patient*innen mit HR+/HER2 +-Mammakarzinom untersucht. Das Ziel der Phase-III-PATINA-Studie ist der Nachweis der Überlegenheit hinsichtlich einer PFS-Verlängerung durch die Hinzunahme von Palbociclib zu einer Standard-Anti-HER2-Therapie (Tz ± Pz) plus ET nach Induktion mit Chemotherapie. Um den Einfluss von PI3KCA-Mutationen auf eine Resistenzbildung auf die Er-

haltungstherapie aus Palbociclib, Tz ± Pz und ET zu untersuchen, ist ein PFS-Vergleich entsprechend dem PIK3CA-Mutationsstatus als translationales Forschungsziel geplant [77]. In der Phase-III-Studie **DETECT V** wird eine Kombination aus einer dualen Anti-HER2-Therapie (Pz/Tz), einer ET und Ribociclib mit einer Kombination aus Pz/Tz und einer CT, gefolgt von einer Erhaltungstherapie aus Pz/Tz, ET und Ribociclib untersucht. Die Ergänzung der Therapie mit Ribociclib erfolgte mit einem Amendment etwa 3 Jahre nach Studienstart. Der Großteil der Patient*innen, die in der ungeplanten ersten Interimsanalyse untersucht wurden, wurden vor dem Amendment eingeschlossen (s. o. für eine entsprechende Darstellung der Daten) [67].

Ergebnisse früher klinischer Studien unterstützen die Kombination mit einer **Immuntherapie**, insbesondere bei PD-L1-exprimierenden (PD-L1 +) Tumoren zur Verstärkung der antitumoralen immunologischen Reaktion. In der einarmigen Phase-Ib/II-PANACEA-Studie wurde durch die Kombination aus Tz mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab in Tz-resistenten Tumoren bei 15% der



► **Abb. 3** Therapieoptionen beim HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinom in 1L, 2L, 3L+ gemäß ESMO-Leitlinie. Daten nach [74]. * wenn keine Kontraindikation gegen eine CT vorliegt; ≥ 6 Zyklen, gefolgt von Erhaltungstherapie mit Tz + Pz (± ET bei HR+); Capecitabin oder Vinorelbin anstatt Taxan bei entsprechender Kontraindikation; ‡ keine Evidenz für eine sequenzielle Gabe von Anti-HER2-TKIs; falls Therapieoptionen erschöpft, Tz (+ CT) nach Progress erwägen; † die Behandlung von stabilen Hirnmetastasen entspricht dem oben dargestellten Algorithmus für eine Erkrankung ohne Hirnmetastasen.

Patient*innen mit PD-L1 +-Tumoren ein Ansprechen erreicht. Kein Ansprechen zeigte sich hingegen bei Tumoren mit negativem PD-L1-Status [78]. Ein möglicher Vorteil zeigte sich durch die Hinzunahme des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab zu T-DM1 in der Phase-II-Studie **KATE2** bei PD-L1 +-Tumoren (medianes PFS 8,5 vs. 4,1 Monate; stratifizierte HR 0,60; 95 %-KI 0,32–1,11; p = 0,099). In der Gesamtpopulation zeigte sich jedoch keine klinisch bedeutsame PFS-Verlängerung bei gleichzeitig erhöhter Toxizität [79]. In der Phase-Ib/II-Studie **DESTINY-Breast07** wird derzeit die Hinzunahme von verschiedenen Kombinationspartnern, einschließlich des PD-L1-Inhibitors Durvalumab, zu T-DXd untersucht [80].

Darüber hinaus bieten Kombinationen mit Inhibitoren des Phosphoinositid-3-Kinase (**PI3K**)/AKT-Kinase-Signalwegs insbesondere bei PIK3CA-mutierten Tumoren und überaktiviertem PI3K-Signaling, welches zu Anti-HER2-Resistenz führt, zusätzliche Therapieansätze. PIK3CA-Mutationen zählen mit einem Anteil von bis zu 40 % zu den häufigsten genetischen Veränderungen bei Patient*innen mit HER2 +-fortgeschrittener Erkrankung und sind gegenüber Wildtyp-Tumoren in der Behandlung mit Anti-HER2-Substanzen sowohl in der fortgeschrittenen [81, 82] als auch in der (neo)adjuvanten frühen [83, 84] Therapiesituation mit einer

schlechteren Prognose assoziiert. Jedoch gibt es Unterschiede hinsichtlich der Substanzklassen, sodass die Wirkung von T-DM1 unabhängig vom PIK3CA-Mutationsstatus ist [82, 85, 86]. Die Ergebnisse einer einarmigen Phase-I-Studie deuten auf eine Aktivität einer Kombinationstherapie aus dem PI3K-Inhibitor Alpelisib und T-DM1 nach Progression auf eine Tz-basierte Behandlung hin. Die Ansprechrage lag bei 43 % und selbst nach vorheriger T-DM1-Behandlung noch bei 30 % [87]. Vorläufige Ergebnisse der einarmigen Phase-Ib-Studie **IPATHER** deuten darauf hin, dass die Hinzunahme des AKT-Inhibitors Ipatasertib (± ET) zu einer Erhaltungstherapie aus Pz/Tz nach 1 L-THP bei Patientinnen mit PIK3CA-mutierten Tumoren wirksam und gut verträglich ist [88]. Die Phase Ib-Studie **B-PRECISE-01** mit dem PI3K-Inhibitor MEN1611 zeigte in Kombination mit Tz ± Fulvestrant erste vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich Verträglichkeit und Therapie-dauer bei stark vorbehandelten Patientinnen mit PIK3CA-mutierten Tumoren [89]. In der Phase-III-Studie **EPIK-B2** wird derzeit die Hinzunahme von Alpelisib zu einer Erhaltungstherapie mit Pz/Tz nach einer Induktionstherapie mit THP bei PIK3CA-mutiertem fortgeschrittenem Mammakarzinom untersucht [90].

„HER2-low“

Die Anwendung Anti-HER2-gerichteter Therapien ist bei HER2 +-Tumoren indiziert (i. e. IHC 3 + und/oder Genamplifikation), entsprechend der Einteilung des HER2-Status anhand der Richtlinien der ASCO/CAP [5]. Jedoch wird mit dem Nachweis eines therapeutischen Effekts von neuen ADCs bei Tumoren mit geringer HER2-Expression (sog. HER2-low; i. e. IHC 1 + oder 2 + ohne Genamplifikation) das binäre System (positiv/negativ) als prädiktiver Faktor für ein Ansprechen auf eine Anti-HER2-Therapie zukünftig nicht mehr ausreichen und eine Ausweitung der derzeit anerkannten HER2-Positivität ist somit nötig. Eine entsprechende Zulassungserweiterung erfolgte für T-DXd für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Mammakarzinom, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist: in den USA bereits im August 2022 und in Europa im Januar 2023, basierend auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie DESTINY-Breast04 [9]. T-DXd zeigte im Vergleich zu einer CT nach Wahl des Arztes ein signifikant längeres PFS (9,9 vs. 5,1 Monate; HR 0,50; $p < 0,001$) und OS (23,4 vs. 16,8 Monate; HR 0,64; $p = 0,001$) bei Patient*innen mit metastasiertem HER2-low-Mammakarzinom [9]. Darauf basierend wurden die Richtlinien der ASCO/CAP erneut evaluiert. Das 2018er Update wurde hierbei bestätigt, aber es wurde darüber aufgeklärt, dass ein IHC-Befund von 1 + oder 2 + ohne Genamplifikation den Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom eine Anti-HER2-Therapie ermöglichen kann: mit T-DXd als derzeit einziger Therapieoption [5].

Schlussfolgerung

Die stetige Weiterentwicklung von Anti-HER2-gerichteten Therapien führt zu einer zunehmend besseren Behandlung des HER2 +-Mammakarzinoms. Während THP die Standard-1 L-Behandlung im metastasierten Setting bleibt, ist T-DXd die neue Standard-2 L-Therapie. Die Kombinationstherapie mit Tucatinib bleibt insbesondere bei Patient*innen mit aktiven Hirnmetastasen eine weitere valide 2 L-Option. Als Folgetherapien steht eine Vielzahl verschiedener Optionen zur Verfügung. Mit der weiteren Erforschung der Mechanismen zur Resistenzentwicklung und möglicher synergistischer Aktivitäten wird eine Optimierung der Sequenz späterer Therapielinien möglich werden und zu neuen Kombinationstherapien führen. Mit der Hinzunahme von CDK4/6-, PI3K- oder Checkpoint-Inhibitoren wird die Identifikation molekularer Charakteristika über die HER2-Positivität hinaus zunehmend relevant.

Mit der Zulassungserweiterung von T-DXd für HER2-low-Tumore bleibt die Anwendung nicht mehr auf einen HER2-positiven Tumorstatus beschränkt, sondern steht nun auch Patient*innen mit HER2-low-Tumorstatus zur Verfügung. Dadurch können weitere etwa 60 % der als HER2-negativ klassifizierten Mammakarzinome mit einem Score von IHC 1 + oder 2 + bei gleichzeitig negativem ISH-Ergebnis (ISH-) von einer Anti-HER2-gerichteten Therapie profitieren [7]. Diese Auflösung der rigiden Grenzen für die Therapieanwendung wird zu einer weiteren Verbesserung der Behand-

lung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms beitragen und zu einer Veränderung der klinischen Praxis führen.

Danksagung

Finanziell unterstützt von AstraZeneca. Die Erstellung des Artikels wurde unterstützt durch Dr. Yvonne Holighaus (Alcedis GmbH, Gießen), ebenfalls finanziert von AstraZeneca.

Interessenkonflikt

Die Autorin erhielt Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten von: Roche, Novartis, Pfizer, pfm, Eli Lilly, Onkowissen, Seagen, AstraZeneca, Eisai, Amgen, Samsung, Canon, MSD, GSK, Daiichi Sankyo, Gilead, Sirius Pintuition, Pierre Fabre, ExactSciences; Studienunterstützung von: EndoMag, Mammotome, MeritMedical, Gilead, Hologic, ExactSciences; Erstattung von Reise- und Kongresskosten von: Eli Lilly, ExactSciences, Pierre Fabre, Pfizer, Daiichi Sankyo, Roche

Literatur

- [1] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (New York, NY)* 1987; 235: 177–182. doi:10.1126/science.3798106
- [2] 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 England Journal of Medicine* 2001; 344: 783–792. doi:10.1056/nejm200103153441101
- [3] Taran FA, Fasching PA, Volz B et al. Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry. *Cancer Research* 2018; 78: P5–21. doi:10.1158/1538-7445.SABCS17-P5-21-09
- [4] Deluche E, Antoine A, Bachelot T et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2020; 129: 60–70. doi:10.1016/j.ejca.2020.01.016
- [5] Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists Guideline Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2023. doi:10.5858/arpa.2023-0950-SA
- [6] Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet (London, England)* 2017; 389: 2415–2429. doi:10.1016/s0140-6736(16)32417-5
- [7] Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38: 1951–1962. doi:10.1200/jco.19.02488
- [8] Banerji U, van Herpen CML, Saura C et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *The Lancet Oncology* 2019; 20: 1124–1135. doi:10.1016/s1473-2045(19)30328-6
- [9] Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2022; 387: 9–20. doi:10.1056/NEJMoa2203690
- [10] Chan A, Moy B, Mansi J et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clinical breast cancer* 2021; 21: 80–91.e87. doi:10.1016/j.clbc.2020.09.014
- [11] Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year

- analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 1688–1700. doi:10.1016/s1470-2045(17)30717-9
- [12] Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *The New England journal of medicine* 2007; 357: 39–51. doi:10.1056/NEJMra043186
- [13] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20: 719–726. doi:10.1200/jco.2002.20.3.719
- [14] Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE et al. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38: 444–453. doi:10.1200/jco.19.01455
- [15] Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13: 869–878. doi:10.1016/s1470-2045(12)70329-7
- [16] Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HannaH Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2019; 5: e190339–e190339. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0339
- [17] Thill M. Biosimilar Trastuzumab in Clinical Trials: Differences or Not? *Breast care (Basel, Switzerland)* 2019; 14: 17–22. doi:10.1159/000496503
- [18] Baselga J, Cortés J, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 366: 109–119. doi:10.1056/NEJMoa1113216
- [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: 317–328. doi:10.1016/s1535-6108(04)00083-2
- [20] Tan AR, Im SA, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2021; 22: 85–97. doi:10.1016/s1470-2045(20)30536-2
- [21] Nordstrom JL, Gorlatov S, Zhang W et al. Anti-tumor activity and toxicokinetics analysis of MGAH22, an anti-HER2 monoclonal antibody with enhanced Fcγ receptor binding properties. *Breast Cancer Research* 2011; 13: R123. doi:10.1186/bcr3069
- [22] 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: 9280–9290. doi:10.1158/0008-5472.Can-08-1776
- [23] Doi T, Shitara K, Naito Y et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 1512–1522. doi:10.1016/s1470-2045(17)30604-6
- [24] Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer science* 2016; 107: 1039–1046. doi:10.1111/cas.12966
- [25] Nadal-Serrano M, Moranchó B, Escrivá-de-Romaní S et al. The Second Generation Antibody-Drug Conjugate SYD985 Overcomes Resistances to T-DM1. *Cancers* 2020; 12. doi:10.3390/cancers12030670
- [26] Graziani EI, Sung M, Ma D et al. PF-06804103, A Site-specific Anti-HER2 Antibody-Drug Conjugate for the Treatment of HER2-expressing Breast, Gastric, and Lung Cancers. *Molecular cancer therapeutics* 2020; 19: 2068–2078. doi:10.1158/1535-7163.Mct-20-0237
- [27] Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 1630–1639. doi:10.1158/0008-5472.Can-05-1182
- [28] Rabindran SK, Discifani CM, Rosfjord EC et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res* 2004; 64: 3958–3965. doi:10.1158/0008-5472.Can-03-2868
- [29] Moulder SL, Borges VF, Baetz T et al. Phase I Study of ONT-380, a HER2 Inhibitor, in Patients with HER2+ Advanced Solid Tumors, with an Expansion Cohort in HER2+ Metastatic Breast Cancer (MBC). *Clinical Cancer Research* 2017; 23: 3529–3536. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-16-1496
- [30] Ma F, Li Q, Chen S et al. Phase I Study and Biomarker Analysis of Pyrotinib, a Novel Irreversible Pan-ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 3105–3112. doi:10.1200/jco.2016.69.6179
- [31] Swain SM, Baselga J, Kim S-B et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 724–734. doi:10.1056/NEJMoa1413513
- [32] Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 367: 1783–1791. doi:10.1056/NEJMoa1209124
- [33] Modi S, Saura C, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2020; 382: 610–621. doi:10.1056/NEJMoa1914510
- [34] Krop IE, Kim SB, González-Martín A et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15: 689–699. doi:10.1016/s1470-2045(14)70178-0
- [35] Rugo HS, Bianchini G, Cortes J et al. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO open* 2022; 7: 100553. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100553
- [36] Rugo HS, Crossno CL, Gesthalter YB et al. Real-World Perspectives and Practices for Pneumonitis/Interstitial Lung Disease Associated With Trastuzumab Deruxtecan Use in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Expressing Metastatic Breast Cancer. *JCO oncology practice* 2023; 19 (8): 539–546. doi:10.1200/op.22.00480
- [37] Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2006; 355: 2733–2743. doi:10.1056/NEJMoa064320
- [38] Cameron D, Casey M, Oliva C et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *The oncologist* 2010; 15: 924–934. doi:10.1634/theoncologist.2009-0181
- [39] Saura C, Oliveira M, Feng Y-H 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. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: 3138–3149. doi:10.1200/jco.20.00147
- [40] Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2020; 382: 597–609. doi:10.1056/NEJMoa1914609
- [41] Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 134–141. doi:10.1056/NEJMoa1406281
- [42] Tolaney SM, Guo H, Pernas S et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of cli-*

- nical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2019; 37: 1868–1875. doi:10.1200/jco.19.00066
- [43] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2017; 377: 122–131. doi:10.1056/NEJMoa1703643
- [44] Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A et al. VP6–2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8. 4 years' follow-up. *ESMO Virtual Plenary 2022*; 33 (9): 986–987
- [45] Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13: 25–32. doi:10.1016/s1470-2045(11)70336-9
- [46] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2019; 380: 617–628. doi:10.1056/NEJMoa1814017
- [47] Geyer CE Jr, Untch M, Prat A et al. Abstract OT1–02–03: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in high-risk patients with HER2-positive, residual invasive early breast cancer after neoadjuvant therapy: A randomized, phase 3 trial (DESTINY-Breast05). *Cancer Research* 2022; 82. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs21-ot1-02-03
- [48] 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. *The Lancet Oncology* 2020; 21: 519–530. doi:10.1016/s1470-2045(19)30863-0
- [49] Cortés J, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2022; 386: 1143–1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022
- [50] Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2022. doi:10.1016/s0140-6736(22)02420-5
- [51] Modi S, Saura C, Yamashita T et al. Abstract PD3–06: Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer. *Cancer Research* 2021; 81: PD3–06. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs20-pd3-06
- [52] Manich C, Modi S, Krop I et al. 279P Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Annals of Oncology* 2021; 32: S485–S486. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.562
- [53] Krop I, Park Y, Kim S-B et al. Trastuzumab deruxtecan vs physician's choice in patients with HER2+ unresectable and/or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: primary results of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast02. *Cancer Research* 2023; 83: GS2–01. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS2-01
- [54] Martínez-Sáez O, Prat A. Current and Future Management of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *JCO oncology practice* 2021; 17: 594–604. doi:10.1200/op.21.00172
- [55] Nader-Marta G, Martins-Branco D, de Azambuja E. How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *ESMO open* 2022; 7: 100343. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100343
- [56] 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2022; 33: 321–329. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.005
- [57] 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. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 732–742. doi:10.1016/s1470-2045(17)30312-1
- [58] 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. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 743–754. doi:10.1016/s1470-2045(17)30313-3
- [59] Cameron D, Casey M, Press M et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast cancer research and treatment* 2008; 112: 533–543. doi:10.1007/s10549-007-9885-0
- [60] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 1124–1130. doi:10.1200/jco.2008.21.4437
- [61] 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 5529–5537. doi:10.1200/jco.2008.20.6847
- [62] Huober J, Fasching PA, Barsoum M et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLECTRA trial. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2012; 21: 27–33. doi:10.1016/j.breast.2011.07.006
- [63] Johnston S, Phippen 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 5538–5546. doi:10.1200/jco.2009.23.3734
- [64] Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36: 2826–2835. doi:10.1200/jco.2017.76.7863
- [65] Johnston SRD, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2021; 39: 79–89. doi:10.1200/jco.20.01894
- [66] Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchHER): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2020; 21: 763–775. doi:10.1016/s1470-2045(20)30112-1
- [67] Janni W, Fehm T, Müller V et al. Abstract PD18–07: Omission of chemotherapy in the treatment of HER2-positive and hormone-receptor positive metastatic breast cancer – interim results from the randomized phase 3 DETECT V trial. *Cancer Research* 2023; 83: PD18–07. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-PD18-07
- [68] Rugo HS, Im S-A, Cardoso F et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2021; 7: 573–584. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7932

- [69] Xu B, Yan M, Ma F et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22: 351–360. doi:10.1016/s1470-2045(20)30702-6
- [70] Yan M, Ouyang Q, Sun T et al. Pyrotinib plus capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases (PERMEATE): a multicentre, single-arm, two-cohort, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2022; 23: 353–361. doi:10.1016/s1470-2045(21)00716-6
- [71] Saura Manich C, O'Shaughnessy J, Aftimos PG et al. LBA15 Primary outcome of the phase III SYD985.002/TULIP trial comparing [vic-]trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2021; 32: S1288. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.2088
- [72] Meric-Bernstam F, Calvo E, Moreno V et al. A phase I dose escalation study evaluating the safety and tolerability of a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate (PF-06804103) in patients with HER2-positive solid tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: 1039–1039. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1039
- [73] Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO). Guidelines Breast Version 2023.1D. Therapy algorithms. Last update: 15.04.2023. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
- [74] Gennari A, André F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2021; 32: 1475–1495. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019
- [75] Ciruelos E, Villagrana P, Pascual T et al. Palbociclib and Trastuzumab in HER2-Positive Advanced Breast Cancer: Results from the Phase II SOLTI-1303 PATRICIA Trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2020; 26: 5820–5829. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-20-0844
- [76] Ciruelos EM, Garcia AA, Cortes J et al. 130TiP SOLTI-1303 PATRICIA 2 randomized phase II trial of palbociclib plus trastuzumab and endocrine therapy (ET) versus treatment of physician's choice (TPC) in metastatic HER2-positive and hormone receptor-positive (HER2+/HR+) breast cancer (BC) with PAM50 luminal intrinsic subtype. *Annals of Oncology* 2021; 32: S77. doi:10.1016/j.annonc.2021.03.144
- [77] Loibl S, Metzger O, Mandrekars S et al. 369TiP PATINA: A randomized, open label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib + Anti-HER2 therapy + endocrine therapy (ET) vs. anti-HER2 therapy + ET after induction treatment for hormone receptor positive (HR+)/HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology* 2018; 29. doi:10.1093/annonc/mdy272.357
- [78] Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20: 371–382. doi:10.1016/s1470-2045(18)30812-x
- [79] Emens LA, Esteva FJ, Beresford M et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet Oncology* 2020; 21: 1283–1295. doi:10.1016/s1470-2045(20)30465-4
- [80] Andre F, Hamilton EP, Loi S et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) combinations in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer: A phase 1b/2, open-label, multicenter, dose-finding and dose-expansion study (DESTINY-Breast07). *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39: TPS1096–TPS1096. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS1096
- [81] Baselga J, Cortés J, Im SA et al. Biomarker analyses in CLEOPATRA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32: 3753–3761. doi:10.1200/jco.2013.54.5384
- [82] Baselga J, Lewis Phillips GD, Verma S et al. Relationship between Tumor Biomarkers and Efficacy in EMILIA, a Phase III Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2016; 22: 3755–3763. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-15-2499
- [83] Loibl S, Majewski I, Guameri V et al. PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016; 27: 1519–1525. doi:10.1093/annonc/mdw197
- [84] Krop IE, Paulson J, Campbell C et al. Genomic correlates of response to adjuvant trastuzumab (H) and pertuzumab (P) in HER2+ breast cancer (BC): Biomarker analysis of the APHINITY trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 1012–1012. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1012
- [85] Denkert C, Lambertini C, Fasching PA et al. Biomarker data from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: 502–502. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.502
- [86] Kim SB, Wildiers H, Krop IE et al. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in TH3RESA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs. treatment of physician's choice in previously treated HER2-positive advanced breast cancer. *International journal of cancer* 2016; 139: 2336–2342. doi:10.1002/ijc.30276
- [87] Jain S, Shah AN, Santa-Maria CA et al. Phase I study of alpelisib (BYL-719) and trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) after trastuzumab and taxane therapy. *Breast cancer research and treatment* 2018; 171: 371–381. doi:10.1007/s10549-018-4792-0
- [88] Oliveira M, Ciruelos E, Morales S et al. Solti-1507 IPATHER – A phase Ib study of ipatasertib (IPAT) and dual anti-HER2 therapy with pertuzumab and trastuzumab (HP) in patients with HER2-positive (HER2+) advanced breast cancer (ABC) and a PIK3CA mutation (mut): Results from the first safety cohort. *Cancer Research* 2022; 82: P1–18. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs21-p1-18-34
- [89] Piccart M, Borrego M, Arkenau HT et al. 266P MEN1611, a PI3K inhibitor, combined with trastuzumab (T) ± fulvestrant (F) for HER2+/PIK3CA mutant (mut) advanced or metastatic (a/m) breast cancer (BC): Safety and efficacy results from the ongoing phase Ib study (B-PRECISE-01). *Annals of Oncology* 2021; 32: S478–S479. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.549
- [90] Hurvitz SA, Chia SKL, Ciruelos EM et al. 352TiP EPIK-B2: A phase III study of alpelisib (ALP) as maintenance therapy with trastuzumab (T) and pertuzumab (P) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) human epidermal growth factor receptor-2-positive (HER2+) advanced breast cancer (ABC). *Annals of Oncology* 2020; 31: S389–S390. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.454
- [91] Fachinformation für Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juli 2023