

# Léčba HER2-pozitivního karcinomu prsu v roce 2020

MUDr. Zuzana Bielčíková, Ph.D. | Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

## Souhrn

**Bielčíková Z.** Léčba HER2-pozitivního karcinomu prsu v roce 2020. *Farmakoterapie* 2020;16(5):691–699.

Současná léčba HER2-pozitivního (HER2+) časného karcinomu prsu stadia I sestává z operace a adjuvantní chemoterapie (CHT) založené na taxanu a trastuzumabu (T). U stadií II a III je v naprosté většině případů indikována neoadjuvantní CHT založená na antracyklinu a taxanu anebo kombinaci taxanu a karboplatiny (CBDCA) konkomitantně s duální anti-HER2 blokádou založenou na trastuzumabu a pertuzumabu (P). Po operaci pacientky, u kterých se podaří dosáhnout patologické kompletní remise (pCR), pokračují v léčbě trastuzumabem nebo kombinací T-P, a pacientky, u kterých zůstává po úvodní léčbě reziduální nemoc, jsou indikovány k léčbě trastuzumabem emtansinem (T-DM1). Relapsy nemoci postihují asi 25 % žen, nejčastějšími lokalitami jsou játra, plíce a centrální nervový systém (CNS). Paliativní léčba 1. linie založená na kombinaci taxan-P-T ani léčba 2. linie založená na T-DM1 nereflektují předléčenost pacientek pertuzumabem a/nebo T-DM1. Proto dochází k vývoji nových léků z řady tyrosinkinázových inhibitorů (TKI) a konjugátů monoklonální anti-HER2 protilátky a cytostatika (ADC), které s sebou nesou nové mechanismy účinku. Inhibitory fosfatidylinozitol-3-kinázy (PI3K) jsou dalšími molekulami, které by mohly pomoci překonat rezistenci na anti-HER2 léčbu první generace, stejně jako rezistenci na hormonální léčbu (HT) indikovanou u hormonálně pozitivní podskupiny HER2+ nádorů. Pokroky v léčbě časného karcinomu prsu budou vyžadovat identifikaci několika markerů s prognostickým a/nebo prediktivním významem, horkými kandidáty jsou tumor infiltrující lymfocyty (TIL) a molekulární subtypy HER2+ nádorů, které by mohly přispět k personalizované eskalaci anebo deeskalaci léčby a zlepšení kvality života nemocných.

## Klíčová slova

HER2-low (nízká nebo střední exprese receptoru pro epidermální růstový faktor typu 2), ADC (antibody drug conjugates), TKI (tyrosinkinázové inhibitory), TIL (tumor infiltrující lymfocyty), molekulární subtypy, mutace PI3K (fosfatidylinozitol-3-kinázy)

## Summary

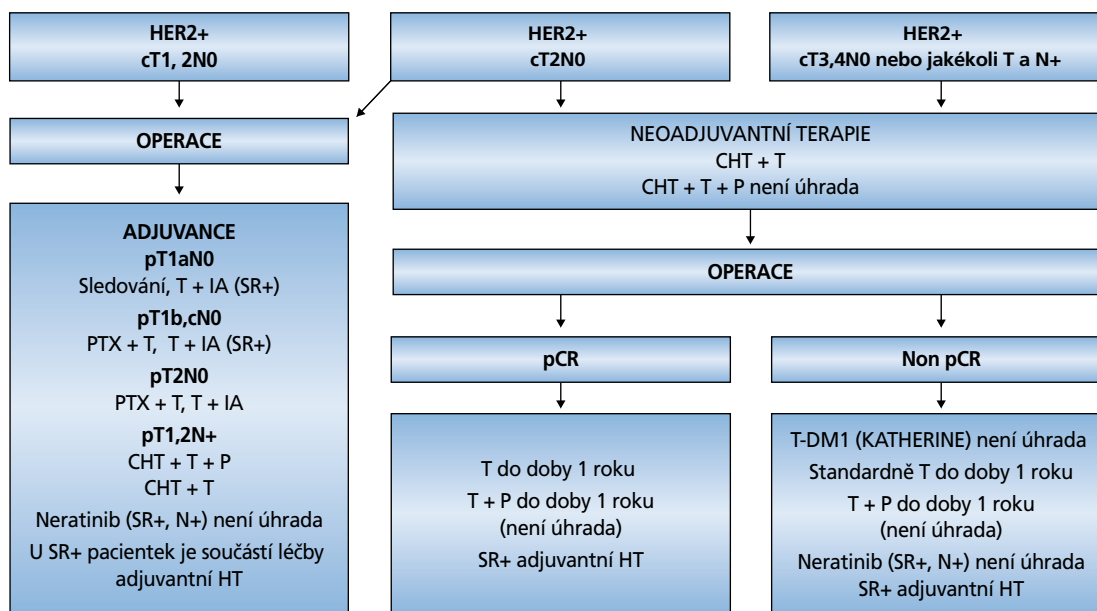
**Bielčíková Z.** Treatment of HER2-positive breast cancer in 2020. *Farmakoterapie* 2020;16(5):691–699.

Current treatment of HER2-positive (HER2+) early stage I breast cancer consists of surgery and adjuvant chemotherapy (CHT) based on taxane and trastuzumab (T). In stages II and III, in the vast majority of cases, neoadjuvant CHT based on anthracycline and taxane or a combination of taxane and carboplatin (CBDCA) is indicated concomitantly with dual anti-HER2 blockade based on trastuzumab and pertuzumab (P). After surgery, patients who achieve pathological complete remission (pCR) continue treatment with trastuzumab or a combination of T-P, and patients who remain after initial treatment with residual disease are indicated for treatment with trastuzumab emtansine (T-DM1). Relapses affect about 25% of women, the most common localities being the liver, lungs and central nervous system (CNS). Neither first-line palliative treatment based on the taxane-P-T combination nor second-line treatment based on T-DM1 reflects the pre-treatment of patients with pertuzumab and/or T-DM1. Therefore, new drugs are being developed from the range of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and monoclonal anti-HER2 antibody drug conjugates (ADC) with new mechanisms of action. Phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) inhibitors are other molecules that could help overcome resistance to first-generation anti-HER2 therapy as well as resistance to hormonal therapy indicated in the hormone-positive subset of HER2+ tumors. Advances in the treatment of early breast cancer will require the identification of several markers of prognostic and/or predictive significance, hot candidates being tumor infiltrating lymphocytes (TIL) and molecular subtypes of HER2+ tumors that could contribute to personalized or escalating treatment and improve patients' quality of life.

## Key words

HER2-low (low or medium expression of epidermal growth factor receptor type 2), ADC (antibody-drug conjugates), TKI (tyrosine kinase inhibitors), TIL (tumor infiltrating lymphocytes), molecular subtypes, PI3K (phosphatidylinositol-3 kinase) mutations

obrázek 1 Doporučené postupy léčby časného HER2+ karcinomu prsu podle Modré knihy (Podle 45)



## Vysvětlivky

T – trastuzumab; IA – inhibitor aromatázy; P – paklitaxel; CHT – chemoterapie kombinující antracyklin + taxan; SR+ – pozitivita steroidních receptorů; P – pertuzumab; N+ – uzlinové postižení; HT – hormonální terapie; pCR – patologická kompletní remise

## Úvod – současný stav v léčbě HER2+ karcinomu prsu

Léčbu časného HER2+ karcinomu prsu můžeme rozdělit na léčbu žen s nízkou rizikovou nemocí stadia I a léčbu žen v rizikovém stadiu II–III. Standardy léčby v článku přihlížejí k mezinárodním doporučením bez ohledu na úhradové limity v ČR a takto jsou přeneseny také do doporučení v Modré knize (obrázek 1).

Stadium I nebo nádory do velikosti 3 cm (dle studie APT) léčíme přednostně chirurgicky, následně, s přihlédnutím k výsledkům studie APT, paklitaxelem (PTX) v kombinaci s trastuzumabem.<sup>1</sup> Do studie APT bylo zařazeno 406 pacientek (33 % ve věku do 50 let) s nádory stadia pT1 (91 %) a pT2 (9 %) bez postižení uzlin (N0), 67 % pacientek mělo hormonálně pozitivní nádor (ER+). 3leté přežití bez známek nemoci (DFS) a interval bez recidivy nemoci nebo smrti (RFI) dosáhly hodnot 98,7 % a 99,2 %.<sup>1</sup> Tyto výsledky a dobrou prognózu nemocných ve stadiu I potvrdila také studie ATEMPT, ve které měly pacientky ve stejném dlouhém období sledování velmi podobnou prognózu (3leté DFS: 97,2 %, 3letý RFI: 99,1 %).<sup>2</sup> Ve studii ATEMPT byl srovnáván léčebný režim ze studie APT (12x PTX v dávce 80 mg/m<sup>2</sup> + 17x trastuzumab v dávce 6 mg/kg 1x za 21 dnů) oproti samotné cílené léčbě, kterou byl T-DM1 podáván 17x po dobu 1 roku. Superiorita T-DM1 nebyla prokázána, složení populace (43 % pT1a–b, 57 % pT1c, 75 % ER+) a výše uvedené výsledky nám ale dávají důležitou informaci o dobré prognóze nemocných, které lze dosáhnout cílenou anti-HER2 léčbou bez chemoterapie (CHT).

Ženy ve stadiu II–III jsou považovány za vysoce rizikové. Při postižení uzlin je léčebným standardem neoadjuvantní CHT na bázi antracyklinu a taxanu a kombinovaná anti-HER2 léčba trastuzumabem (T) + pertuzumabem (P) přidávaná k taxanům. V případě rizika kardiotoxicity lze antracyklinovou část nahradit taxanem a karboplatinou (CBDCA). Zmiňované léky byly použity např. ve studiích TRYPHAENA,<sup>3</sup> BERENICE<sup>4</sup> nebo v recentně publikované studii TRAIN-2.<sup>5</sup> Doporučené režimy antracyklinové CHT jsou FAC/FEC (fluorouracil, doxorubicin/epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosamid), AC nebo EC, ve studii BERENICE byl režim AC použit v dávkově denzní formě po 14 dnech. Taxanovou CHT zastupuje obvykle týdenní PTX, event. 3týdenní docetaxel v dávce 100 mg/m<sup>2</sup>. Kombinace TC je složena z CBDCA (s koncentrací AUC6) podávané po 21 dnech spolu s docetaxelem 100 mg/m<sup>2</sup> (TRYPHAENA) nebo s PTX v týdenním režimu 80 mg/m<sup>2</sup> podávaným ve dnech 1 a 8 (TRAIN). V anti-HER2 léčbě pokračujeme adjuvantně po operaci do celkového počtu 17 cyklů. Autoři studie TRAIN-2 uvádějí vyšší toxicitu antracyklinové CHT, která se kromě kardiotoxicity týkala i febrilní neutropenie a dalších nežádoucích účinků (NÚ), které vedly k předčasnému ukončení léčby.<sup>5</sup> Kombinovaná CHT a duální anti-HER2 léčba prokazatelně zvyšují počet pCR, a tím i zlepšují prognózu nemocných.<sup>6</sup>

Pro non-respondérky s reziduální nemocí je indikována adjuvantní léčba T-DM1, která zlepšuje prognózu všech žen, prospívá ale zejména pacientkám s reziduem velikosti od ypT1c a/nebo s uzlinovým reziduem (HR kolem 0,5).<sup>7</sup> Post-neoadjuvantní strategie léčby T-DM1 tak zlepšuje prognózu nejrizikovější populace žen neodpovídajících na úvodní neoadjuvantní terapii. Subanalýza výsledků stu-

die **KATHERINE** dokládá po 3letém sledování následovná rizika (lokoregionálního a vzdáleného) relapsu nemoci (včetně smrti) v parametru IDFS (přežití bez invazivního onemocnění): v případě neoadjuvantního i adjuvantního trastuzumabu je riziko relapsu 23,7 %, v případě neoadjuvantního trastuzumabu a adjuvantního T-DM1 klesá riziko na 13 %, u pacientek léčených neoadjuvantně kombinací T-P a adjuvantně trastuzumabem relabovalo po 3 letech 17,3 % z nich a nejlepší prognózy dosáhly pacientky léčené neoadjuvantně kombinací T-P a adjuvantně T-DM1 (3leté IDFS: 9 %).<sup>7</sup>

Alternativou k duální blokádě u rizikových žen léčených neoadjuvantně anebo adjuvantně samotným trastuzumabem je prodloužená adjuvance neratinibem (NERA). Tuto léčbu lze nabídnout pacientkám ve stadiu II a III nezávisle na tom, zda po neoadjuvanci dosáhly pCR, nebo ne. Ve studii **ExteNET** byl NERA podáván oproti placebo po ukončení adjuvantního trastuzumabu.<sup>8</sup> Dle subanalýz dosáhly nejlepší prognózy pacientky s ER+ onemocněním, u kterých byl NERA nasazen do roka od ukončení podávání trastuzumabu, a zejména u pacientek z této podskupiny, které po neoadjuvanci nedosáhly pCR.<sup>9</sup> NERA krom toho dosáhl povzbudivých výsledků v počtu nemocných s relapsem v CNS.<sup>8</sup> Bezpečnost NERA je při primární profylaxi průměrně dobrá.<sup>10</sup>

K pacientkám ve stadiu T2 N0 je nutno přistupovat individuálně. Při velikosti nádoru do 3 cm, ER+ a věku nad 50 let (po menopauze) lze zvažovat primární chirurgický výkon a následně adjuvanci dle studie APT. V případě negativity ER, vysoké proliferativní aktivity nemoci, u mladších nemocných a/nebo při nutnosti neoadjuvance z důvodu nepoměru velikosti nádoru k velikosti prsu přistupujeme k pacientkám obdobně jako k rizikovým ženám ve stadiu IIB nebo III (obrázek 1).

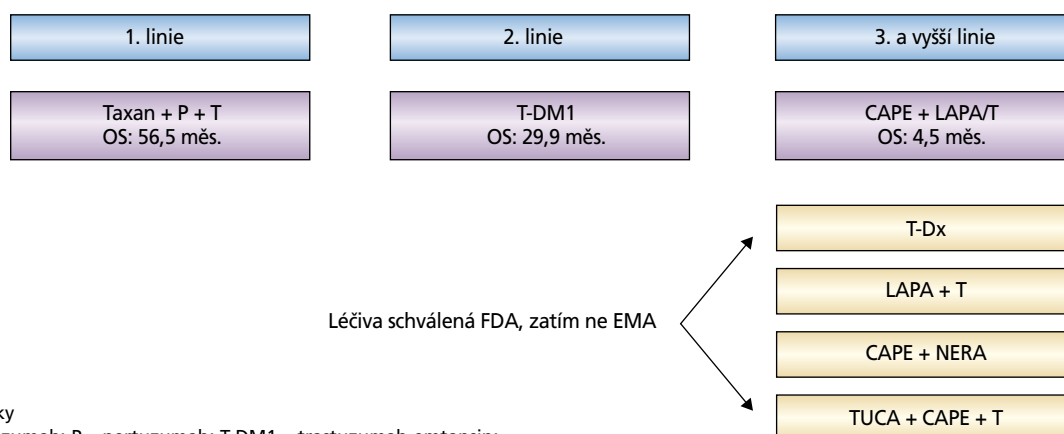
Adjuvantní léčba kombinací antracyklin + taxan (nebo kombinací TC) + T + P je určena pouze primárně operovaným pacientkám, u kterých bylo prokázáno uzlinové postižení. Tato podskupina žen by měla být generována zejména z kohorty žen ve stadiu IIA (T2 N0). 6letá data ze studie

**APHINITY** prokázala superioritu adjuvantní duální anti-HER2 léčby oproti trastuzumabu samotnému v parametru IDFS.<sup>11</sup> Do studie bylo zařazeno 4 800 žen, 60 % z nich s uzlinovým postižením, 36 % s negativitou ER.<sup>12</sup> Subanalýza podskupin deklaruje přínos duální blokady receptoru HER2 u nemocných s uzlinovým postižením nezávisle na stavu hormonálních receptorů.

Standardní součástí léčby ER+ žen je hormonální léčba, kterou přidáváme nezávisle na typu anti-HER2 léčby. U rizikových žen ve stadiu II–III preferenčně volíme inhibitor aromatázy (IA) a délku HT prodlužujeme při dobré snášenlivosti nad rámec 5 let. Subanalýza studie **KATHERINE** ukazuje, že HT nevykazuje zvýšenou toxicitu ani u žen léčených T-DM1, a stejné doporučení se týká i adjuvantní radioterapie, která byla ve studii **KATHERINE** zahájena do 8 týdnů od iniciace léčby T-DM1.<sup>13</sup>

Léčebný standard metastatického HER2+ karcinomu prsu shrnuje **obrázek 2**. Prvo- a druholiniová léčba zatím nemá mezi novými molekulami konkurenci a standardem zůstává kombinace T-P + taxan v 1. linii a T-DM1 v 2. linii. Limitem studie **CLEOPATRA** je zařazení zejména pacientek s *de novo* metastatickou nemocí (90 % žen), a tedy de facto minimální reflexe na předchozí léčbu v neoadjuvanci nebo adjuvanci popsanou výše.<sup>14</sup> Ve studii byl rovněž požadován minimálně 12měsíční interval od ukončení adjuvantního podávání trastuzumabu, **CLEOPATRA** tedy nereflektuje ani případy žen refrakterních k anti-HER2 léčbě. Nicméně u vybrané skupiny pacientek lze očekávat přežívání (OS) v délce 57 měsíců a přežití bez progresu (PFS) v délce přes 18 měsíců.<sup>14</sup> OS nemocných léčených v 2. linii T-DM1 dosáhlo ve studii **EMILIA** téměř 30 měsíců a PFS 9,6 měsíce.<sup>15</sup> Do studie byly zařazeny pacientky předléčené trastuzumabem a taxanem. 16 % žen bylo trastuzumabem léčeno v (neo)adjuvanci, jednalo se o ženy, jejichž onemocnění generalizovalo v průběhu (neo)adjuvance nebo do 6 měsíců od jejího ukončení. Zbytek pacientek byl trastuzumabem léčen paliativně, 40 % pacientek bylo předléčeno více než 1 linií paliace. T-DM1 prokázal superioritu oproti kom-

obrázek 2 Doporučené postupy léčby metastatického HER2+ karcinomu prsu a její přínos



Vysvětlivky

T – trastuzumab; P – pertuzumab; T-DM1 – trastuzumab emtansin;  
CAPE – kapecitabin; LAPA – lapatinib; T-Dx – trastuzumab deruxtecan;  
NERA – neratinib; TUCA – tucatinib

binaci lapatinib (LAPA) + kapecitabin (CAPE). Limity studie jsou zřejmé, je to opět absence pacientek dříve léčených duální blokádou pro časný karcinom prsu, stejně jako absence pacientek léčených v 1. linii paliace kombinací T-P. Nicméně pevné postavení T-DM1 bylo doloženo i ve studii **TH3RESA**, ve které byly pacientky předléčeny minimálně trastuzumabem a LAPA. Medián PFS dosáhl 6 měsíců a medián OS v rameni s T-DM1 23 měsíců oproti 16 měsícům v rameni s CHT dle volby lékaře.<sup>16</sup> Kombinaci LAPA + CAPE zůstává v českých podmínkách pozice 3. linie paliace po T-P a T-DM1. Existují také data nepřímo srovnávající LAPA + CAPE s kombinací T + CAPE. Jedná se o exploraci ze studii EGF100151 a GBG 26, z které „vítězně“ vychází kombinace T + CAPE, kterou tedy lze použít jako alternativu k tabletové variantě.<sup>17</sup>

## Novinky v léčbě metastatického HER2+ karcinomu prsu

Nové studie designované v posledních několika málo letech reflektují potřeby reálné praxe a zařazují pacientky předléčené pertuzumabem či T-DM1. Molekuly charakteru TKI cílí kromě receptoru HER2 také na některé další léky z rodiny HER, např. NERA působí jako ireverzibilní blokátor receptorů EGFR (HER1), HER2 a HER4. Tzv. antibody drug conjugates (ADC) jsou konjugáty anti-HER monoklonální protilátky a cytostatika, které přinášejí nové mechanismy působení s cílem překonání rezistence na molekuly anti-HER2 nižší generace. Nové molekuly testované v 3. a vyšších liniích anti-HER2 léčby jsou ve stručnosti představeny níže.

Studie **NALA** srovnávala kombinaci NERA a CAPE s kombinací LAPA a CAPE v 3. (69 % populace) a vyšších liniích paliace (31 % populace). Trastuzumabem bylo předléčeno 38 % žen, trastuzumabem a pertuzumabem 7,5 % žen, trastuzumabem a T-DM1 20 % a všemi třemi molekulami 35 % žen. PFS, které bylo primárním sledovaným parametrem studie, bylo 8,8 měsíce vs. 6,6 měsíce (HR: 0,76), nicméně absolutní prospěch NERA a CAPE (2,2 měsíce) byl marginální. Koprimary sledovaného parametru, mediánu celkového přežití (OS), dosaženo nebylo.<sup>18</sup> Studii lze částečně vytknout volbu komparátoru, kterým byl LAPA + CAPE, nikoli účinnější kombinace T + CAPE. Kombinaci NERA + CAPE nelze v reálné klinické praxi zatím jednoznačně doporučit a pro další zhodnocení jejího klinického významu by bylo vhodné doplnit další data.

Stejně doporučení lze aproximovat i na molekulu margetuximab. Jedná se o anti-HER2 protilátku s konstantním Fc fragmentem zprostředkujícím ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). **SOPHIA** je studie III. fáze, do které bylo zařazeno 536 žen předléčených 1–3 liniemi paliativní léčby, z toho minimálně 2 liniemi anti-HER2 léčby včetně léčby pertuzumabem. Do studie mohly být stejně jako ve studii NALA zařazeny nemocné se stabilními metastázami v CNS. Pacientky byly léčeny T + CHT (eribulinem, kapecitabinem, gemcitabinem nebo vinorelbinem) nebo CHT + margetuximabem v dávce 15 mg/kg 1x za 21 dnů. Sekundární analýza PFS prokázala 29% redukci rizika pro-

grese nemoci při HR 0,71 (medián PFS: 4,4 vs. 5,7 měsíce). Rozdíl v přežívání nemocných dosáhl po mediánu sledování 15,6 měsíce zatím 1,8 měsíce (OS: 19,8 vs. 21,6 měsíce; HR: 0,89), výsledek ale není signifikantní.<sup>19</sup> Predikční význam genotypu CD16A je nutno ověřit v dalších studiích.

Podobně designovaná je i studie **HER2CLIMB**, která srovnává dvojkombinaci T + CAPE + placebo s trojkombinací T + CAPE + tucatinib (TUCA) u pacientek předléčených pertuzumabem a T-DM1. TUCA je vysoce selektivní inhibitor kinázy HER2 minimálně inhibující EGFR. Téměř polovina zařazených pacientek měla metastázy v CNS, které musely být v době nástupu do studie stabilní a/nebo nevyžadující lokální terapii. Primárním sledovaným parametrem studie bylo PFS, sekundárními parametry OS a počet kompletních (CR) nebo parciálních odpovědí (PR) na léčbu (ORR) v celkové populaci pacientek a PFS u pacientek s metastázami v CNS. Sledovaných parametrů studie bylo dosaženo, mediány PFS i OS byly signifikantně delší v rameni s TUCA (7,8 měsíce vs. 5,6 měsíce; HR: 0,54, resp. 21,9 měsíce vs. 17,4 měsíce; HR: 0,66). ORR dosáhla v celkové populaci 41 % vs. 23 %. Z léčby měly prospěch také pacientky s metastázami v CNS (HR pro PFS: 0,48). Výskyt NÚ stupně (G) 3–4 byl o něco vyšší v rameni s TUCA (55 % vs. 49 %), podíl pacientů, u kterých byla léčba pro NÚ přerušena, byl 6 % a 3 %. Nejčastějšími NÚ kombinované léčby s TUCA byly průjem (45 % G1, 25 % G2 a 10 % pacientů G3), hand-foot syndrom (20 % G1, 30 % G2, 10 % G3), nevolnost (35 % G1, 20 % G2 a 5 % G3), únava (20 % G1, 20 % G2, 5 % G3) a zvracení (20 % G1, 10 % G2, < 5 % G3). Elevace transamináz byla zaznamenána asi u 20 % pacientů, toxicitu G3–4 mělo 5 % z nich, ukončení léčby z důvodu hepatotoxicity bylo deklarováno u 1 % pacientů. Profylaxe průjmů nebyla nutná; pokud byla anti-diarioika indikována, medián trvání léčby v jednom cyklu byl 3 dny.<sup>20</sup> TUCA byl na základě této studie registrován americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu HER2+ pacientek předléčených min. 1 linií paliativní anti-HER2 léčby a v současnosti kandiduje na vyšší pozice, resp. nižší linie léčby v dalších studiích.

Čtvrtou a poslední diskutovanou molekulou je trastuzumab deruxtecan (T-dx), což je monoklonální anti-HER2 protilátka s cytotoxickým účinkem, který získává díky inhibitoru topoizomerázy I navázanému přes linker. FDA schválila registraci molekuly v prosinci 2019, a to pro léčbu metastatického HER2+ karcinomu prsu předléčeného dvěma a více liniemi anti-HER2 léčby. Do registrační studie **DESTINY-Breast01** bylo zapojeno 184 pacientek, T-dx byl aplikován venózně v dávce 5,4 mg/kg 1x za 21 dnů. Hlavním sledovaným parametrem studie byly ORR a trvání léčebné odpovědi (DOR). Léčebného účinku dosáhlo 60,3 % žen (4,3 % CR a 56 % PR), medián DOR dosáhl 14,8 měsíce a medián PFS 16,4 měsíce. Nejčastějšími NÚ léčby s frekvencí  $\geq 20$  % byly nauzea, únava, zvracení, alopecie, zácpa, pokles chuti k jídlu, anemie, neutropenie, průjem, leukopenie, kašel a trombocytopenie. Možným závažným NÚ je intersticiální plicní nemoc, která byla zaznamenána u 2,6 % pacientů (4 fatální případy). Do studie bylo zařaze-

no také 24 žen se stabilními (předlécenými či nepředlécenými) metastázami v CNS. Kontroly onemocnění (DCR) dosáhlo 22 z 24 žen, v 1 případě se jednalo o CR, v 13 případech o PR a u 8 žen byla zaznamenána stabilizace nemoci. Medián DOR u pacientek s CR/PR dosáhl 16,9 měsíce a medián PFS 18,1 měsíce.<sup>21</sup> V současné době jsou v běhu studie **DESTINY-Breast02** a **03**, které srovnávají T-dx u pacientek předlécených T-DM1 s léčebným standardem ve 3. linii (NCT03523585) a s T-DM1 samotným v 2. linii paliace (NCT03529110).

Další studie jsou iniciovány na základě molekulárních markerů vycházejících z poznání mechanismů vzniku rezistence nemoci na trastuzumab. Klíčovými jsou signální dráhy spojené s RAS a PI3K, u triple pozitivních nádorů signální dráha spojená s ER. V subanalýze studie **CLEOPATRA** byl zaznamenán výrazný rozdíl v OS pacientek s HER2+ a PI3K mutovanými nádory ve srovnání s pacientkami, jejichž nádory byly bez mutace v genu PI3K (medián OS: 49,3 vs. 73,1 měsíce v rameni s P-T a 35,0 měsíců vs. 50,5 měsíce v rameni s P-placebem).<sup>14</sup> V návaznosti na toto zjištění byla iniciována řada studií, mimo jiné studie **EPIC-B2**, která kombinuje T + P s alpelisibem v 1. linii paliace u PI3K mutované populace pacientek (NCT04208178). Primárním sledovaným parametrem studie je PFS. Pozitivní prediktivní význam pro fungování anti-HER2 léčby měla ve studii **CLEOPATRA** také přítomnost TIL (3leté OS: 78 % vs. 64 % při hladině TIL > 20 % vs. < 20 %).<sup>22</sup> Toto zjištění vedlo k myšlence imunitně podmíněných mechanismů vzniku rezistence na anti-HER2 léčbu. Ve studii II. fáze **PANACEA** byly pacientky progredující na léčbě trastuzumabem nebo T-DM1 léčeny kombinací pembrolizumab (PEMBRO) + T. Stratifikačním faktorem pro rovnoměrné rozložení pacientek byla exprese PD-L1 (PD-L1 negativní vs. PD-L1 pozitivní) vyšetřovaná testem DAKO22C3 a posuzovaná dle parametru CPS (combined positive score), který hodnotí nádorové i imunitní buňky. V PD-L1 pozitivní populaci (n = 46) byla prokázána 15% ORR a 24% DCR, zatímco v PD-L1 negativní populaci žen dosáhly oba parametry nulové hodnoty. Medián OS nebyl u PD-L1 pozitivní subpopulace dosažen, u PD-L1 negativních pacientek činil 7 měsíců.<sup>23</sup> Studie **KATE2** zařazovala HER2+ pacientky progredující na léčbě trastuzumabem a taxanem v 1. linii paliace anebo v průběhu 6 měsíců od ukončení léčby trastuzumabem + taxanem v adjuvanci. Stratifikačním faktorem byla opět pozitivita PD-L1, tentokrátě měřená na imunitních buňkách testem SP142. Pacientky byly randomizovány v poměru 2 : 1 do ramene s T-DM1 a atezolizumabem (ATEZO) a do ramene s T-DM1 a placebem. U subpopulace PD-L1 pozitivních žen byl přínos ATEZO signifikantní (medián PFS: 8,5 měsíce vs. 4,1 měsíce; HR: 0,6; 1leté OS: 94,3 % vs. 87,9 %; HR: 0,55), v celkové populaci ale imunoterapie přínos neprokázala.<sup>24</sup> Studie je tedy hodnocena jako negativní, výsledek u subpopulace pacientek s nádory s pozitivitou PD-L1 bude jistě důvodem pro iniciaci dalších studií. Imunoterapie je přesouvána také do nižších linií, konkrétně v 1. linii paliace je ATEZO kombinován s léčebným standardem (T-P-taxan) oproti placebo ve studii **NRG-BR004** (NCT03199885).

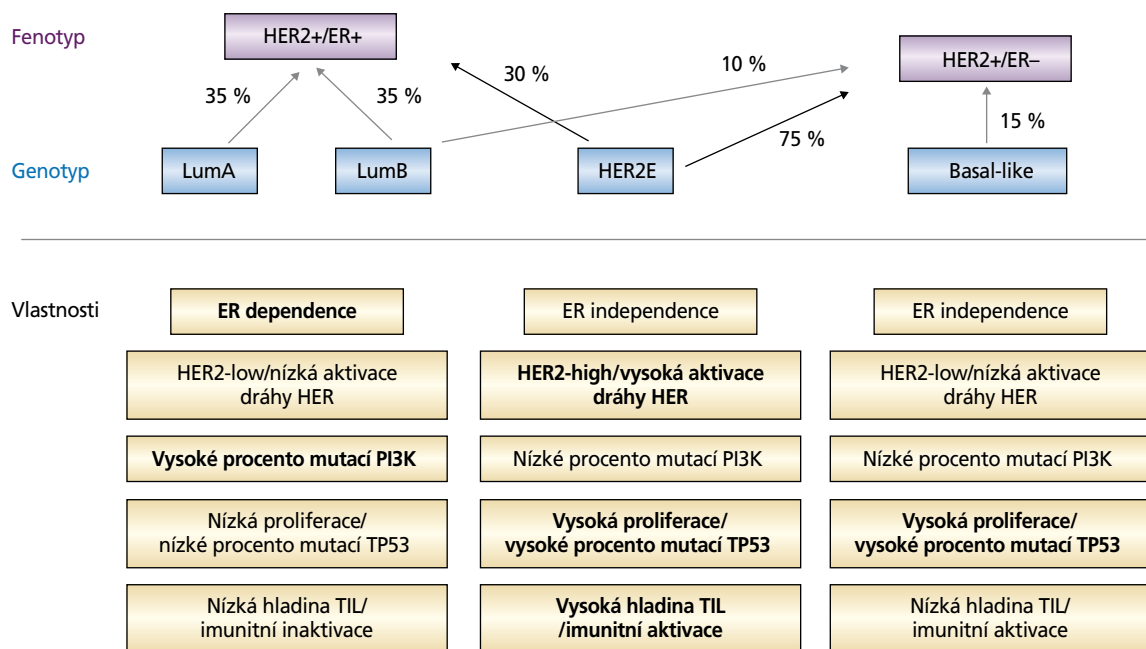
Triple pozitivní karcinom progreduje na základě únikových mechanismů mezi navzájem působícími drahami HER a ER, které jsou důvodem pro kombinování HT a anti-HER2 léčby. V léčbě metastatického triple pozitivního karcinomu prsu je iniciováno několik studií kombinujících anti-HER2 léčbu a inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDK) v 1. i vyšších liniích paliace. Pro 1. linii je to např. studie III. fáze **PATINA** s palbociklibem (PALBO) zařazeným do kombinace T + P + PALBO + HT, u předlécených pacientek je to např. studie **MonarcHER** s abemaciklibem (ABEMA). V této studii byla srovnávána účinnost mezi rameny A a B a rameny B a C, ve kterých byly pacientky léčeny kombinací T + ABEMA + FULV (rameno A), T + ABEMA (rameno B) a T + CHT (rameno C). Medián PFS dosáhl v jednotlivých ramenech hodnot 8,3 vs. 5,6 vs. 5,6 měsíce a rozdíl mezi rameny A vs. C dosáhl statistické signifikance (HR: 0,672).<sup>25</sup> Cestou k zlepšení výsledků je užší stratifikace nemocných, jako je tomu ve studii II. fáze **PATRICIA**, která zařazuje pouze pacientky s luminálním subtypem triple pozitivních karcinomů na základě molekulárního testování pomocí testu PAM50. Pacientky budou léčeny kombinací T + PALBO + HT nebo kombinací T + T-DM1 + CHT dle volby lékaře (NCT02448420).

## Novinky v léčbě časného HER2+ karcinomu prsu

Zlepšení léčby časného HER2+ karcinomu prsu zahrnuje dva aspekty. Tím prvním je zlepšení prognózy a tím druhým zlepšení kvality života nemocných. Neoadjuvantní design studií nabízí individuální posouzení prognózy nemoci, post-neoadjuvantní část léčby tak může reflektovat dosažený léčebný výsledek. Cílem do budoucna zůstává: 1. zvýšení počtu pCR, 2. nalezení prediktivních markerů pro dosažení pCR, 3. identifikace cílového markeru odpovědi na neoadjuvanci u ER+ a HER2+ nádorů, 4. identifikace pacientek, které dosáhly pCR, ale přesto mají zvýšené riziko relapsu, 5. účelná léčba reziduální nemoci, 6. časná detekce recidivy nemoci, 7. nalezení mechanismů vzniku rezistence na léčbu. Tyto cíle povedou k personalizaci léčby a cílené eskalaci nebo deeskalaci léčby pouze tam, kde je to nutné, s přímým dopadem na kvalitu života nemocných. Body 1–3 zahrnují zařazení molekulárního testování nemoci včetně vymezení tzv. skupiny HER2-low, tedy nádorů s imunohistochemicky slabou (1+) nebo střední (2+) expresí receptoru HER2.

HER2-low nádory převažují u ER+ ve srovnání s ER negativními nádory, častější jsou také u metastatického než u časného karcinomu prsu.<sup>26</sup> Schettini udává, že 34–63 % HER2-negativních nádorů vykazuje nízkou expresi HER2.<sup>26</sup> HER2-low nádory by na rozdíl od HER2 negativních mohly být citlivé k novým typům anti-HER2 léků charakteru ADC, jakými jsou např. T-dx,<sup>27</sup> což z nich dělá kandidáty pro nové klinické studie (NCT03734029). U asi 10 % HER2+ nádorů byla popsána intratumorózní heterogenita (ITH) HER2, která má také dopad na citlivost nemoci na anti-HER2 léčbu.<sup>28</sup> Filho v neoadjuvantní studii s pertuzumabem a T-DM1

obrázek 3 Molekulární subtypy HER2+ karcinomu prsu a vlastnosti jednotlivých subtypů (Podle 31)



Vysvětlivky

HER2+ – HER2-pozitivní; ER+ – hormonálně pozitivní (dependentní) nádor; ER- – hormonálně negativní (independentní) nádor; LumA – Luminal A; LumB – Luminal B; HER2E – HER2-enriched; EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor; HER2-low – nízká nebo střední exprese receptoru HER2, dle imunohistochemie 1+ nebo 2+; HER2-high – vysoká exprese receptoru HER2, dle imunohistochemie 3+; PI3K – fosfatidylinozitol-3-kináza; TP53 – tumor supresorový gen, resp. protein p53; TIL – tumor infiltruující lymfocyty

definuje ITH jako FISH deklarovanou HER2 pozitivitu u 6–49 % nádorových buněk anebo u HER2-negativní části nádoru.<sup>29</sup> Všechny pacientky, které v této studii dosáhly pCR, patřily do non-ITH skupiny, naopak ve skupině nádorů s prokázanou ITH (10 % vzorků) nebylo dosaženo pCR v žádném případě.<sup>29</sup> Stejný dopad na léčebný účinek může mít ztráta exprese HER2 navozená léčbou. Dochází k tomu zejména u nádorů se slabou/střední pozitivitou HER2 ve srovnání s nádory silně (3+) pozitivními. Ztráta exprese HER2 podle některých studií zhoršuje prognózu nemocných.<sup>30</sup>

K molekulární typizaci nemoci je používán test PAM50. Mezi ER+ HER2+ nádory převažují luminální subtypy, HER2 enriched (HER2E) subtyp tvoří asi 30 % a basal-like 3 % případů.<sup>31</sup> Mezi ER-negativními nádory absolutně převažuje subtyp HER2E (75 %), basal-like tvoří 15 % a luminální subtypy zbylých 10 %.<sup>31</sup> K diskordanci dochází také mezi primárním nádorem a metastázami, a to jak na úrovni fenotypové,<sup>32</sup> tak genotypové.<sup>33</sup> Častěji dochází k ztrátě exprese HER2 a/nebo ER,<sup>32</sup> na úrovni genotypové nacházíme častěji méně agresivní luminální subtypy u primární nemoci a ty agresivnější v metastázách.<sup>33</sup> Mutace PI3K lze nalézt u 23 % ER+ HER2+ nádorů a u 17 % ER-negativních HER2+ nádorů, jak tomu bylo ve studii ShortHER.<sup>34</sup> Přítomnost mutace PI3K snižuje šanci na dosažení pCR.<sup>35</sup>

Molekulární charakteristiky HER2+ nádorů shrnuje obrázek 3.<sup>31</sup> Subtyp HER2E je svou výraznou HER2 dependencí, vysokou proliferací a často také imunitní aktivací subtypem, u kterého nejčastěji dochází k dosažení pCR,

a to nezávisle na stavu ER.<sup>36</sup> Jedná se zároveň o subtyp, který je kandidátem pro léčbu anti-HER2 molekulami s vynecháním CHT, jak tomu bylo například ve studii PerELISA, byť se jednalo o nádory fenotypově triple pozitivní.<sup>37</sup> Ve studii KRISTINE tvořil subtyp HER2E 54 % nádorů. V této podskupině dosáhlo pCR 72 % pacientek léčených CHT + P a 62 % pacientek léčených T-DM1 + P. Z celkového počtu pacientek ve skupině HER2E dosáhlo pCR 67 % z nich, ve skupině luminálních nádorů dosáhlo pCR 29 % nemocných a ve skupině basal-like nádorů 38 % nemocných.<sup>38</sup> Ve studii CALGB dosáhlo pCR 80 % pacientek léčených CHT a anti-HER2 léčbou založenou na T + LAPA.<sup>39</sup> Subtyp HER2E tedy, zdá se, má prospěch jak z anti-HER2 léčby, tak z CHT, patrně díky své vysoké proliferativní aktivitě. Přítomnost TIL zlepšuje prognózu nemoci, a to jak u pacientek s reziduální nemocí, tak u nemocných, u kterých bylo dosaženo pCR.<sup>40</sup> Přítomnost TIL lze očekávat zejména u subtypu HER2E. Subtyp basal-like fenotypově odpovídá ER-negativním a HER2+ karcinomům. Je pro něj typická nízká aktivace signální dráhy HER2, stejně jako nízký výskyt mutací PI3K (obrázek 3). Nádory jsou mitoticky výrazně aktivní, což je předpokladem pro fungování CHT. Význam anti-HER2 léčby u HER2-low nádorů je diskutován výše. Luminální subtypy propůjčují triple pozitivním karcinomům vlastnosti ER+ nemoci s nízkou proliferací a imunitní inaktivací. U triple pozitivních nádorů jsou časté mutace PI3K, které mohou být příčinou nízké odpovědi na neo-adjuvanci nebo příčinou vzniku rezistence na léčbu. Část

(30 %) triple pozitivních nádorů může mít vlastnosti subtypu HER2E, což může vysvětlovat případy pCR, které jsou u ER+ nádorů méně časté,<sup>37</sup> stejně jako účinek anti-HER2 léčby bez doprovodné HT.<sup>31</sup> U luminálních subtypů ve fenotypové skupině triple pozitivních nádorů hraje významnou roli HT, ovšem jak velký podíl na léčebném účinku v kombinaci s anti-HER2 léčbou má, se můžeme jen dohadovat. Výsledky molekulární analýzy studie WSG-ADAPT (HR+/HER2+) zatím nejsou známy. V této studii byla léčba pacientek s triple pozitivními nádory stadia I–II indikovanými k neoadjuvantní léčbě deeskalována v 1. rameni na T-DM1 samotný, v 2. rameni na T-DM1 a HT a v 3. rameni na trastuzumab a HT. Dosažené počty pCR jsou v ramenech 1 a 2 shodné (41 %), v rameni 3 dosáhlo pCR pouze 15 % nemocných. Vysvětlení pro vysoký počet pCR v ramenech 1 a 2, stejně jako vysvětlení pro stejný počet pCR v těchto ramenech, snad nabídne očekávaná molekulární analýza.<sup>41</sup> Ve studii PerELISA byly léčeny postmenopauzální pacientky stadia II–III kombinací P-T-LET nebo P-T-PTX. Stratifikačním kritériem byl minimálně 20% pokles Ki-67 po úvodní léčbě LET trvající 14 dnů, která pacientky posunula do ramene s LET anebo do ramene s PTX v případě, že byl pokles růstové aktivity nemoci méně výrazný nebo žádný. Jak je uvedeno výše, v rameni s LET dosáhlo pCR 45 % pacientek s genotypem HER2E, 14 % s nádory subtypu Luminal A a 17 % s nádory subtypu Luminal B.<sup>37</sup> Při použití kombinace dvou biomarkerů (subtyp HER2E a vysoká exprese HER2) dosáhlo ve studii PerELISA pCR až 66 % nemocných.<sup>42</sup>

Kvalita života nemocných úzce souvisí s NÚ terapie a při její deeskalaci lze očekávat pozitivní ohlas pacientek. Anti-HER2 léčba je obecně nemocnými přijímána s větší ochotou právě díky lepšímu bezpečnostnímu profilu ve srovnání s CHT. Při zvažování anti-HER2 léčby samotné může mít

rozhodující slovo časový parametr – trvání léčby, která v případě subkutánní (SC) aplikace snižuje nároky na čas strávený na klinice. Ve studii **PHranceSCa** byla sledována spokojenost a preference nemocných s časným HER2+ karcinomem prsu léčených kombinovanou léčbou T-P ve formě intravenózní infuze (IV) nebo SC injekce obsahující fixní dávku obou léků. Do studie bylo zapojeno 140 pacientek, které ukončily neoadjuvantní část terapie sestávající z CHT a kombinace T-P, následovala operace. V adjuvantní části byly nemocné randomizovány v poměru 1 : 1 do IV a do SC ramene. Po aplikaci 3 cyklů léčby došlo k plánovanému cross-overu a další 3 cykly byly nemocným aplikovány konkurenčním způsobem. Dokončení léčby (18 cyklů) proběhlo dle preferencí jednotlivých pacientek v SC nebo IV formě. Hlavními důvody pro více než 80% preferenci SC formy (82,4 % vs. 17,6 %) byly úspora času potřebného k aplikaci léčby a také komfortnější vnímání SC léčby.<sup>43</sup> Výsledek je konzistentní s výsledkem studie **PrefHer**.<sup>44</sup> Bezpečnostní profil SC i IV léčby byl velmi dobrý, nové NÚ nebyly zaznamenány.

## Závěr

Neoadjuvantní a adjuvantní léčba HER2+ karcinomu prsu je nejpropracovanější a nejvíc personalizovanou ve srovnání s léčbou časného ER+ nebo triple negativního karcinomu prsu. Je to díky množství studií, ve kterých došlo k úspěšné stratifikaci nemocných na základě rizikosti nemoci a léčbě, kterou se podařilo eskalovat či deeskalovat zejména na základě konceptu post-neoadjuvantní léčby reflektující senzitivitu nemoci na úvodní léčbu před operací. Další pokroky v léčbě zlepšující kvalitu života pacientek se, věřím, do naší praxe dostanou v řádu několika málo let.

## Literatura

- Tolaney SM, Hu J, Dang C, et al. TBCRC 033: A randomized phase II study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs paclitaxel (T) in combination with trastuzumab (H) for stage I HER2-positive breast cancer (BC) (ATEMPT). 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; abstract GS1-05.
- Tolaney SM, Barry WT, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134–41.
- Schneeweiss S, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–84.
- Swain SM, Ewe MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* 2018;29:646–53.
- van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. 2020 ASCO Annual Meeting; abstract 501.
- Schneeweiss S, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* 2018;89:27–35.
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617–28.
- 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. *Lancet Oncol* 2017;18:1688–700.
- Gnant M, Martin M, Holmes FA, et al. Efficacy of neratinib in hormone receptor-positive patients who initiated treatment within 1 year of completing trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2+ early stage breast cancer: subgroup analyses from the phase III ExteNET trial. 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; abstract P2-13-01.
- Barcenas CH, Huervit SA, di Palma JA, et al. Effect of prophylaxis on neratinib-associated diarrhea and tolerability in patients with HER2+ early-stage breast cancer: Phase II CONTROL trial. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):548.
- Piccari M, Procter M, Fumagalli D, et al. Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab vs chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; abstract GS1-04.
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:122–31.
- Loibl S, Hunag C, Mano MS, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab (T) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2+ breast cancer: Subgroup analysis from KATHERINE. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 2):S48–S53.
- Swain SM, Miles D, Kim S-B, et al. End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled CLEOPATRA study of first-line pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Lancet Oncol* 2020;20:519–30.
- Dieras 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;18:732–42.
- Krop IB, 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;18:743–54.
- Indirect comparison lapatinib + capecitabine vs trastuzumab + capecitabine in metastatic breast cancer. GSK Study ID: 11680. Dostupné na <https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=116805>.
- 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.
- Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Phase III 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. 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium;abstract GS1-02.
- 20 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.
- 21 Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610–21.
- 22 Luen S, Salgado R, Fox S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *Lancet Oncol* 2017;18:52–62.
- 23 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. *Lancet Oncol* 2019;20:371–82.
- 24 Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, et al. Overall survival (OS) in KATE2, a phase 2 study of programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitor atezolizumab (atezo)+trastuzumab emtansine (T-DM1) vs placebo (pbo)+T-DM1 in previously treated HER2+ advanced breast cancer (BC). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v104–v142.
- 25 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. *Lancet Oncol* 2020;21:763–75.
- 26 Schettini F, Chic N, Brasó-Marsitany F, et al. Clinical, pathological and gene expression features of HER2-low breast cancer. 2020 ESMO Breast Cancer Virtual Meeting;abstract 23P.
- 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;38:1887–96.
- 28 Seol H, Lee HJ, Choi Y, et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: Its clinicopathological significance. *Mod Pathol* 2012;25:938–48.
- 29 Filho OM, Viale G, Trippa L, et al. HER2 heterogeneity as a predictor of response to neoadjuvant T-DM1 plus pertuzumab: Results from a prospective clinical trial. 2019 ASCO Annual Meeting;abstract 502.
- 30 Morales S, Cudos AG, Galindo AR, et al. Loss of HER2 after neoadjuvant treatment of HER2+ early breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 2):S48–S53.
- 31 Brandao M, Caparica R, Malorni L, et al. What is the real impact of estrogen receptor status on the prognosis and treatment of HER2-positive early breast cancer? *Clin Cancer Res* 2020;26:2783–8.
- 32 Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol* 2013;24:101–8.
- 33 Cejalvo JM, de Duenas EM, Galván P, et al. Intrinsic subtypes and gene expression profiles in primary and metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;77:2213–21.
- 34 Guarneri V, Dieci MV, Bisagni G, et al. PIK3CA mutations in HER2-positive early breast cancer patients enrolled in the adjuvant randomized short-HER. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 2):S15–S41.
- 35 Loibl S, Majewski I, Guarneri 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. *Ann Oncol* 2016;27:1519–25.
- 36 Schettini F, Pascual T, Chic N, et al. PAM50 HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive early breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v55–v98.
- 37 Guarneri V, Dieci MV, Bisagni G, et al. De-escalated therapy for HR+/HER2+ breast cancer patients with Ki67 response after 2-week letrozole: results of the PerELISA neoadjuvant study. *Ann Oncol* 2019;30:921–6.
- 38 Prat A, Slamon D, Hurvitz SA, et al. Abstract PD3-06: Association of intrinsic subtypes with pathological complete response (pCR) in the KRISTINE neoadjuvant phase 3 clinical trial in HER2-positive early breast cancer (EBC). *Cancer Res* 2018;78(Suppl 4):abstract PD3-06.
- 39 Carey LA, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol* 2016;34:542–9.
- 40 Salgado R, Denkert C, Campbell C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTO trial. *JAMA Oncol* 2015;1:448–54.
- 41 Harbeck N, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early breast cancer (BC): final analysis of the West German Study Group adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early BC HER2- and hormone receptor-positive phase II randomized trial – efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant trastuzumab emtansine with or without endocrine therapy (ET) versus trastuzumab plus ET. *J Clin Oncol* 2017;26:3046–54.
- 42 Prat A, Pascual T, De Algelis C, et al. HER2-enriched subtype and ERBB2 expression in HER2-positive breast cancer treated with dual HER2 blockade. *J Natl Cancer Int* 2020;112:46–54.
- 43 O'Shaughnessy J, Sousa SP, Cruz J, et al. Patient (pt) preference and satisfaction with the subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in pts with HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): Interim analysis of the open-label, randomised cross-over PHranceSCa study. 2020 ESMO Breast Cancer Virtual Meeting; abstract 800.
- 44 Pivot X, Gligorov J, Müller V, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol* 2014;25:1979–87.
- 45 Modrá kniha České onkologické společnosti; aktualizace 26., platnost od 1. 3. 2020. Kolektiv autorů. ISBN: 978-80-86793-49-8.