

À propos des auteurs



Meredith Li, M.D.

La D^{re} Meredith Li est boursière (fellow) de recherche clinique en oncologie du sein au *Princess Margaret Cancer Centre*, où elle est revenue après avoir effectué sa résidence en oncologie médicale et en médecine interne à la fin de ses études de médecine à l'Université de Toronto. Elle participe activement à divers essais cliniques en tant que sous-investigatrice. Ses intérêts de recherche vont de l'évaluation du cancer du sein par imagerie et ADNtc jusqu'aux traitements. Elle aime également enseigner et travaille à l'obtention de la certification de *Master Teacher* du département de médecine de l'Université de Toronto.

Établissement : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, Princess Margaret Cancer Center, University Health Network, Toronto, Canada



David W. Cescon, M.D., PhD, FRCPC

Le Dr Cescon est oncologue médical spécialisé en cancer du sein et clinicien-chercheur au *Princess Margaret Cancer Centre*. Son programme de recherche intègre des études de laboratoire, translationnelles et cliniques, et se concentre sur l'identification des vulnérabilités thérapeutiques, les mécanismes de réponse et de résistance aux médicaments dans le cancer du sein, et l'intégration des biomarqueurs de biopsie liquide. Le Dr Cescon préside le Comité d'investigation des nouveaux médicaments (IND) du Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG) et copréside le Comité des sciences corrélatives du NCI-NCTN. Il participe activement à la conception et à la mise en œuvre de nombreux essais cliniques sur le cancer du sein, depuis les premières phases jusqu'à aux essais de phase 3.

Établissement : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, Princess Margaret Cancer Center, University Health Network, Toronto, Canada

D'une maladie difficile à une maladie traitable : jalons et perspectives de la prise en charge du cancer du sein HER2+

Meredith Li, M.D.

David W. Cescon, M.D., PhD, FRCPC

Introduction

Le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2, *human epidermal growth factor receptor-2*) est un membre de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR), laquelle amorce diverses voies de signalisation contrôlant la prolifération cellulaire et l'oncogenèse^{1,2}. Historiquement, environ 15 % des cancers du sein sont caractérisés par une surexpression ou une amplification de HER2, connue sous le nom de cancers du sein « HER2+ ». Ce sous-type a été associé à un pronostic défavorable, avec un risque élevé de récurrence et de moins bons résultats en termes de survie. Cependant, avec la découverte et le développement ultérieur de thérapies ciblant le HER2, l'évolution clinique des cancers du sein HER2+ a fondamentalement changé. Il demeure essentiel d'optimiser les stratégies thérapeutiques en utilisant les thérapies existantes et émergentes qui ciblent le HER2 pour tirer parti de ces avancées et permettre le développement clinique et la mise en œuvre des traitements.

En 1998, l'*American Food and Drug Administration* (FDA) et Santé Canada ont approuvé le trastuzumab, la première thérapie ciblant le HER2. Le trastuzumab, un anticorps monoclonal qui se lie au récepteur HER2, a démontré une activité clinique et une amélioration des résultats chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ lorsqu'il est associé à une chimiothérapie. Peu après, le premier essai du trastuzumab adjuvant (HERA) a démontré une amélioration des résultats lorsqu'il est associé à une chimiothérapie dans le cas d'un cancer du sein HER2+ de stade précoce³. Plus de 25 ans après sa première autorisation de mise en

marché, le trastuzumab conserve un rôle central dans le traitement du cancer du sein HER2+, tant au stade précoce qu'au stade avancé. Il a de plus servi de base à de nouvelles associations thérapeutiques (p. ex. avec de petites molécules inhibitrices de HER2) et à de nouvelles classes d'agents thérapeutiques (conjugués anticorps-médicament [CAM]). Ces successeurs du trastuzumab redéfinissent actuellement le paysage thérapeutique du cancer du sein HER2+, de stades précoce ou avancé.

Cancer du sein HER2+ métastatique

La bithérapie à base de trastuzumab et de pertuzumab en association avec une taxane constitue le traitement de première ligne actuel du cancer du sein HER2+ métastatique. Cette norme a été établie sur la base de l'essai CLEOPATRA. Cet essai, qui a servi à l'approbation du pertuzumab en 2012, a démontré une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) avec l'ajout du pertuzumab au trastuzumab et au docétaxel, avec des augmentations modestes de la toxicité liée au traitement^{4,5}. Peu de temps après, le CAM trastuzumab-émansine (T-DM1) a supplanté le lapatinib (un inhibiteur de la tyrosine kinase [ITK] et de HER2) et la capecitabine en deuxième intention, position qu'il a conservée pendant près d'une décennie.

Un nouveau CAM, le trastuzumab-déruxtécane (T-DXd), a été approuvé par la FDA en 2019 suite à l'essai DESTINY-Breast02 qui a montré une amélioration marquée de la SSP et de la SG chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique ayant déjà reçu le T-DM1 et qui y étaient résistantes, et ce, comparativement

à d'autres traitements de chimiothérapie, au choix du médecin. Les résultats rapportés : une SSP de 17,8 mois pour les patientes traitées par T-DXd contre 6,9 mois pour les patientes ayant reçu les traitements choisis par le médecin, avec un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,36; et une SG de 39,2 mois pour les patientes traitées par T-DXd contre 26,5 mois pour les patientes ayant reçu les traitements choisis par le médecin, RRI : 0,66⁶. L'efficacité du T-DXd, qui contient un inhibiteur de la topoisomérase I, est particulièrement remarquable, d'autant plus que cette classe d'agents cytotoxiques n'avait auparavant aucun rôle établi dans le traitement du cancer du sein. Le T-DXd a été associé à des cas de pneumonite survenant à un taux d'environ 10 % et deux décès (grade 5) ont été signalés. Par conséquent, bien que le T-DXd soit certainement un agent thérapeutique puissant, son utilisation doit être surveillée de près.

Le T-DXd a ensuite été comparé au traitement standard de deuxième ligne, le T-DM1, chez des patientes qui avaient progressé après un traitement à base de trastuzumab et de taxane dans l'étude DESTINY-Breast03. Cela a conduit à l'approbation subséquente du T-DXd en tant que traitement de deuxième ligne. Les résultats actualisés ont montré une SSP de 28,8 mois avec T-DXd et de 6,8 mois avec T-DM1 (RRI : 0,33), ce qui représente la plus longue SSP rapportée dans le cadre d'un traitement de deuxième ligne⁷.

L'essai DESTINY-Breast03 a exclu les patientes présentant des métastases cérébrales actives, mais a inclus 15 % de patientes présentant des métastases cérébrales cliniquement inactives ou des métastases cérébrales stables qui avaient déjà été traitées et n'étaient plus symptomatiques. Dans ce sous-groupe, un avantage substantiel en termes de SSP en faveur de T-DXd a été observé (15 mois pour les patientes traitées par T-DXd contre 5,7 mois pour celles recevant d'autres traitements, RRI : 0,38), suggérant que le T-DXd a une activité intracrânienne chez les patients présentant des métastases cérébrales stables⁷. Ces résultats, étayés par des données provenant d'essais plus petits, ont souligné l'activité significative de cet agent sur le système nerveux central (SNC). Un tel résultat est inattendu pour une thérapie à large molécule, étant donné les défis posés par la barrière hémato-encéphalique. Ceci est particulièrement remarquable dans le contexte des métastases du SNC, qui ont toujours représenté un défi avec les thérapies à base d'anticorps anti-HER2. De plus, des

preuves préliminaires suggèrent que T-DXd a une efficacité sur le SNC chez les patients souffrant de métastases cérébrales actives, mais la collecte des données est en cours.

Au cours de la dernière décennie, un certain nombre d'autres thérapies dirigées contre le HER2 ont été évaluées, y compris des petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase (p. ex., le nératinib, le tucatinib, le lapatinib) et des anticorps monoclonaux (p. ex., le margétuximab). Parmi ces dernières, le tucatinib utilisé en thérapie d'association, fait désormais partie du schéma thérapeutique standard, en raison de son efficacité globale et de son efficacité notable chez les patients présentant des métastases cérébrales, comme l'a démontré l'essai HER2CLIMB. Les patientes incluses dans cette étude étaient lourdement prétraitées (une médiane de quatre lignes antérieures de traitement) et ont été randomisées pour recevoir soit le tucatinib, soit un placebo en association avec du trastuzumab et de la capécitabine. La SSP à 1 an était de 33 % chez les patients recevant l'association tucatinib contre 12 % chez les patients ne recevant pas cette molécule. Plus spécifiquement, parmi les patients présentant des métastases cérébrales, le taux de SSP à un an était de 25 % dans le groupe traité par le tucatinib, contre 0 % sans tucatinib⁸.

On peut mettre ces résultats en contexte avec les données antérieures d'autres ITK HER2, y compris le nératinib et le lapatinib, qui ont démontré une certaine activité intracrânienne en association avec la capécitabine dans de petits essais de phase II à un seul bras. Les taux de réponse ont été variables, bien que certaines patientes aient obtenu un bénéfice clinique prolongé. La plupart de ces patientes avaient déjà été traitées au trastuzumab (mais pas au T-DM1) et à d'autres agents de chimiothérapie. Bien que les essais prospectifs sur le T-DM1 aient exclu les patientes présentant des métastases cérébrales actives, une certaine activité intracrânienne a également été rapportée dans des séries de cas et des essais ultérieurs. L'activité intracrânienne du nératinib et du lapatinib lorsqu'ils sont utilisés après le T-DM1 et le tucatinib n'est cependant pas connue. De plus, l'activité intracrânienne du tucatinib, du nératinib et du lapatinib n'a jamais été directement comparée.

L'essai de phase III le plus récent pour le cancer du sein HER2+ avancé est l'essai HER2CLIMB-02, qui a évalué le T-DM1 comparativement au T-DM1 en association avec le tucatinib en tant que traitement de deuxième ligne.



Figure 1. Approbations des thérapies anti-HER2; avec l'aimable autorisation de Meridith Li, M.D. et David W. Cescon, M.D., PhD, FRCPC

Les résultats primaires présentés au *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS) de 2023 ont montré une amélioration de la SSP, satisfaisant au critère d'évaluation principal. Toutefois, les données initiales relatives à la SG, bien qu'immatrices, démontrent un avantage numérique pour le groupe placebo⁹. Considérant ces résultats et le rôle établi du T-DXd en deuxième ligne, l'application principale du tucatinib restera probablement en association avec le trastuzumab et la capécitabine, après le T-DXd. Dans certaines situations, comme chez les patientes présentant des métastases cérébrales actives, une maladie extracrânienne limitée ou des contre-indications au T-DXd, cette association pourrait constituer une alternative à l'approche générale.

Les avancées dans les traitements systémiques d'une atteinte du SNC sont en train de modifier les stratégies de prise en charge clinique des métastases cérébrales, qui reposaient traditionnellement sur la chirurgie et la radiothérapie (soit stéréotaxique, soit sur l'ensemble du cerveau). L'intégration optimale de ces approches nécessite toutefois l'engendrement de données prospectives afin d'élaborer des lignes directrices fondées sur des données probantes. Entre-temps, le pronostic des patientes atteintes de métastases leptoméningées (MLM) n'a pas changé de manière significative au cours de la dernière décennie, ce qui nécessite une attention accrue. Il existe des données limitées sur les combinaisons de T-DXd et de tucatinib dans les MLM. L'essai CLIMB-LMD (NCT06016387) est une étude lancée par un investigateur canadien pour évaluer l'efficacité de la radiothérapie suivie du tucatinib, du trastuzumab et de la capécitabine chez les patientes atteintes de MLM HER2+, quelle que soit la ligne de traitement.

Perspectives d'avenir

Malgré ces progrès, il reste encore beaucoup à faire pour affiner la prise en charge clinique avec les agents existants et pour développer les nombreux nouveaux agents actuellement à l'étude.

Plusieurs essais sont actuellement en cours pour remettre en question le traitement standard de première intention, à savoir le trastuzumab, le pertuzumab et la taxane. L'essai DESTINY-Breast09 (NCT04784715) évalue le T-DXd avec ou sans pertuzumab dans ce contexte. Compte tenu de l'efficacité prouvée du T-DXd dans les lignes de traitement plus avancées, cet essai est important. Les avantages potentiels en termes de tolérabilité d'un traitement d'entretien avec le trastuzumab et le pertuzumab devront être comparés au profil plus toxique du T-DXd. De plus, bien que le paramètre d'évaluation principal soit la SSP, il sera essentiel de comprendre l'impact sur la SG et d'assurer une administration adéquate de T-DXd en deuxième intention dans la population étudiée afin d'évaluer l'impact réel de cette stratégie. D'autres régimes d'entretien après l'induction par une taxane, le trastuzumab et le pertuzumab sont également en cours d'évaluation, comme l'ajout de tucatinib dans l'essai HER2CLIMB-05 (NCT05132582), l'inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inavolisib pour la maladie mutée PI3K-p100 α (PIK3CA) dans l'essai INAVO122 (NCT04191499), ou de nouveaux agents endocriniens.

À l'autre extrémité du spectre, il existe un grand nombre de thérapies anti-HER2 expérimentales qui sont évaluées principalement pour les maladies ayant développé une résistance aux médicaments. Dans ce domaine thérapeutique de plus en plus complexe, il sera important de comprendre les mécanismes de résistance aux agents établis et de prioriser adéquatement le développement des nouveaux agents sur la base de biomarqueurs identifiables.

Cancer du sein HER2+ au stade précoce

L'évolution du traitement systémique du cancer du sein HER2+ au stade précoce a suivi une approche générale d'optimisation du traitement (une désescalade) pour les patientes à faible risque et d'escalade du traitement pour les patientes à risque plus élevé. L'identification de la maladie à faible risque est principalement

basée sur le stade anatomique (petite taille de la tumeur et ganglions négatifs), tandis que les stratégies d'escalade dépendent de l'évaluation de la réponse à la thérapie néoadjuvante et de la valeur pronostique de la maladie résiduelle après la chimiothérapie préopératoire à base d'anticorps.

Dans l'essai de phase II APT à un seul bras, des patientes avec une tumeur HER2+ de petite taille (< 3 cm) réséquée et sans envahissement ganglionnaire (N0) ont été traitées avec du paclitaxel en monothérapie plutôt qu'avec une polychimiothérapie et du trastuzumab pendant une année de traitement. Après un suivi médian de 10 ans, le profil d'innocuité est demeuré excellent et la survie spécifique au cancer du sein a atteint un taux remarquable de 98,8 %, confirmant ce régime de désescalade comme norme de soins pour les patientes présentant une maladie à faible risque et sans atteinte ganglionnaire¹⁰.

L'essai de phase II NeoSphere a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+ à haut risque (> 2 cm ou ganglions positifs). Les résultats ont indiqué qu'un double blocage de HER2 avec le trastuzumab et le pertuzumab en association avec la chimiothérapie a amélioré de manière significative le taux de réponse pathologique complète (RCp) par rapport au trastuzumab et à la chimiothérapie (45,8 % contre 29 % dans le groupe trastuzumab)¹¹. En conformité avec l'association pronostique reconnue de la RCp dans le cancer du sein HER2+, les patientes de tous les groupes de traitement qui ont obtenu une RCp ont eu une SSP plus longue que celles qui n'ont pas obtenu de RCp. Il convient de noter que la SSP s'est numériquement améliorée à cinq ans (RRI : 0,69). Cette différence n'était cependant pas statistiquement significative, car l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour évaluer définitivement ce critère d'évaluation secondaire¹².

Les améliorations des taux de RCp obtenues avec le double blocage de HER2 en néoadjuvant permet d'éviter un traitement adjuvant par T-DM1, qui est actuellement le traitement standard pour les patientes présentant une maladie résiduelle. Cette approche a été établie grâce à l'étude KATHERINE, qui a démontré une amélioration des résultats par rapport à l'achèvement du trastuzumab en adjuvant pour les patientes qui présentaient un cancer invasif résiduel après un traitement néoadjuvant. L'essai a montré que le T-DM1 réduisait de 50 % le risque de récurrence de maladie invasive à 3 ans par rapport au trastuzumab (la survie sans maladie invasive [SSMI] était de 88,3 % dans le groupe T-DM1 et

de 77 % dans le groupe trastuzumab). De plus, la récurrence à distance en tant que premier événement de maladie invasive s'est produite chez 10,5 % des patientes du groupe T-DM1, contre 15,9 % dans le groupe trastuzumab¹³. Sur la base de ces résultats de l'essai KATHERINE, le T-DM1 a été approuvé pour une utilisation en adjuvant par la FDA et Santé Canada en 2019, établissant ce régime adjuvant et solidifiant l'approche néoadjuvante nécessaire à sa mise en œuvre.

Dans le cadre de l'utilisation en adjuvant du T-DM1 guidée en fonction de la réponse néoadjuvante, plusieurs questions restent sans réponse, notamment en ce qui concerne le rôle du pertuzumab chez les patientes qui obtiennent une RCp. L'étude APHINITY a comparé le pertuzumab et le trastuzumab en adjuvant pendant un an au trastuzumab seul chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ avec ganglions positifs ou à haut risque sans atteinte ganglionnaire. L'essai a démontré une amélioration de la SSMI à six ans (91 % contre 88 %, respectivement)¹⁴. Le bénéfice était principalement dû à la cohorte avec ganglions positifs; la cohorte avec ganglions négatifs n'ayant pas obtenu de bénéfice. L'analyse de survie intermédiaire n'a pas non plus atteint le seuil de signification statistique pour démontrer un avantage. On ne sait pas si l'impact d'un traitement adjuvant au pertuzumab peut être extrapolé au sous-groupe de patientes qui obtiennent une RCp avec un traitement néoadjuvant et qui continuent à prendre du trastuzumab.

Développement en cours du traitement adjuvant pour la maladie résiduelle

Compte tenu des améliorations observées avec les nouvelles thérapies anti-HER2 pour la maladie métastatique, l'évaluation de ces agents dans le cancer du sein au stade précoce a suscité un intérêt considérable. Tout particulièrement, le T-DXd et le tucatinib ont été au centre de ces efforts, avec des essais de phase III en cours. Outre l'amélioration des résultats globaux grâce à une thérapie plus efficace, l'activité de ces agents sur le SNC permet d'espérer une réduction des récurrences au niveau du SNC, qui représentent 7 % des récurrences à distance¹⁵.

Bien que la maladie résiduelle se soit avérée utile pour identifier les patientes devant recevoir un traitement adjuvant au T-DM1, cette stratégie entraîne néanmoins le surtraitement d'une proportion considérable de patientes, surtout si l'on considère que la survie sans récurrence à

distance à 7 ans pour les participantes traitées par le trastuzumab en adjuvant était de 78,5 %. Une mise à jour de l'étude KATHERINE, présentée au SABCs 2023, a montré que le sous-groupe de patientes présentant une petite maladie résiduelle jusqu'à ypT1b et ypN0 (≤ 1 cm et ganglion axillaire négatif) avait une survie sans maladie invasive (SSMI) significativement améliorée à 7 ans avec le T-DM1 (85,7 % avec T-DM1 contre 76,7 % avec trastuzumab), bien qu'aucune différence dans la SG n'ait été observée dans ce sous-groupe exploratoire¹⁵. Une escalade du traitement au-delà du T-DM1 crée un risque supplémentaire de surtraitement. Conséquemment, l'amélioration des résultats nécessite l'identification des sous-populations à plus haut risque. L'étendue de la maladie résiduelle, comme nous l'avons vu précédemment, reste un facteur pronostique important et d'autres caractéristiques cliniques telles que le statut des récepteurs hormonaux (RH) (SSMI de 83,1 % pour RH+ contre 75,0 % pour RH-) et le score HER2 (SSMI 82,8 % pour IHC 3+ contre 72,4 % pour IHC 2+) sont associées aux résultats obtenus après le T-DM1 en adjuvant¹⁵. Des outils diagnostiques utilisant l'analyse de l'expression génétique des tumeurs, similaires à ceux utilisés pour les maladies RH+/HER2-, sont actuellement en cours de développement¹⁶ et peuvent offrir une opportunité supplémentaire d'affiner les estimations du risque.

Les progrès récents des technologies de détection de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans les « biopsies liquides » offrent une possibilité supplémentaire d'individualiser l'escalade du traitement adjuvant¹⁷. Des tests d'ADNtc très sensibles et spécifiques, conçus expressément à cette fin, peuvent détecter la « maladie résiduelle moléculaire » (MRM) de l'ADNtc chez les patients avant la récurrence clinique. Des analyses rétrospectives ont démontré que cette détection peut permettre de stratifier le risque chez les personnes présentant une maladie résiduelle et que la détection de l'ADNtc (en l'absence de modification ultérieure du traitement) est associée à un risque extrême de récurrence. Ces tests permettent donc de développer des stratégies pour identifier et « intercepter » les récurrences avec une escalade du traitement et peuvent également fournir un marqueur mesurable de la maladie qui peut refléter la réponse au traitement.

Nous explorons activement cette question dans le cadre de l'essai KAN-HER2 MRD (NCT0538814), une étude de phase II à laquelle participent des patientes présentant une maladie

résiduelle pathologique à la suite d'un traitement néoadjuvant et à qui l'on recommande un traitement adjuvant standard par le T-DM1. Au cours des 4 à 6 premiers cycles de la thérapie par T-DM1, les participantes sont surveillées à l'aide de l'ADNtc par le biais d'un test informatif sur la tumeur. Si une MRM est détectée, le traitement est intensifié en ajoutant du nératinib (pour une durée maximale d'un an) à la thérapie T-DM1. Le paramètre principal de l'efficacité de cette étude de preuve de concept est la disparition de l'ADNtc, les paramètres secondaires étant la survie sans maladie invasive et la survie sans métastase à distance. Les résultats de cet essai devraient apporter des informations importantes sur l'efficacité de cette combinaison thérapeutique ainsi que sur la faisabilité et la performance de la surveillance de l'ADNtc dans cette population de patientes.

Résumé

Le cancer du sein HER2 positif était jadis un sous-type de cancer du sein associé à un mauvais pronostic. Il est devenu hautement traitable au cours des deux dernières décennies grâce à l'avènement des thérapies ciblant le HER2. Il est toutefois essentiel de noter que le cancer du sein HER2+ est une maladie hétérogène dans le contexte clinique actuel. Les futures stratégies de traitement doivent par conséquent être adaptées à la biologie de la maladie de chaque individu et au comportement clinique de la maladie. Il est nécessaire de développer et d'utiliser des outils diagnostiques précis pour évaluer avec exactitude le risque de chaque individu et de sélectionner la meilleure option parmi les thérapies disponibles. Ceci nécessite une compréhension affinée des biomarqueurs prédictifs pour ces traitements, afin d'obtenir des résultats cliniques optimaux tout en minimisant les toxicités liées au traitement. Enfin, le développement continu de nouveaux agents thérapeutiques requiert une connaissance plus approfondie de l'évolution des tumeurs et des mécanismes de résistance, ce qui permet de progresser sur la voie tracée par l'arrivée du trastuzumab.

Auteur correspondant :

David W. Cescon, M.D., PhD, FRCPC
Courriel : Dave.Cescon@uhn.ca

Divulgations des liens financiers :

M.L. : Aucune.

D.W.C: Frais d'honoraires et de consultation :

AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead, GlaxoSmithKline, Inflex, Inivata/NeoGenomics, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Roche and Saga;

Financement à la recherche : AstraZeneca, Guardant Health, Gilead, GlaxoSmithKline, Grail, Inivata/NeoGenomics, Knight, Merck, Pfizer, ProteinQure, Roche, and SAGA.

Références :

1. Karunagaran D, Tzahar E, Beerli RR, Chen X, Graus-Porta D, Ratzkin BJ, et al. ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors: implications for breast cancer. *EMBO J*. 1996;15(2):254-264.
2. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science*. 1985; 229(4717):974-976. doi: 10.1126/science.2992089
3. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-1672. doi:10.1056/NEJMoa052306
4. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-119. doi:10.1056/NEJMoa1113216
5. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-734. doi:10.1056/NEJMoa1413513
6. Andre F, Park YH, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10390):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0
7. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, 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*. 2023;401(10371):105-117. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5
8. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586]. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597-609. doi:10.1056/NEJMoa1914609
9. Hurvitz SA, Loi S, O'Shaughnessy J, Okines AFC, Tolaney SM, Sohn J, et al. HER2CLIMB-02: primary analysis of a randomized, double-blind phase 3 trial of tucatinib and trastuzumab emtansine for previously treated HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2021;81(4_Supplement): OT-28-01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS20-OT-28-01
10. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, Tayob N, Pare L, Villacampa G, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):273-285. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00051-7
11. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9
12. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomized trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7
13. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628. doi:10.1056/NEJMoa1814017
14. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1445-1457. doi: 10.1200/JCO.20.01204
15. Loibl S, Mano MS, Untch M, Huang CS, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA, December 5-9, 2023. Available from: <https://medically. Roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/oncology/sabcs-2023/SABCS-2023-presentation-loibl-phase-iii-study-of-adjuvant-ado.pdf>
16. Prat A, Guarneri V, Pascual T, Braso-Maristany F, Sanfelix E, Pare L, et al. Development and validation of the new HER2DX assay for predicting pathological response and survival outcome in early-stage HER2-positive breast cancer. *EBioMedicine*. 2022;75:103801. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103801
17. Cescon DW, Bratman SV, Chan SM, Siu LL. Circulating tumour DNA and liquid biopsy in oncology. *Nat Cancer*. 2020;1(3):276-290. doi:10.1038/s43018-020-0043-5