

À propos des auteurs



Jennifer Leigh, M.D.

La D^e Jennifer Leigh a obtenu un baccalauréat en biochimie et une maîtrise en microbiologie et immunologie à l'Université Western. Elle a terminé sa résidence en médecine interne en 2022 et sa formation en oncologie médicale en 2024, toutes deux à l'Université d'Ottawa. Elle termine actuellement un stage postdoctoral de recherche sur le cancer du sein à l'Université de Toronto et à l'hôpital Mount Sinai, où elle a reçu la bourse *Hold'em for Life Oncology Fellowship* pour soutenir ses recherches axées sur les effets du traitement du cancer du sein sur la santé génito-urinaire et sexuelle.

Affiliation de l'autrice : Département de médecine, Hôpital Mount Sinai, Sinai Health, Toronto (Ontario), Canada



Arif Ali Awan, M.D.

Le D^r Arif Ali Awan a obtenu son baccalauréat en biochimie et son diplôme de médecine en 2013 à l'Université McGill, tout en travaillant sur des projets liés aux voies de signalisation des cellules cancéreuses et à la bio-informatique. Il a terminé sa résidence en médecine interne et en oncologie médicale en 2018 à l'Université McGill. Il a fait un stage postdoctoral (fellowship) en cancer du sein à l'Université d'Ottawa sous la direction des D^{rs} Mark Clemons et John Hilton. Il est actuellement oncologue médical et professeur adjoint à l'Université d'Ottawa, où il dirige le groupe d'essais cliniques sur les tumeurs agnostiques, les essais cliniques sur le cancer du sein et les initiatives en oncologie de précision.

Affiliations de l'auteur : Division de l'oncologie médicale, Département de médecine, L'Hôpital d'Ottawa, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario), Canada
Programme de recherche sur le cancer, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ontario), Canada

Les conjugués anticorps-médicament dans le cancer du sein : **paysage actuel et cibles futures**

Jennifer Leigh, M.D.
Arif Ali Awan, M.D.

Les conjugués anticorps-médicaments (CAM) ont transformé les options thérapeutiques pour les patientes atteintes d'un cancer du sein, en permettant d'administrer des agents cytotoxiques ciblés plus efficaces, bien qu'accompagnés d'une toxicité systémique. Depuis l'autorisation du trastuzumab emtansine en 2012, le paysage des CAM s'est rapidement élargi pour inclure des agents ciblant HER2, TROP-2 et d'autres cibles nouvelles. Actuellement, quatre CAM sont approuvés dans le cancer du sein, montrant un bénéfice clinique dans les sous-types HER2-positif, HER2-faible, récepteurs hormonaux positifs et triple négatif. Le trastuzumab déruxtécan a démontré des résultats supérieurs à ceux des CAM précédents ciblant HER2; il constitue le traitement de choix dans plusieurs contextes. Les CAM anti-TROP-2, comme le sacituzumab govitecan et le datopotamab déruxtécan, ont amélioré la survie sans progression chez les patientes atteintes d'un cancer triple négatif et dans la maladie à RH-positif/HER2-négatif. Les recherches en cours explorent d'autres cibles, telles que HER3, Nectin-4, B7-H4 et CD166, et plusieurs médicaments candidats prometteurs ont démontré leur efficacité lors d'essais cliniques précoces. À mesure que les CAM sont utilisés dans des lignes de traitement plus précoces et dans des schémas thérapeutiques d'association, il sera essentiel de comprendre la séquence optimale des agents, la gestion de la toxicité et les considérations financières. Cette revue fera le point sur la place actuelle des CAM dans le traitement du cancer du sein et mettra en évidence les orientations futures de cette classe thérapeutique en pleine évolution.

Introduction

Les conjugués anticorps-médicaments (CAM) ont fait leur apparition dans le traitement du cancer du sein (CS) en 2012. Au cours des dernières années, les CAM ont radicalement changé le paysage thérapeutique, tant dans la maladie à visée curative que dans la maladie de stade avancé, ce qui a permis d'améliorer considérablement les résultats cliniques chez les patientes atteintes d'un CS^{1,2}. Les CAM sont constitués d'un anticorps monoclonal (AcM), d'un segment de liaison et d'un médicament cytotoxique². Idéalement, l'AcM utilisé dans le CAM cible un antigène fortement exprimé sur les cellules tumorales, avec une expression limitée dans les tissus sains. Les segments de liaison peuvent être clivables ou non clivables, et maintiennent la charge cytotoxique attachée

à l'AcM, pendant que le CAM est en circulation, puis libèrent la charge cytotoxique à proximité des cellules cibles, entraînant la destruction directe, indirecte et immunitaire des cellules². Dans cette revue, nous avons effectué une recherche dans la base de données OVID Medline® du 1^{er} janvier 1946 au 25 février 2025, ainsi que dans les résumés d'Embase et de Cochrane au cours des trois dernières années, ce qui a permis de retrouver 1 840 références uniques. À partir de ces données, nous discuterons du paysage actuel de l'utilisation des CAM dans le cancer du sein et mettrons en évidence les cibles futures et les agents présentement à l'étude. À l'heure actuelle, quatre différents CAM sont approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour une utilisation dans le cancer du sein (**Figure 1A**), et de nombreux autres agents novateurs sont à l'étude en monothérapie ou en association (**Figure 1B**)³⁻⁶.

A

Approuvés

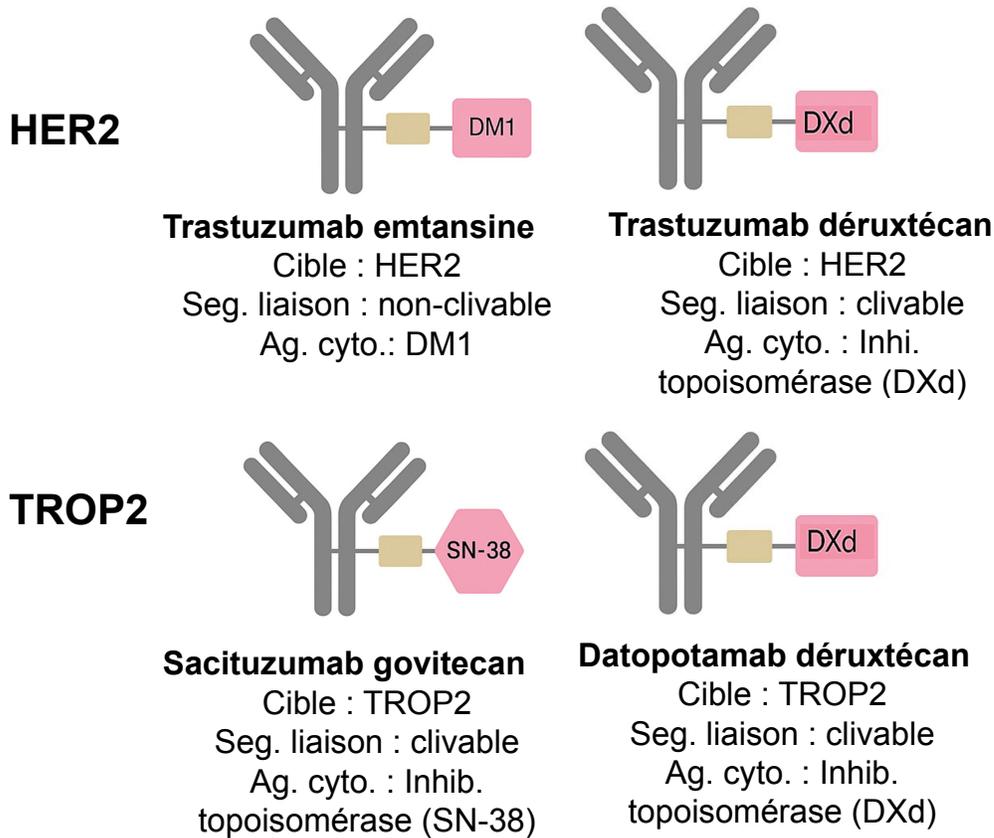


Figure 1A. CAM approuvés pour les patientes atteintes de cancer du sein; avec l'aimable autorisation de Jennifer Leigh, M.D. et Arif Ali Awan, M.D.

Abbréviations : Ag. cyto. : agent cytotoxique, CAM : conjugué anticorps-médicament, Inhib. : inhibiteur, Seg : segment de liaison.

CAM actuellement approuvés

Cancer du sein HER2-positif

Le CS HER2-positif (HER2+) est le premier sous-type qui a été ciblé par les CAM. L'ado-trastuzumab-emtansine (T-DM1) cible HER2 à l'aide d'un segment de liaison non clivable et d'un agent cytotoxique inhibiteur des microtubules. Il a d'abord été approuvé pour une utilisation chez les patientes atteintes d'une maladie métastatique ayant reçu au préalable un traitement par une taxane et par du trastuzumab (**Tableau 1**). Cette approbation s'appuie sur l'essai EMILIA comparant le T-DM1 au lapatinib + capécitabine (LC), qui

a montré une amélioration de la survie sans progression médiane (SSPm, 9,6 vs 6,4 mois, rapport de risques instantanés [RRI] : 0,65; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,55 à 0,77) et une survie globale médiane (SGm, 29,9 vs 25,9 mois, RRI : 0,75; IC à 95 % : 0,64 à 0,88)⁷. Les effets indésirables les plus fréquents dans cet essai étaient la thrombocytopénie, l'élévation des enzymes hépatiques, ainsi que de rares cas de dysfonctionnement cardiaque⁷. Le bénéfice de ce traitement a été confirmé par l'essai TH3RESA, qui a comparé le T-DM1 à une chimiothérapie choisie par le médecin (CTM) chez des patientes ayant déjà reçu un traitement par une taxane, du

B

À l'étude

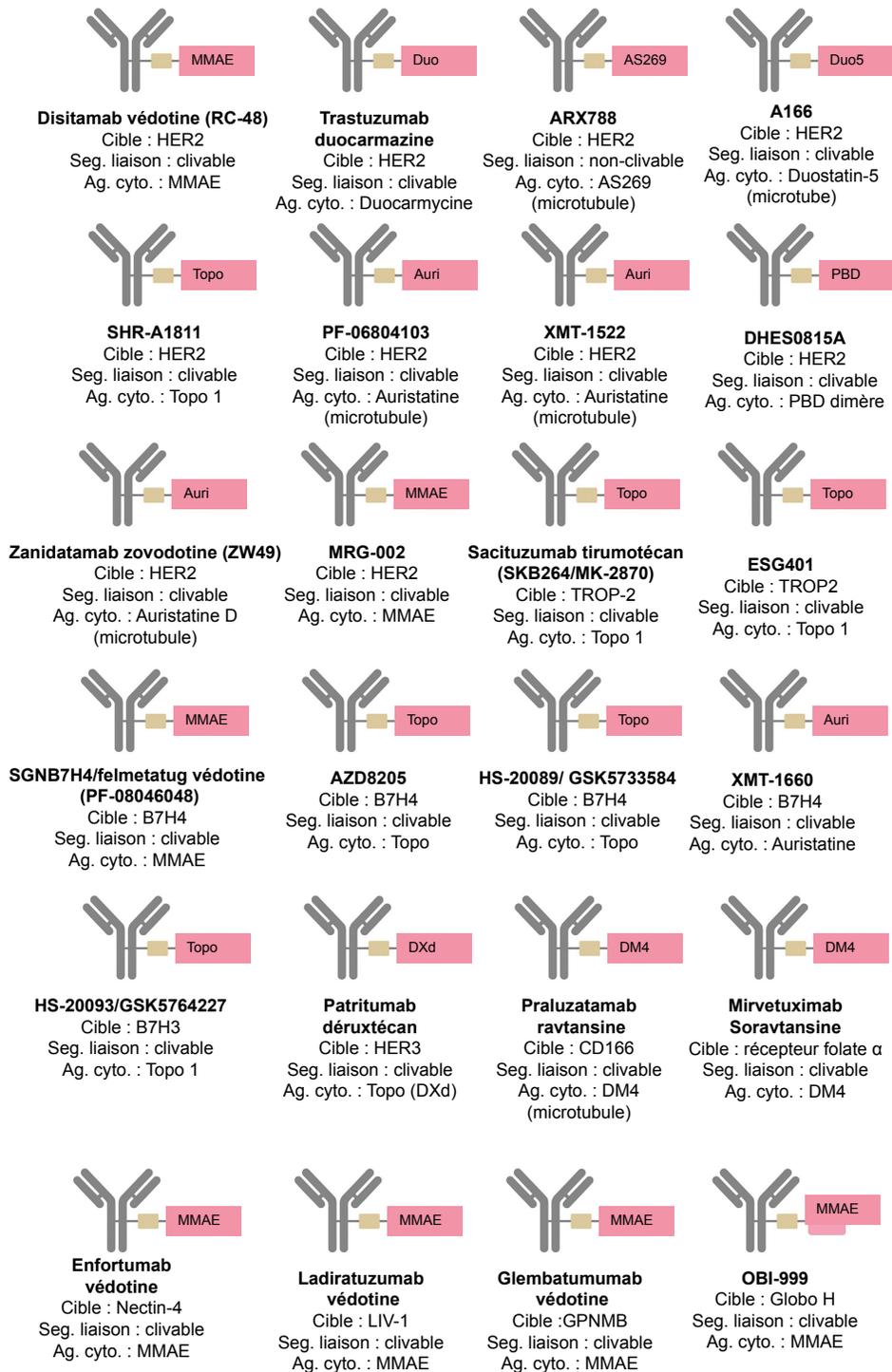


Figure 1B. CAM à l'étude pour les patientes atteintes de cancer du sein; avec l'aimable autorisation de Jennifer Leigh, M.D. et Arif Ali Awan, M.D.

Abbréviations : Ag. cyto. : agent cytotoxique, CAM : conjugué anticorps-médicament, Seg : segment de liaison.

Sous-type	CAM	Cible	Essai	Contexte	Comparateur	SSM ou SSP	Survie globale	TRO CAM expérimental (%)
HER2+	T-DM1	HER2	KATHERINE	CS précoce et maladie résiduelle	Trastuzumab	SSM à 7 ans : 79,8 % (T-DM1) vs 66,2 %	À 7 ans : 89,1 % T-DM1 vs 84,4 % trastuzumab	n.d.
			EMILIA	CS avancé, taxane et trastuzumab et taxane au préalable	Lapatinib + capécitabine	SSPm : 9,6 (T-DM1) vs 6,4 mois (RRI 0,65; IC à 95 % : 0,55 à 0,77)	SGm : 29,9 (T-DM1) vs 25,9 mois (RRI 0,75; IC à 95 % : 0,64 à 0,88)	43,6
	HER2	TH3RESA	CS avancé, taxane, trastuzumab et lapatinib au préalable	CT au choix du médecin	SSPm : 6,2 (T-DM1) vs 3,3 mois (RRI : 0,53; IC à 95 % : 0,42 à 0,66)	SGm : 22,7 (T-DM1) vs 15,8 mois (RRI : 0,68; IC à 95 % : 0,54 à 0,85)	31,0	
		DESTINY BREAST 01	CS avancé, TDM1 au préalable	n.d.	SSPm 19,4 mois	SGm 29,1 mois	62,0	
RH+	T-DXd	HER2	DESTINY BREAST 02	CS avancé, TDM1 au préalable	CT au choix du médecin	SSPm : 17,8 (T-DXd) vs 6,9 mois (RRI : 0,36; IC à 95 % : 0,28 à 0,45)	SGm : 39,2 (T-DXd) vs 26,5 mois (RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,50 à 0,86)	70,0
			DESTINY BREAST 03	CS avancé, taxane et trastuzumab au préalable	TDM1	SSPm : 29,0 (T-DXd) vs 7,2 mois (RRI : 0,30; IC à 95 % : 0,24 à 0,38)	SGm : 52,6 (T-DXd) vs 42,7 mois (RRI : 0,73; IC à 95 % : 0,56 à 0,94)	78,9
	T-DXd	HER2	DESTINY BREAST 04	CS avancé HER2-faible, 1 ou 2 lignes de CT antérieure	CT au choix du médecin	SSPm : 10,1 (T-DXd) vs 5,4 mois (RRI : 0,51; IC à 95 % : 0,4 à 0,64)*	SGm : 23,9 (T-DXd) vs 17,5 mois (RRI : 0,64; IC à 95 % : 0,48 à 0,86)*	52,6*
			DESTINY-BREAST 06	CS avancé RH+, HER2- faible avec progression sous HT mais sans CT	CT au choix du médecin	SSPm : 13,2 (T-DXd) vs 8,1 mois (RRI : 0,62; IC à 95 % : 0,52 à 0,75)	Données encore immatures	56,5
CSTN	SG	TROP-2	TROPICS-02	CS avancé RH+/HER2-, au moins 1 HT, taxane et inhibiteur CDK 4/6 antérieur, et 2 à 4 lignes de CT	CT au choix du médecin	SSPm 5,5 mois (SG) vs 4,0 mois (RRI 0,66; IC à 95 % : 0,53 à 0,83)	SGm 14,4 mois (SG) vs 11,2 mois (RRI 0,79; IC à 95 % : 0,65 à 0,96)	21
	Dato-DXd	TROP-2	TROPION-Breast01	CS avancé RH+/HER2-, HT antérieure, 1 à 2 lignes de CT	CT au choix du médecin	SSPm 6,9 mois (Dato-DXd) vs 4,9 mois (RRI 0,63; IC à 95 % : 0,52 à 0,76)	Données immatures, (RRI 0,84; IC à 95 % : 0,62 à 1,14)	36,4
	SG	TROP-2	ASCENT	CSTN avancé avec ≥ 2 lignes antérieures de traitement	CT au choix du médecin	SSPm 4,8 mois (SG) vs 1,7 mois (RRI 0,41; IC à 95 % : 0,33 à 0,63)	SGm 11,8 mois (SG) vs 6,9 mois (RRI 0,51; IC à 95 % : 0,33 à 0,52)	31,0
	T-DXd	HER2	DESTINY BREAST 04	CS avancé HER2-faible, 1 ou 2 lignes de CT antérieure	CT au choix du médecin	SSPm : 8,5 (T-DXd) vs 2,9 mois (RRI : 0,46; IC à 95 % : 0,24 à 0,89)**	SGm : 18,2 (T-DXd) vs 8,3 mois (RRI : 0,48; IC à 95 % : 0,24 à 0,95)**	50,0**

Tableau 1. Conjugués anticorps-médicaments actuellement approuvés pour une utilisation dans le cancer du sein; avec l'aimable autorisation de Jennifer Leigh, M.D. et Arif Ali Awan, M.D.

* groupe RH+ uniquement.
 ** groupe CSTN uniquement.

Abréviations : CAM : conjugué anticorps-médicament, CS : cancer du sein, CSTN : cancer du sein triple négatif; CT : chimiothérapie, Dato-DXd : datopotamab déruxtécane, HT : hormonothérapie, IC : intervalle de confiance, RRI : rapport des risques instantanés, RH+ : récepteurs hormonaux positifs, SG : sacituzumab govitecan, SGM : survie globale médiane, SSM : survie sans maladie, SSPm : survie sans progression médiane, T-DM1 : ado-trastuzumab-emtansine, T-DXd : trastuzumab déruxtécane, TRO : taux de réponse objective.

trastuzumab et du lapatinib^{8,9}. Enfin, le T-DM1 s'est révélé non inférieur au trastuzumab associé à une taxane en première intention dans l'essai MARIANNE. Toutefois, le schéma associant le pertuzumab, le trastuzumab et une taxane, étudié dans l'essai CLEOPATRA, reste le traitement standard dans ce contexte^{10,11}.

Le T-DM1 a également été ajouté dans le traitement à visée curative. L'essai KATHERINE a comparé l'utilisation adjuvante du T-DM1 à celle du trastuzumab chez des patientes présentant une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant¹². Le T-DM1 a démontré une amélioration de la survie sans maladie invasive (SSMI) de 13,7 % à 7 ans (80,8 % contre 67,1 %) et une amélioration de 4,7 % de la SG à 7 ans (89,1 % contre 84,4 %, **tableau 1**)¹². Sur la base de ces résultats positifs, l'utilisation du T-DM1 est devenue le standard de soins dans ce contexte. Le T-DM1 a également été étudié chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ de stade I et comparé à une taxane et du trastuzumab. Bien que le T-DM1 ait présenté une SSMI à 3 ans de 97,8 % (IC à 95 % : 96,3 à 99,3), il n'a pas été associé à moins d'effets toxiques cliniquement pertinents qu'une taxane + trastuzumab¹³.

Le deuxième CAM à avoir changé le paysage thérapeutique du cancer du sein HER2+ est le trastuzumab déruxtécane (T-DXd), qui cible HER2 à l'aide d'un segment de liaison clivable et de la topoisomérase I comme agent cytotoxique. L'essai DESTINY-BREAST 01 a démontré une activité du T-DXd chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique ayant déjà reçu du T-DM1, avec une SSPm de 19,4 mois et une SGM de 29,1 mois. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les nausées, les vomissements, la fatigue, la myélosuppression, l'alopécie et un risque de pneumonite mortelle de 2,2 %, qui est rapporté comme étant plus proche de 1 % dans des essais plus récents (**Tableau 1**)^{14,15}. Le T-DXd a depuis été comparé au T-DM1 dans l'essai de phase III DESTINY-BREAST 03 et a démontré, par rapport au T-DM1, une amélioration de la SSPm (29,0 vs 7,2 mois, RRI : 0,30; IC à 95 % : 0,24 à 0,38) et de la SGM (52,6 vs 42,7 mois, RRI : 0,73; IC à 95 % : 0,56 à 0,94). Il est désormais considéré comme l'option de deuxième ligne privilégiée (**Tableau 1**)⁴. De plus, le T-DXd a montré une activité intracrânienne remarquable, remettant en question le paradigme traditionnel selon lequel ces grosses molécules pourraient ne pas avoir d'activité intracrânienne significative. Dans l'essai DESTINY-BREAST 12, 60,7 % (IC à 95 % :

50,5 à 70,8 %) des patientes présentant des métastases cérébrales actives ont obtenu une réponse objective intracrânienne avec le T-DXd¹⁶. Plusieurs essais en cours explorent d'autres indications pour le T-DXd, notamment l'essai DESTINY-BREAST 09 qui explore l'utilisation en première ligne (NCT04784715) et l'essai DESTINY-BREAST 05 (NCT04622319) qui explore l'utilisation adjuvante chez les patientes présentant une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant par rapport au T-DM1.

Cancer du sein HER2-faible/ultra-faible

Le cancer du sein qui exprime un HER2-faible est défini par un score à l'immunohistochimie (IHC) de 1+ ou 2+, ou par une hybridation in situ (HIS) négative, et comprend à la fois les cancers à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et négatifs (RH-). Le T-DXd a été approuvé pour la première fois en 2022 par la FDA pour le traitement du cancer du sein exprimant un HER2-faible après progression sous chimiothérapie (CT) (**Tableau 1**)². Cette décision s'appuyait sur les résultats de l'essai DESTINY-BREAST 04, qui a démontré une amélioration de la SSPm et de la SGM par rapport à une CTM (éribuline, capécitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine)¹⁷. L'essai a exploré les résultats chez les patientes atteintes d'un cancer RH+ et d'un cancer du sein triple négatif (CSTN), en plus de la cohorte globale. Dans le groupe des patientes RH+ uniquement, la SSPm a été améliorée avec le T-DXd après la CTM, avec 10,1 mois par rapport à 5,4 mois (RRI : 0,51; IC à 95 % : 0,4 à 0,64, **tableau 2**). La SGM a aussi été améliorée avec le T-DXd (23,9 vs 17,5 mois, RRI : 0,64; IC à 95 % : 0,48 à 0,86). Dans le sous-groupe de patientes atteintes d'un CSTN, les deux résultats ont démontré une amélioration (SSPm 8,5 vs 2,9 mois, RRI : 0,46; IC à 95 % : 0,24 à 0,89, et SGM 18,2 vs 8,3 mois, RRI : 0,48; IC à 95 % : 0,24 à 0,95, **tableau 1**). L'utilisation du T-DXd chez les patientes RH+/HER2-faible et HER2-ultra-faible (définies comme présentant une légère coloration de la membrane HER2 dans ≤ 10 % des cellules, IHC > 0 et < 1+) qui ont progressé sous hormonothérapie (HT) et n'ont pas reçu de chimiothérapie dans un contexte métastatique a également été récemment approuvée sur la base d'une amélioration de la SSPm dans l'essai DESTINY-BREAST 06, montrant un bénéfice similaire de SSPm à celui de l'essai DESTINY-BREAST 04 (**Tableau 1**)¹⁸.

CSTN

Le sacituzumab govitecan (SG) est le premier CAM approuvé pour le traitement du CSTN métastatique (CSTNm). Cet agent cible TROP-2 et est constitué d'un segment de liaison clivable et de la topoisomérase 1 comme agent cytotoxique (**Tableau 1**). L'essai de phase III ASCENT a comparé le SG comparé à la CT standard (éribuline, capécitabine, vinorelbine ou gemcitabine) chez des patients ayant reçu ≥ 2 lignes de traitement⁶. Il a démontré une amélioration de la SSPm (4,8 vs 1,7 mois, RRI : 0,41; IC à 95 % : 0,33 à 0,63) et de la SGm (11,8 vs 6,9 mois, RRI : 0,51; IC à 95 % : 0,33 à 0,52). Les effets indésirables les plus fréquents étaient la neutropénie, la diarrhée, les nausées et l'alopécie. Des essais cliniques sont en cours pour étudier l'utilisation du SG et du datopotomab déruxtécan (Dato-DXd). Ce dernier cible aussi TROP-2 et possède un segment de liaison clivable et une charge cytotoxique topoisomérase I. Étudié en monothérapie en première intention (NCT05382299, NCT05374512) et en association avec le pembrolizumab ou le durvalumab chez les patients présentant un score positif combiné (SCP) ≥ 10 pour le ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1) (NCT05382286, NCT06103864). À l'heure actuelle, aucun CAM n'est approuvé à des fins curatives, bien que leur utilisation soit à l'étude dans le cadre d'essais de phase III en traitement néoadjuvant et chez des patientes présentant une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant (NCT06112379, NCT05629585, NCT05633654)¹⁹.

Cancer du sein RH+/HER2 négatif

Le SG et le Dato-DXd sont également utilisés dans le CS RH+/HER2 négatif (HER2-) métastatique (**Tableau 1**). Le SG est approuvé dans ce contexte par la FDA et par Santé Canada chez les patients qui ont progressé sous thérapie endocrinienne et ayant reçu au moins deux autres lignes de traitement²⁰. Le bénéfice dans ce contexte a été démontré dans l'essai TROPICS-02, qui a montré une amélioration statistiquement significative de la SSPm (5,5 vs 4,0 mois, RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,53 à 0,83) et de la SGm (14,4 vs 11,2 mois, RRI : 0,79; IC à 95 % : 0,65 à 0,96) par rapport à la CTM²⁰. L'utilisation du Dato-DXd après progression sous traitement endocrinien et chimiothérapie a été étudiée dans l'étude TROPION-Breast01. Cette dernière a comparé le Dato-DXd à la CTM et a démontré une amélioration de la SSPm pour le Dato-DXd (6,9 vs 4,9 mois, RRI : 0,63; IC à 95 % : 0,52 à 0,76).

Cependant, les données de survie globale sont encore immatures. Les effets indésirables fréquents ou pertinents de ce traitement sont la mucosite, les nausées et vomissements, la fatigue, l'alopécie et la toxicité oculaire. L'autorisation de mise sur le marché par la FDA pour une utilisation dans le cancer du sein métastatique RH+/HER2-, après progression sous thérapie endocrinienne et chimiothérapie, a été accordée début 2025. Ce traitement n'est toutefois pas encore approuvé par Santé Canada.

L'avenir des CAM dans le cancer du sein – nouveaux agents et nouvelles cibles

Récepteur 3 du facteur de croissance épidermique humain (HER3/ErbB3)

Le HER3, un récepteur de tyrosine kinase appartenant à la famille HER, est une cible prometteuse dans le cancer du sein. HER3 peut former des hétérodimères avec HER2 et le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et ainsi activer des voies de signalisation importantes, notamment les voies de signalisation PI3K/AKT et MAPK (protéine kinase activée par les agents mitogènes)^{21,22}. Le patritumab déruxtécan (HER3-DXd) est le premier CAM de sa catégorie ciblant HER3. Il est doté d'un segment de liaison clivable et de la topoisomérase I comme agent cytotoxique (DXd). L'activité du HER3-DXd dans le CS métastatique exprimant HER3 a été étudiée dans l'essai de phase I/II U31402-A-J101 chez des patientes ayant reçu au moins deux lignes de thérapie cytotoxique préalables. L'étude a démontré un taux de réponse objective (TRO) de 30,1 % chez les patientes RH+/HER2-, de 42,9 % chez les patientes HER2+ et de 22,6 % chez les patientes atteintes d'un CSTN (**Tableau 2**)²³. Les effets indésirables (EI) les plus fréquents étaient les nausées et les cytopénies. ICARUS-BREAST01 est un essai de phase II en cours qui explore l'utilisation du HER3-DXd dans le traitement du cancer avancé RH+/HER2- précédemment traité par un inhibiteur de CDK 4/6 et au moins une ligne de chimiothérapie. Le nouvel agent a montré un TRO de 53,5 % et une SSPm de 9,4 mois²⁴. Enfin, SOLT1 VALENTINE est une étude de phase II en cours, en néoadjuvant, qui explore l'utilisation de HER3-DXd +/- létrozole par rapport à la chimiothérapie standard dans le cancer du sein RH+/HER2- opérable avec un Ki67 ≥ 20 % ou un risque génomique élevé. Les résultats préliminaires

démontrent une activité avec un TRO de 70 % (HER3-DXd) vs 81,3 % (HER3-DXd + létrozole) vs 70,8 % (chimiothérapie) (**Tableau 2**)^{25,26}.

HER2

Plusieurs nouveaux agents ciblant le HER2 sont présentement à l'étude (**Tableau 2**). Le trastuzumab duocarmazine (T-Duo) cible HER2 et possède un segment de liaison clivable avec un agent alkylant de l'ADN comme agent cytotoxique. Il a été étudié dans l'essai de phase III TULIP chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ de stade avancé ayant reçu au moins deux traitements ciblant HER2, comparé à une CTM (**Tableau 2**)²⁷. La SSPm a été améliorée de 2,1 mois avec le T-Duo (7,0 vs 4,9 mois, RRI : 0,64; IC à 95 % : 0,49 à 0,84), bien qu'une toxicité oculaire cliniquement significative limite son utilisation.

L'ARX788 cible HER2. Il est doté d'un inhibiteur de la tubuline comme agent cytotoxique lié à l'AcM par un segment de liaison non clivable. Il a démontré une activité dans le cancer du sein HER2+ de stade avancé (**Tableau 2**). L'étude ACE-Breast 02 a évalué son utilisation chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ ayant déjà été traitées par du trastuzumab et une taxane. L'ARX788 a démontré une SSPm de 11,3 mois contre 8,3 mois pour les patientes traitées par lapatinib + capécitabine (RRI : 0,64; IC à 95 % : 0,49 à 0,82)²⁸. La SGM n'a pas encore été atteinte dans cette étude. Les événements indésirables liés au traitement (EILT) de grade 3 ou plus étaient similaires dans les deux groupes (41,4 % pour ARX788 et 40,0 % pour lapatinib + capécitabine). Plusieurs essais en cours explorent l'utilisation de l'ARX788 dans le traitement du cancer HER2-faible et chez les patientes présentant des métastases cérébrales.

Le disitamab védotine (RC48) cible le HER2 et comporte un segment de liaison clivable attaché à un inhibiteur des microtubules qui agit comme agent cytotoxique. Il a démontré son efficacité dans le traitement du cancer du sein métastatique (CSm) HER2+/HER2-faible prétraité. Un essai de phase I/II a démontré des taux de réponse objective (TRO) de 42,9 % (HER2+) et 33,3 % (HER2-faible), ainsi qu'une SSPm de 5,7 mois (HER2+) et 5,1 mois (HER2-faible)²⁹.

Trois autres CAM ciblant HER2 sont en cours de développement : le DP303c, le MRG002 et le SHR-A1811. Le DP303c est un CAM étudié et développé en Chine, et des études ont montré

un TRO de 51,5 % chez les patientes atteintes d'un CSm³⁰. Le MRG002 a démontré un TRO de 34,7 % dans le cancer du sein avancé HER2-faible qui a progressé avec les traitements standards³¹. Enfin, le SHR-A1811 est actuellement étudié dans le cadre d'un essai de phase II chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ prétraités, présentant des métastases cérébrales n'ayant jamais reçu de radiothérapie et ne nécessitant pas de traitement immédiat. Cette étude a montré un TRO intracrânien (TROic) de 84 % et un TRO de 76 %. Des EILT de grade 3 ou 4 sont survenus chez 76 % des patientes, principalement sous forme de cytopénies et de nausées³². L'efficacité du SHR-A1811 en traitement néoadjuvant pour le CS de stade II/III HER2+, avec un taux impressionnant de réponse pathologique complète (RCp) de 63,2 % en monothérapie³³. Le **tableau 2** présente un résumé des nouveaux CAM ciblant HER2.

TROP-2

Le dato-DXd a aussi été étudié dans le CSTN. L'essai de phase Ib/II BEGONIA, qui explore les options thérapeutiques de 1^{re} intention pour le CSTNm, comprend un bras durvalumab + dato-DXd et a révélé un TRO de 79 % avec une SSPm de 13,8 mois (**Tableau 2**)³⁴. Le sacituzumab tirumotécan (SKB264/MK-2870) cible TROP-2 et est composé d'un inhibiteur de la topoisomérase I comme agent cytotoxique lié à un segment de liaison clivable. Dans le CSTNm déjà traité, il a démontré un TRO de 42,4 % et une SGM de 16,8 mois dans un essai de phase II. Chez les patients présentant une expression élevée de TROP-2, le TRO était de 53,1 % et la SGM n'a pas été atteinte³⁵. Un essai de phase III explorant son utilisation en 3^e ligne ou plus est en cours, ainsi qu'une étude de phase II explorant son utilisation en 1^{re} ligne en association avec un AcM anti-PD-L1, et dans le cadre d'un traitement curatif chez les patients atteints d'un CSTN avec maladie résiduelle (NCT06393374). Enfin, l'ESG401 cible également TROP-2 et est constitué d'un inhibiteur de la topoisomérase I comme agent cytotoxique. Il est actuellement à l'étude dans le CS avancé pour tous les sous-types. Chez les patientes préalablement traitées, les TRO ont été de 34,5 %, 35,1 % et 0 % pour les sous-types RH+/HER2, CSTN et HER2+, respectivement³⁶. Dans le traitement de première ligne du CSTN, le TRO était de 78,6 % avec des signes d'activité au niveau du système nerveux central (SNC) (**Tableau 2**)³⁷.

Cible	Médicament	Agent cytotoxique	Sous-type	Phase	Devis	Taille (n)	Efficacité	Innocuité
CD166	Praluzatamab ravtansine	Maytansine	CS avancé RH+/HER2- et CSTN	Phase II	Praluzatamab ravtansine en monothérapie, cohorte A (RH+/HER2- et cohorte B (CSTN)	60 RH+/HER2- et 55 CSTN	<ul style="list-style-type: none"> TRO RH+/HER2- : 14,9 % et SSPm : 11,4 sem. TRO CSTN < 10 % 	<ul style="list-style-type: none"> Vision (42 %), nausées (35 %), fatigue (35 %), diarrhée (25 %), neuropathie périphérique (27 %), réactions liées à la perfusion (23 %)
HER3	Patritumab déruxtécan (HER3-DXd)	Déruxtécan	CS avancé exprimant HER-3	Phase I/II	Augmentation de la dose et expansion avec doses de 4,8 mg/kg et 6,4 mg/kg	182	<ul style="list-style-type: none"> RH+/HER2- : TRO 30,1 %, SSPm 7,4 mois HER2+ : TRO 42,9 %, SSPm 11,0 mois CSTN : TRO 22,6 %, SSPm 5,5 mois 	<ul style="list-style-type: none"> EIST de grade ≥ 3 chez 71,4 % des patients Les EIST les plus fréquents : nausée (79,7 %), thrombocytopénie (62,1 %), neutropénie (61,0 %)
HER3	Patritumab déruxtécan (HER3-DXd)	Déruxtécan	CS avancé RH+/HER2- ayant progressé sous inhibiteur de CDK 4/6 et 1 ligne de chimiothérapie	Phase II	Patientes ont reçu le HER3-DXd à 5,6 mg/kg toutes les 3 sem.	99	<ul style="list-style-type: none"> TRO 53,5 % SSPm 9,4 mois 	<ul style="list-style-type: none"> EI de grade ≥ 3 chez 55,6 % des patientes. El les plus fréquents : nausées (75 %) et diarrhée (53 %). 6 patientes ont développé un MPI.
HER2	ARX788	Amberstatine 269	CS RH+/HER2-opérable, Ki67 ≥ 20 % et/ou une génomique de haut risque	Phase II/III	Randomisation au HER3-DXd +/- létrozole ou CT standard	122	<ul style="list-style-type: none"> TRO 70,0 % (HER3-DXd) vs 81,3 % (HER3-DXd + létrozole) vs 70,8 % (CT) Taux RCP 4,0 % (HER3-DXd) vs 2,1 % (HER3-DXd) vs 4,2 % (CT) 	<ul style="list-style-type: none"> EIST de grade ≥ 3 : 18,0 % (HER3-DXd) vs 16,7 % (HER3-DXd + létrozole) vs 54,2 % (CT)
HER2	ARX788	Amberstatine 269	CS avancé HER2+, après le transtuzumab et une taxane	Phase II/III	Randomisation à l'ARX788 ou lapatinib + capécitabine	441	<ul style="list-style-type: none"> SSPm : 11,3 (ARX788) vs 8,25 mois 	<ul style="list-style-type: none"> EILT de grade ≥ 3 : 41,4 % Les plus fréquents : vision trouble, sécheresse oculaire, kératopathie, MPI

Cible	Médicament	Agent cytotoxique	Sous-type	Phase	Devis	Taille (n)	Efficacité	Innocuité
	Disitamab védotine	MMAE	CSm HER2+ et HER2- faible ayant reçu ≥ 1 ligne de CT et activation de la voie PAM	Phase II	Patients ont reçu le disitamab védotine à 2 mg/kg IV toutes les 2 semaines	62	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 42,9 % HER2+ et 33,3 % HER2- faible SSPm : 5,7 mois HER2+ et 5,1 mois HER2- faible 	<ul style="list-style-type: none"> EILT de grade ≥ 3 les plus fréquents : neutropénie (17,6 %), GGT élevés (13,2 %), asthénie (11,0 %), neuropathie périphérique (5,9 %) et neurotoxicité (0,7 %)
	DP303c	MMAE	Tumeurs solides de stade avancé et HER2+	Phase I	Augmentation de la dose et expansion du DP303c toutes les 3 semaines	94 (68 CS)	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 51,5 % pour patientes CS SSPm : 6,4 mois pour patientes CS 	<ul style="list-style-type: none"> EILT les plus fréquents : affection cornéenne (87,2 %), vision trouble (61,7 %), sécheresse oculaire (57,4 %), neuropathie périphérique (46,8 %), hypertriglycéridémie (44,7 %).
	MRG002	MMAE	CS avancé HER2- faible	Phase II	Patientes ont reçu le MRG002 à 2,6 mg/kg toutes les 3 semaines	56	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 34,7 % 	<ul style="list-style-type: none"> EILT les plus fréquents : neutropénie (53,6 %), leucopénie (48,2 %), augmentation de l'AST (46,4 %), alopecie et augmentation de l'ALT (39,3 %).
	SHR-A1811	Inhibiteur de la topoisomérase	CSm HER2+ avec métastases cérébrales	Phase II	Patientes ont reçu le SHR-A1811 en monothérapie ou en association avec le pyrotinib (bras 2) ou le bevacizumab (bras 3)	25	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 76 % TRO intracrânien : 84 % 	<ul style="list-style-type: none"> EILT de grade ≥ 3 chez 76 % des patientes. Les plus fréquents : neutropénie (64 %), leucopénie (48 %), thrombocytopénie (28 %), anémie (28 %), nausées (8 %)
			CS de stades II-III HER2+	Phase II	Randomisation néoadjuvante au SHR-A1811, SHR-A1811 + pyrotinib ou au nab-paclitaxel + carboplatine + trastuzumab + pertuzumab (PCbHP)	265	<ul style="list-style-type: none"> RCp : 63,2 % en monothérapie, 62,5 % pour le SHR-A1811 + pyrotinib et 64,4 % pour le PCbHP 	<ul style="list-style-type: none"> Les EILT de grade ≥ 3 étaient : 44,8 % en monothérapie, 71,6 % avec le SHR-A1811 + pyrotinib et 38,8 % avec le PCbHP

Cible	Médicament	Agent cytotoxique	Sous-type	Phase	Devis	Taille (n)	Efficacité	Innocuité
Nectine-4	Trastuzumab duocarmazine (T-Duo)	Duocarmycine	CS avancé HER2+	Phase III	Randomisation au T-Duo toutes les 3 semaines ou CT au choix du médecin	437	<ul style="list-style-type: none"> SSPm : 7,0 (T- Duo) vs 4,9 mois (RRI : 0,64; IC à 95 % : 0,49 à 0,84) SGm : 20,4 (T- Duo) vs 16,3 mois (RRI : 0,83; IC à 95 % : 0,62 à 1,09) TRO : 27,8 % (T- Duo) vs 29,5 % 	<ul style="list-style-type: none"> EILT de grade ≥ 3 : 52,8 % El les plus fréquents : conjonctivite, kératite, fatigue, sécheresse oculaire, nausées, alopecie, diarrhée, asthénie, perte d'appétit
	Enfortumab védotine	MMAE	CSTN avancé et CS RH+/HER2-	Phase II	Patients ont reçu l'EV à 1,25 mg/kg les jours 1,8 et 15 d'un cycle de 28 jours	87 (42 CSTN, 45 RH+/HER2-)	<ul style="list-style-type: none"> TRO CSTN : 19,0 % TRO RH+/HER2- : 15,6 % 	<ul style="list-style-type: none"> - EILT d'intérêt : réactions cutanées, neuropathie périphérique et hyperglycémie
TROP-2	Datopotamab déruxtécane	Déruxtécane	CSTN avec métastases cérébrales actives	Phase II	Patientes ont reçu le dato-DXd à 6,0 mg/kg toutes les 3 sem.	8	<ul style="list-style-type: none"> TRO intracrânien : 37,5 % 	<ul style="list-style-type: none"> Principale toxicité : fatigue
	Datopotamab déruxtécane	Déruxtécane	CSTN avancé admissible à un traitement de 1re intention	Phase I/II	Patientes ont reçu le dato-DXd + durvalumab	62	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 79 % SSPm : 13,8 mois 	<ul style="list-style-type: none"> El les plus fréquents : nausées (65 %) et stomatite (65 %). El de grade 3 ou 4 chez 57 %. Taux de MPI de 5 %.
	ESG401	SN-38	1re intention du CSTN avancé	Phase IB	Patients ont reçu l'ESG401 à 16 mg/kg IV les jours 1,8 et 15 d'un cycle de 28 jours	23	<ul style="list-style-type: none"> TRO 78,6 % Taux de contrôle de la maladie intracrânienne : 73 % 	<ul style="list-style-type: none"> EILT les plus fréquents : leucopénie (65,2 %), neutropénie (69,6 %), anémie (43,5 %), fatigue (21,7 %), nausées (43,5 %) et vomissements (34,8 %)
	ESG401	SN-38	CSm	Phase IA/IB	Augmentation de la dose et expansion du ESG401	141 (74 CSTN, 65 RH+/HER2-, HER2+)	<ul style="list-style-type: none"> TRO RH+/HER2- : 34,5 % TRO CSTN : 1re ligne : 85,0 %, ligne ultérieure : 35,1 % TRO HER2+ : 0 % SSPm RH+/HER2- : 7,6 mois SSPm CSTN : 3,9 mois patients lignes ultérieures SSPm HER2+ : 3,8 mois 	<ul style="list-style-type: none"> EILT de grade ≥ 3 les plus fréquents : neutropénie et leucopénie. Aucun nouveau signe mettant en cause l'innocuité

Cible	Médicament	Agent cytotoxique	Sous-type	Phase	Devis	Taille (n)	Efficacité	Innocuité
B7-H4	Sacituzumab tirumotécan (SKB264, MK-2870)	Dérivé du bélotécan	CSTN avancé, avec ≥ 2 lignes de thérapie antérieure	Phase III	Randomisation au SKB264 ou CT au choix du médecin	263	<ul style="list-style-type: none"> SSPm par ECII : 5,7 (SKB264) vs 2,3 mois (RRI : 0,31; IC à 95 % : 0,22 à 0,45) SGm : NA pour le SKB264 vs 9,4 mois (RRI : 0,53; IC à 95 % : 0,36 à 0,78) TRO par ECII : 43,8 % (SKB264) vs 12,8 % 	<ul style="list-style-type: none"> EILT les plus fréquents avec le SKB264 : neutropénie (32,3 %), anémie (27,7 %) et leucopénie (25,4 %)
	SGNB7H4	MMAE	Csm ayant reçu ≥ 1 traitement cytotoxique antérieur, incluant une taxane	Phase I	Augmentation de la dose	25 patients avec un CS	<ul style="list-style-type: none"> TRO 28 % (7/25) 	<ul style="list-style-type: none"> EILT de grade ≥ 3 les plus fréquents : neutropénie (17 %) et fatigue (4,9 %). Aucune neuropathie sensorielle de grade 3
	HS-20089/ GSK5733584	Inhibiteur de la topoisomérase	Csm ayant reçu ≥ 1 traitement cytotoxique antérieur	Phase I	Augmentation de la dose	28 patients avec CSTN	<ul style="list-style-type: none"> TRO 28,6 % chez 28 patientes 	<ul style="list-style-type: none"> EILT de grade ≥ 3 les plus fréquents : baisse des GB (36 %), anémie (24 %), nausées/vomissements (< 5)

Tableau 2. Nouvelles cibles des CAM à l'étude dans le cancer du sein; avec l'aimable autorisation de Jennifer Leigh, M.D. et Arif Ali Awan, M.D.

Abréviations : CAM : conjugué anticorps-médicament; CS : cancer du sein; CSM : cancer du sein métastatique; CSTN : cancer du sein triple négatif; CT : chimiothérapie; Dato-Dxd : datopotamab dérxitécan; ECII : examen central indépendant à l'insu; EI : effets indésirables; EILT : effets indésirables liés au traitement; EIST : effets indésirables survenus sous traitement; EV : enfortumab védotine; GB : globe blanc; GGT : gamma-glutamyl transférase; HT : hormonothérapie; IC : intervalle de confiance; IV : intraveineux; MPI : Maladie pulmonaire interstitielle; n.d. : non disponible; NA : non atteinte; PAM : phosphoinositide 3 kinase (PI3K)/Akt/mTOR (mammalian target of rapamycin - cible mammalienne de la rapamycine; RCp : réponse pathologique complète; RH+ : récepteurs hormonaux positifs; SGm : survie globale médiane; SSPm : survie sans progression médiane.

Nectine-4

Une amplification du gène de la nectine-4 a été observée dans le cancer du sein. Les nectines sont des médiateurs importants de l'adhésion cellulaire³⁸. L'enfortumab védotine (EV) cible la nectine-4 à l'aide d'un AcM lié à un inhibiteur des microtubules par un agent de liaison clivable. Son utilisation est actuellement à l'étude dans l'essai de phase II EV-202, qui comprend deux cohortes spécifiques au cancer du sein (RH+/HER2- et CSTN) ayant déjà reçu une taxane ou une anthracycline³⁹. Les résultats préliminaires démontrent une activité, avec un TRO de 19,0 % chez les patientes atteintes d'un CSTN et de 15,6 % chez celles atteintes d'un CS RH+/HER2-. Les toxicités sont conformes à celles précédemment observées avec l'EV et comprennent des éruptions cutanées, de la neuropathie périphérique et de l'hyperglycémie.

B7-H4

Le B7-H4 est un ligand du point de contrôle immunitaire surexprimé dans le cancer du sein et exprimé faiblement dans les tissus normaux. Le SGNB7H4/felismetatug védotine (PF-08046048) cible le B7-H4 et est composé d'un agent cytotoxique inhibiteur des microtubules⁴⁰. Le TRO chez les patientes atteintes d'un cancer du sein était de 28 % (7/25), les effets indésirables les plus fréquents étant la fatigue, les nausées et la neuropathie. Le HS-20089/GSK5733584 cible également B7-H4 mais comporte un agent cytotoxique inhibiteur de la topoisomérase I. Il a démontré un TRO de 28,6 % chez 28 patientes atteintes d'un CSTN, les effets indésirables les plus fréquents étaient la myélosuppression et les nausées⁴¹. D'autres CAM ciblant B7-H4, tels que l'AZD8205 et le XMT-1660, ainsi qu'un CAM ciblant B7-H3, un autre point de contrôle de la même famille (HS-20093/GSK5764227), sont actuellement évalués dans le cadre d'essais de phase I.

CD166

Le CD166 est une glycoprotéine transmembranaire de type 1 impliquée dans l'adhésion et la migration cellulaires, présente dans les tissus sains et tumoraux⁴². Le praluzatamab ravtansine (CX-2009) est une forme spécialisée de conjugué anticorps-médicament (en anglais, *Probody Drug Conjugate*) ciblant le CD166 qui utilise un agent de liaison clivable pour relier une charge cytotoxique inhibitrice des microtubules, dans laquelle le site de liaison à l'antigène est masqué, réduisant ainsi la liaison aux tissus sains⁴³. Un essai de phase II en cours évalue son utilisation dans le traitement des cancers avancés RH+/HER2 et CSTN préalablement traités. Il a démontré un TRO de 14,9 % dans la cohorte RH+/HER2- avec une SSPm de 11,4 mois, et un TRO < 10 % pour les CSTN (**Tableau 2**)⁴⁴. Les effets indésirables les plus fréquents comprenaient une vision trouble, des nausées, de la fatigue, de la diarrhée, une neuropathie périphérique et des réactions liées à la perfusion.

Conclusions

Les CAM ont radicalement changé le paysage thérapeutique du cancer du sein et ont permis d'obtenir des résultats cliniques significatifs. Les quatre CAM actuellement approuvés sont utilisés dans le cadre de la maladie métastatique, et le T-DM1 est également approuvé pour une utilisation à visée curative. Plusieurs nouveaux agents, qui ciblent HER2 et TROP-2, sont en cours de développement, et de nouvelles cibles sont prometteuses, notamment HER3, nectine-4, B7-H4 et CD166. On prévoit que l'indication et l'utilisation des CAM dans le cancer du sein continueront de se développer dans les contextes métastatiques et curatifs, en monothérapie ou en association, avec un besoin croissant de recommandations fondées sur des données probantes concernant la séquence optimale des CAM, les associations judicieuses, la gestion des toxicités et les implications financières pour les systèmes de santé.

Auteur correspondant

Arif Ali Awan, M.D.

Courriel : aawan@ohri.ca

Divulgations des liens financiers

JL : Aucune déclarée.

AA : Comité aviseur/Consultant : AstraZeneca, Eli Lilly, Exact Sciences, Exactis, Gilead, Knight Therapeutics, Novartis, Pfizer, Roche; **Bureau des conférenciers/Honoraires :** Apotex/Apobiologix, AstraZeneca, Eli Lilly, OncologyEducation, Roche; **Soutien à la recherche :** Astellas, AstraZeneca, Canexia Health, Exactis, Gilead, Intensity Therapeutics, Roche, Seagen, Sermonix.

Remerciements : Mme Risa Shorr pour avoir généré la syntaxe et les fichiers pour la revue de la littérature.

Références

1. Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, Lambert JM, Beck A. Antibody–drug conjugates come of age in oncology. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22(8):641–61.
2. Monteiro M, Nunes N, Junior A, Fêde A, Bretas G, Souza C, et al. Antibody–drug conjugates in breast cancer: a comprehensive review of how to selectively deliver payloads. *Breast Cancer Targets Ther.* 2024; 16:51–70.
3. Bardia A, Jhaveri K, Im SA, Pernas S, De Laurentiis M, Wang S, et al. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor–positive human epidermal growth factor receptor 2–negative breast cancer: primary results from TROPION-Breast01. *J Clin Oncol.* 2025;43(3):285–96.
4. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, Iwata H, Curigliano G, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat Med.* 2024;30(8):2208–15.
5. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783–91.
6. Bardia A, Rugo HS, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Final results from the randomized Phase III ASCENT clinical trial in metastatic triple-negative breast cancer and association of outcomes by human epidermal growth factor receptor 2 and trophoblast cell surface antigen 2 expression. *J Clin Oncol.* 2024;42(15):1738–44.
7. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732–42.
8. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, 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. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689–99.
9. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):743–54.
10. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im Y, Conte P, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2–positive advanced breast cancer: Final results from MARIANNE. *Cancer.* 2019;125(22):3974–84.
11. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519–30.
12. Geyer CE, Untch M, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2025;392(3):249–57.
13. Tolaney SM, Tayob N, Dang C, Yardley DA, Isakoff SJ, Valero V, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT): A randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2375–85.
14. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610–21.

15. Saura C, Modi S, Krop I, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol.* 2024;35(3):302-7.
16. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al. Publisher Correction: Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med.* 2024;30(12):3780.
17. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
18. Bardia A, Hu X, Dent R, Yonemori K, Barrios CH, O'Shaughnessy JA, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(22):2110-22.
19. Spring LM, Tolaney SM, Fell G, Bossuyt V, Abelman RO, Wu B, et al. Response-guided neoadjuvant sacituzumab govitecan for localized triple-negative breast cancer: results from the NeoSTAR trial. *Ann Oncol.* 2024;35(3):293-301.
20. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPICS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10411):1423-33.
21. Uliano J, Corvaja C, Curigliano G, Tarantino P. Targeting HER3 for cancer treatment: a new horizon for an old target. *ESMO Open.* 2023;8(1):100790.
22. Suenaga A, Takada N, Hatakeyama M, Ichikawa M, Yu X, Tomii K, et al. Novel mechanism of interaction of p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase and ErbB3 receptor-derived phosphotyrosyl peptides. *J Biol Chem.* 2005;280(2):1321-6.
23. Krop IE, Masuda N, Mukohara T, Takahashi S, Nakayama T, Inoue K, et al. Patritumab deruxtecan (HER3-DXd), a human epidermal growth factor receptor 3-directed antibody-drug conjugate, in patients with previously treated human epidermal growth factor receptor 3-expressing metastatic breast cancer: a multicenter, Phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(36):5550-60.
24. Pistilli B, Pierotti L, Lacroix-Triki M, Vicier C, Frenel JS, D'Hondt V, et al. 3400 Efficacy, safety and biomarker analysis of ICARUS-BREAST01: A phase II study of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol.* 2024;35:S357.
25. Oliveira M, Pascual T, Villacampa G, Munoz M, Martorell AP, Lopez MEP, et al. 155TiP A randomised phase II trial of neoadjuvant multi-agent chemotherapy (CHT) OR patritumab deruxtecan (HER3-DXd; U3-1402) +/- endocrine therapy (ET) for high-risk hormone receptor-positive (HR+/HER2-) early breast cancer (EBC): SOLTI-2103 VALENTINE trial. *ESMO Open.* 2023;8(1):101494.
26. Oliveira M. LB1-06: Primary results of SOLTI VALENTINE: neoadjuvant randomized phase II trial of HER3-DXd alone or in combination with letrozole for high-risk hormone receptor positive (HR+)/HER2-negative (neg) early breast cancer (EBC). In 2024.
27. Turner N, Saura C, Aftimos P, Van Den Tweel E, Oesterholt M, Koper N, et al. Trastuzumab duocarmazine in pretreated human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic breast cancer: an open-label, randomized, Phase III trial (TULIP). *J Clin Oncol.* 2025;43(5):513-23.
28. Hu X, Wang L, Zhang J, Zhang Q, Ouyang Q, Wang X, et al. ACE-Breast-02: A pivotal phase II/III trial of ARX788, a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate (ADC), versus lapatinib plus capecitabine for HER2+ advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl):1020-1020.
29. Wang J, Liu Y, Zhang Q, Li W, Feng J, Wang X, et al. Disitamab vedotin, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with HER2-overexpression and HER2-low advanced breast cancer: a phase I/Ib study. *Cancer Commun.* 2024;44(7):833-51.
30. Zhang J, Du Y, Meng Y, Liu X, Mu Y, Liu Y, et al. First-in-human study of DP303c, a HER2-targeted antibody-drug conjugate in patients with HER2 positive solid tumors. *Npj Precis Oncol.* 2024;8(1):200.
31. Jiang Z, Sun T, Wang X, Liu Q, Yan M, Tong Z, et al. A multiple center, open-label, single-arm, phase II clinical trial of MRG002, an HER2-targeted antibody-drug conjugate, in patients with HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):1102-1102.
32. Yan M, Lv H, Niu L, Zhang M, Liu Z, Sun H, et al. Efficacy and safety of HER2-ADC SHR-A1811 in HER2-positive breast cancer with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl).
33. Li JJ, Wang ZH, Chen L, Zhang WJ, Ma LXX, Wu J, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant SHR-A1811 with or without pyrotinib in women with locally advanced or early HER2-positive breast cancer: a randomized, open-label, phase 2 trial. *Ann Oncol.* 2025;S0923753425000821.

34. Schmid P, Wysocki PJ, Ma CX, Park YH, Fernandes R, Lord S, et al. 379MO Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) + durvalumab (D) as first-line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (a/mTNBC): Updated results from BEGONIA, a phase Ib/II study. *Ann Oncol.* 2023;34:S337.
35. Xu B, Yin Y, Fan Y, Ouyang Q, Song L, Wang X, et al. Sacituzumab tirumotecan (SKB264/MK-2870) in patients (pts) with previously treated locally recurrent or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results from the phase III OptiTROP-Breast01 study. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl):104-104.
36. Ma F, Qiu F, Tong Z, Wang J, Shi Y, Zhang Y, et al. 349MO Results from a phase Ia/Ib Study of ESG401, a novel Trop2 antibody-drug conjugate, in patients with different subtypes of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2024;35:S361-2.
37. Ma F, Qiu F, Tong Z, Shi Y, Yu G, Wu X, et al. ESG401, a trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP2) antibody drug conjugate (ADC), for the treatment of first-line metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol.* 2024 Jun 1;42(16_suppl):e13132-e13132.
38. Wang Y, Li G, Wang H, Qi Q, Wang X, Lu H. Targeted therapeutic strategies for Nectin-4 in breast cancer: Recent advances and future prospects. *The Breast.* 2025;79:103838.
39. Giordano A, Awan AAA, Yang Bruce J, Rugo HS, Diamond JR, Novik Y, et al. Enfortumab vedotin (EV) in triple-negative breast cancer (TNBC) and HR+/HER2- breast cancer (BC) cohorts of EV-202. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl):1005-1005.
40. Perez CA, Henry JT, Lakhani N, Call JA, Hamilton EP, Colon-Otero G, et al. 660MO First-in-human study of SGN-B7H4V, a B7-H4-directed vedotin ADC, in patients with advanced solid tumors: Preliminary results of a phase I study (SGNB7H4V-001). *Ann Oncol.* 2023;34:S464-5.
41. Wu J, Zhang J, Li H, Wang X, Zhang QY, Shi Y, et al. 381O First-in-human/phase I trial of HS-20089, a B7-H4 ADC, in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2023;34:S336.
42. Ferragut F, Vachetta VS, Troncoso MF, Rabinovich GA, Elola MT. ALCAM/CD166: A pleiotropic mediator of cell adhesion, stemness and cancer progression. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;61:27-37.
43. Boni V, Fidler MJ, Arkenau HT, Spira A, Meric-Bernstam F, Uboha N, et al. Praluzatamab ravtansine, a CD166-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced solid tumors: an open-label phase I/II trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(10):2020-9.
44. Miller K, Tolaney S, Emens LA, Kim SB, Hamilton E, Saura C, et al. Abstract P4-01-15: Preliminary results from a phase 2 study of praluzatamab ravtansine (CX-2009) in patients with advanced breast cancer (ABC). *Cancer Res.* 2023;83(5_Supplement):P4-01-15-P4-01-15.