

Specifika léčby HER2 pozitivního karcinomu prsu u mladých patientek

Miloš Holánek

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

HER2 pozitivní nádory jsou agresivním podtypem karcinomu prsu a vyžadují komplexní onkologickou léčbu. U patientek s časným onemocněním se snažíme o dosažení dlouhodobé remise onemocnění, u patientek s metastatickým onemocněním je cílem léčby dosažení dlouhodobé kontroly onemocnění, prodloužení celkového přežití pacientky a ovlivnění symptomů onemocnění s cílem zlepšení kvality života.

Léčba mladých patientek s karcinomem prsu je v mnoha ohledech specifická. U této podskupiny patientek jsou častěji diagnostikovány agresivní podtypy, pokročilejší onemocnění, nádory vyššího gradu s nižší expresí steroidních receptorů. Více zastoupeny jsou hereditárně podmíněné karcinomy, diskutována je problematika zachování fertility, samostatnou kapitolou je léčba patientek gravidních a patientek v laktaci. V rámci chirurgických výkonů je řešena otázka rekonstrukčních výkonů. Co se systémové léčby týče, mladé patientky jsou vzhledem k odlišnému zastoupení jednotlivých podtypů karcinomu prsu a pokročilejším stádiím onemocnění více léčeny neoadjuvantní terapií, častěji volíme intenzifikaci léčby, např. v podobě dose-dense režimů. V rámci adjuvantní hormonální léčby je u mladých patientek v indikovaných případech volena hormonální léčba v kombinaci s ovariální supresí.

Léčba mladých patientek s HER2 pozitivním onemocněním vychází ve většině případů ze stejných doporučení jako léčba ostatních patientek s karcinomem prsu. V klinické praxi se však vyskytují určitá specifika, která budou diskutována v rámci tohoto článku. Zásadní je indikace jednotlivých diagnostických a léčebných postupů v rámci multidisciplinárního týmu, jedině tak lze dosáhnout nejlepších výsledků.

Klíčová slova: karcinom prsu, HER2 receptor, anti-HER2 terapie, mladé patientky, neoadjuvantní terapie, adjuvantní terapie, metastatické onemocnění, trastuzumab.

Treatment issues of HER2 positive breast cancer in adult young patients

HER2-positive cancer is an aggressive subtype of breast tumors and requires complex oncological treatment. In patients with early-stage disease, the goal is to achieve long-term remission of the disease, while in patients with metastatic disease, the goal of treatment is to achieve long-term disease control, prolong overall survival and influence disease symptoms to improve quality of life. The treatment of adult young breast cancer patients is specific in many ways. This subset of patients is more likely to be diagnosed with aggressive subtypes, more advanced diseases, and higher-grade tumors with lower steroid receptor expression. Hereditary carcinomas are more represented, the issue of fertility preservation is discussed, and the treatment of pregnant and lactating patients is a separate chapter. In the context of surgical procedures, the issue of reconstructive procedures is addressed. As far as systemic treatment is concerned, adult young patients are more often treated with neoadjuvant therapy due to the different representation of individual subtypes of breast cancer and more advanced stages of the disease; more often we choose intensification of treatment, e.g. in the form of dose-dense regimens. In the context of adjuvant hormonal therapy, hormone therapy combined with ovarian suppression is chosen in young patients when indicated. The treatment of young patients with HER2-positive disease is in most cases based on the same guidelines as for other breast cancer patients. However, some specificities in clinical practice will be discussed in the context of this article. The indication of the different diagnostic and therapeutic procedures within a multidisciplinary team is essential, as this is the only way to achieve the best results.

Key words: breast cancer, HER2 receptor, anti-HER2 therapy, adult young patients, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, metastatic disease, trastuzumab.

MUDr. Miloš Holánek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

holanek@mou.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):150-156

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2023

INZERCE

Úvod

HER2 pozitivní karcinom prsu je charakterizován overexpresí HER2 receptoru (human epidermal growth factor receptor 2) na povrchu nádorových buněk karcinomu prsu, která je podmíněna amplifikací *HER2* genu na 17. chromozomu (17q12). Mezi ostatními podtypy (luminální A, luminální B HER2 negativní, triple negativní) zaujímá přibližně 15 %. Charakteristický je svou agresivitou spojenou s tendencí k časně diseminaci onemocnění i v případě malých tumorů, nižší expresí steroidních receptorů, vysokou proliferací, vyšší pravděpodobností k metastazování do centrálního nervového systému (CNS) a viscerálních orgánů a dle některých prací nižší odpovědí na hormonální terapii, protože HER2 overexprese je jedním z potencionálních mechanismů hormonální rezistence. Po aktivaci HER2 receptoru, ke které dochází dimerizací, a to jak za vzniku homodimerů, tak i heterodimerů s jinými receptory, dojde cestou intracelulárních signálních drah (PI3K-AKT-mTOR, RAS-RAF-MEK-MAPK atd.) ke stimulaci buněčného cyklu, proliferace a inhibici apoptózy, což vede k růstu nádorového onemocnění. Jedním z dalších možných způsobů aktivace HER2 receptoru je odštěpení jeho extracelulární části s aktivací části intracelulární. Dostupné anti-HER2 preparáty cíleně blokují jak extracelulární části HER2 receptoru (monoklonální protilátky), tak i intracelulární tyrozinkinázové domény pomocí tyrozinkinázových inhibitorů (TKI). Díky moderní anti-HER2 terapii bylo dosaženo značného zlepšení léčebných výsledků, pacientky s HER2 pozitivním karcinomem mají v současné době prognózu stejnou, ne-li lepší než pacientky s karcinomem HER2 negativními. Cílená anti-HER2 léčba je v současné době standardní součástí jak neoadjuvantní a adjuvantní terapie, tak i léčby metastatického karcinomu prsu.

Epidemiologie karcinomu prsu u mladých pacientek

Karcinom prsu je nejčastějším nádorovým onemocněním žen s neustále rostoucí incidencí, přičemž mortalita v posledních letech stagnuje či jeví mírně klesající trend. Důvodem stagnující mortality při rostoucí incidenci karcinomu prsu je fungující screening se zachytem časných stadií onemocnění

a neustále se zlepšující možnosti diagnostiky a léčby karcinomu prsu. Ve skupině pacientek do 44 let je patrný poměrně strmý nárůst incidence od roku 2000, v roce 2021 byla incidence 30,71/100 000 a mortalita 3,68/100 000 (1), jak je zobrazeno na Obr. 1.

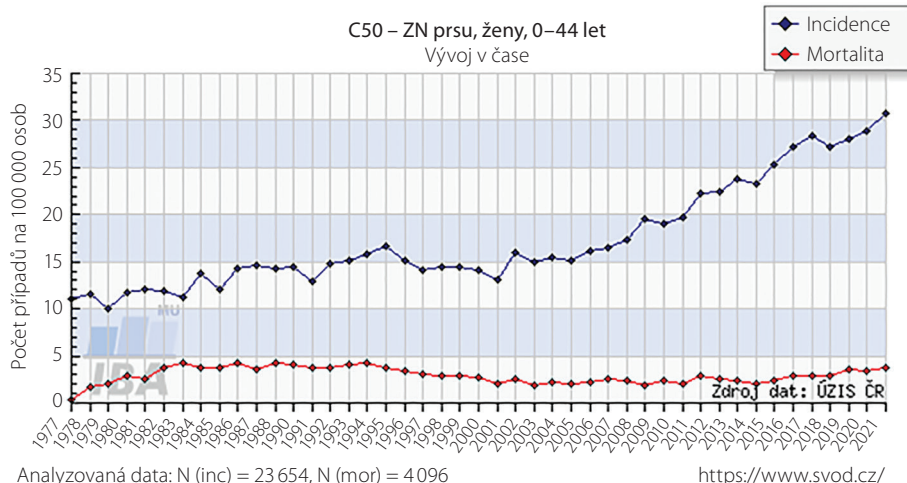
Vzhledem k tomu, že je pravidelné screeningové vyšetření prováděno od 45 let věku, je většina nově diagnostikovaných karcinomů mladých pacientek zjištěna v klinicky symptomatickém stadiu (hmatný nález v prsu nebo axile, kožní změny, palpační citlivost, mastodynie atd.). Pacientky mladší 45 let mají závažnější prognózu než pacientky starší (2), častěji jsou u nich diagnostikovány karcinomy pokročilejšího stadia, karcinomy HER2 pozitivní a triple-negativní (3). Karcinomy prsu u mladých pacientek jsou také charakteristické menší expresí steroidních receptorů a bývají ve většině případů vysokého gradu. Pacientkám do 45 let by mělo být nabídnuto provedení genetického testování k vyloučení nebo potvrzení hereditárního karcinomu prsu. Přibližně 40 % pacientek s triple-negativním karcinomem, které jsou mladší 40 let, jsou nosičky *BRCA1/2* mutace (4). HER2 pozitivní karcinom je asociován s *BRCA* mutací méně častěji než triple-negativní karcinom, pokud je mutace přítomna, tak se většinou jedná o *BRCA2* mutaci.

Specifika léčby karcinomem prsu u mladých pacientek

Léčba mladých pacientek s karcinomem prsu by měla být soustředěna do onkologických center, kde je možné nabídnout veškeré modality moderní onkologické léčby.

Diagnostický a léčebný postup by měl být u každé pacientky diskutován v rámci multiborové komise. Před zahájením onkologické léčby je nutné s pacientkou probrat možnosti zachování fertility. Ovariální selhání je jedním z možných důsledků protinádorové terapie. Jednou z možností zachování fertility je kryoprezervace oocytů, která je provedena před zahájením léčby, pokud je to vzhledem k rozsahu onemocnění a jeho agresivitě možné. Další metodou je ochrana ovariální funkce pomocí LH-RH analog, která jsou podávána v průběhu neoadjuvantní a/nebo adjuvantní léčby. Aplikace LH-RH analog vede k signifikantnímu snížení rizika ovariálního selhání (5). Před zahájením léčby by mělo být součástí laboratorního vyšetření i stanovení hladin choriového gonadotropinu (human chorionic gonadotropin, hCG) k vyloučení gravidity. Pokud je onemocnění diagnostikováno v graviditě, tak se léčba odvíjí dle pokročilosti gravidity a termínu porodu. Od 2. trimestru lze podávat protinádorovou léčbu, standardně jsou podávány antracykliny, lze podat taxany, anti-HER2 léčba je kontraindikována vzhledem k riziku vzniku oligohydramnion nebo abhydramnion (6). Hormonální terapie je v průběhu gravidity kontraindikována, stejně jako radioterapie. Pokud je to možné, je vhodné porod předčasně neindukovat. Obecně je žádoucí léčbu gravidních pacientek soustředit do vysoce specializovaných center. Všem mladým pacientkám by měla být nabídnuta genetická konzultace, jak bylo zmíněno výše. Co se chirurgického výkonu a jeho rozsahu týče, je vhodné, pokud to situace dovoluje, s předstihem diskutovat možnosti chirurgické

Obr. 1. Incidence a mortalita karcinomu prsu u žen do 44 let (1)



ho výkonu, jeho načasování, rozsah a způsob provedení. U mladých patientek jsou častěji prováděny rekonstrukční výkony, oboustranné výkony (vzhledem k větší frekvenci *BRCA* mutací) a rekonstrukční výkony v jedné době. Na prvním místě by však mělo být vždy zachování onkologické radikality a provedení takového výkonu, který je z onkologického hlediska indikován.

Léčba HER2 pozitivního karcinomu prsu u mladých patientek

Léčba mladých patientek s HER2 pozitivním onemocněním vychází ze stejných léčebných doporučení jako léčba starších patientek s tímto podtypem onemocnění. Všechny patientky s overexpresí HER2 receptoru na povrchu nádorových buněk nebo amplifikací *HER2* genu by měly být léčeny anti-HER2 terapií, pokud k ní není jednoznačná kontraindikace. Léčba trastuzumabem je spojena se snížením rizika recidivy onemocnění u patientek s časným karcinomem prsu (nejčastěji hodnoceným pomocí parametru disease-free survival, DFS) a zlepšení přežití bez známek progresu onemocnění (progression-free survival, PFS) u patientek s metastatickým onemocněním, dosaženo bylo i signifikantního zlepšení celkového přežití (overall survival, OS) (7–14). Zavedením dalších preparátů do léčebného algoritmu časného i metastatického onemocnění, jakými jsou pertuzumab (15–17), T-DM1 (18, 19), neratinib (20), lapatinib (21) a trastuzumab-deruxtecan (22), bylo dosaženo dalšího zlepšení těchto parametrů dlouhodobé léčebné odpovědi. Mladé patientky s HER2 pozitivním karcinomem profitují z anti-HER2 terapie stejným způsobem jako patientky starší (23). Nižší věk patientek byl signifikantně asociován se zvýšeným rizikem mortality u patientek s hormonálně dependentními karcinomy nízkého gradu, ne však u patientek HER2 pozitivních a s triple negativními karcinomy.

Léčebný algoritmus časného HER2 pozitivního karcinomu prsu

Mladé patientky s rozsahem onemocnění v prsu < 2 cm jsou ve většině případů indikovány k provedení primárního operačního výkonu. V rámci léčby adjuvantní je standard-

ně podávána terapie založená na sekvenci antracyklinového režimu a taxanu s trastuzumabem. Délka podávání trastuzumabu je ve většině případů jeden rok. U patientek s malými HER2 pozitivními tumory, spíše s expresí steroidních receptorů, je možné zvolit deeskalaci v rámci adjuvantní terapie s vynecháním antracyklinového režimu. Podání adjuvantní paklitaxelu s trastuzumabem je spojeno s velice dobrými léčebnými výsledky (24). U mladých patientek s rozsahem postižení v prsu ≥ 2 cm nebo u patientek s uzlinovým postižením je preferováno podání neoadjuvantní terapie. Standardem je sekvence antracyklinového režimu a taxanu s trastuzumabem. Podávání anti-HER2 terapie v neoadjuvanci je spojeno s vyšší pravděpodobností dosažení patologické kompletní remise (pCR), která je charakterizována jako kompletní vymizení invazivního karcinomu z prsu a spádových lymfatických uzlin (14). Dosažení pCR je asociováno se zlepšením dlouhodobých ukazatelů léčebné odpovědi (DFS, OS) a lze ji použít jako surogátní marker pro tyto parametry (25). U patientek s uzlinovým postižením je možná intenzifikace terapie pomocí duální anti-HER2 terapie (kombinace pertuzumabu s trastuzumabem) podávané s chemoterapií. Duální anti-HER2 terapie vede k dalšímu zlepšení léčebné odpovědi (vyšší pravděpodobnost dosažení pCR, zlepšení DFS) (16). Další možností intenzifikace neoadjuvantní terapie je podání dávkově-denzních režimů, které jsou spojeny s vyšší pravděpodobností dosažení pCR a se zlepšením parametru DFS a OS (26–28). V rámci neoadjuvantní terapie lze podat i neantracyklinové režimy v kombinaci s trastuzumabem nebo trastuzumabem a pertuzumabem (29). Dle efektu neoadjuvantní terapie je volen další postup v rámci léčby adjuvantní. U patientek, které dosáhly pCR, je indikováno pokračování v anti-HER2 terapii na celkovou dobu jednoho roku, přičemž je volena stejná terapie, jako v neoadjuvanci (trastuzumab nebo duální anti-HER2 terapie). U patientek s reziduálním postižením v prsu a/ nebo axile je doporučena léčba T-DM1, která výrazným způsobem redukuje riziko relapsu onemocnění ve srovnání s trastuzumabem (19). U patientek s reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii, s uzlinovým postižením a u patientek s hormonálně depen-

dentním onemocněním lze zvolit prodloužení adjuvantní anti-HER2 terapie neratinibem. Neratinib, tyrosinkinázový inhibitor blokující tyrosinkinázovou aktivitu intracelulární domény HER2 receptoru, je podáván po dobu jednoho roku po standardním ročním podávání trastuzumabu. Tato léčba vede ke zlepšení v parametru DFS (30). Standardní součástí adjuvantní terapie u patientek s hormonálně dependentním onemocněním je hormonální léčba. U mladých patientek je volen tamoxifen nebo kombinace LH-RH analog a tamoxifenu nebo IA, dle rizikových faktorů relapsu onemocnění a předpokládaného benefitu z adjuvantní terapie. Možnosti deeskalace a eskalace anti-HER2 terapie u patientek s časným karcinomem prsu jsou tedy obdobné jako u ostatních patientek:

1. Deeskalace terapie

- vynechání antracyklinového režimu u patientek s malým rozsahem postižení v prsu (studie APT)
- doba podání anti-HER2 terapie standardně jeden rok, kratší schémata nejsou standardně u mladých patientek používána, přísně individuálně
- použití neantracyklinového režimu (PTX + CBDCA) v kombinaci s trastuzumabem nebo duální anti-HER2 terapií (studie TRAIN a TRAIN2), není však deeskalací v pravém slova smyslu

2. Eskalace terapie

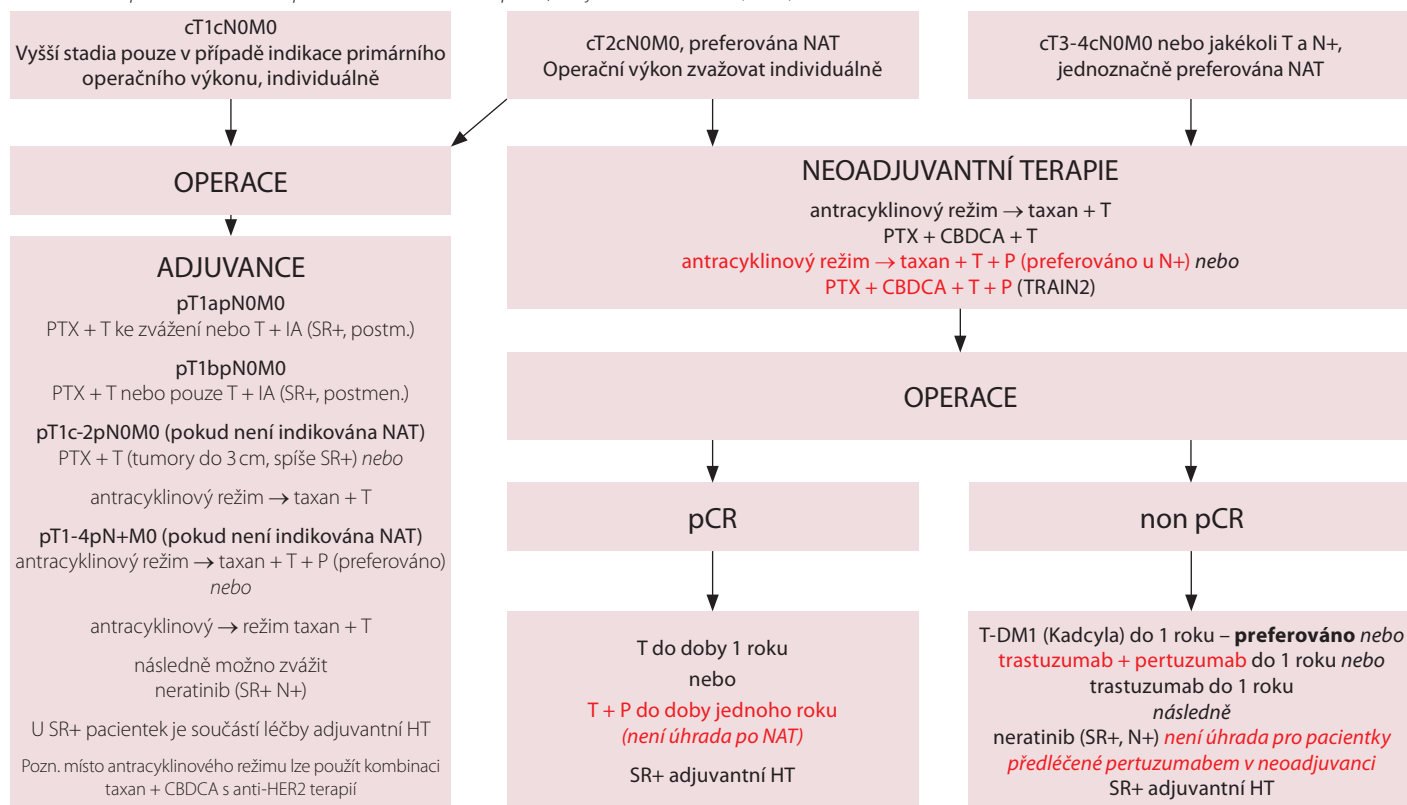
- duální anti-HER2 terapie (v rámci neoadjuvantní i adjuvantní terapie) u patientek s uzlinovým postižením
- terapie T-DM1 u patientek s reziduálním postižením po neoadjuvanci
- terapie neratinibem u patientek hormonálně dependentní, s uzlinovým postižením nebo reziduálním postižením po neoadjuvantní terapii

Podrobně je algoritmus léčby u patientek s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu zobrazen na Obr. 2.

Léčebný algoritmus metastatického HER2 pozitivního karcinomu prsu

K hlavním faktorům, které ovlivňují volbu konkrétního preparátu, patří klinický stav patientky, typ léčby a léčebná odpověď v rámci

Obr. 2. Terapie časného HER2 pozitivního karcinomu prsu (zdroj: Modrá kniha ČOS; 2023)



T – trastuzumab, IA – inhibitor aromatázy, PTX – paklitaxel, CBDCA – karboplatina, SR+ – steroidní receptory pozitivní, P – pertuzumab, N+ – uzlinové postižení, HT – hormonální terapie, pCR – patologická kompletní remise, NAT – neoadjuvantní terapie, postmen. – postmenopauzální stav

neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie, zda již pacientka byla pro metastatické onemocnění léčena a s jakým efektem a které konkrétní preparáty již byly použity. Důležitým faktorem je samozřejmě charakter a rozsah metastatického onemocnění. Věk pacientky by neměl být jedním z rozhodujících faktorů při volbě konkrétního léčebného postupu. V případě selhání I. linie léčby by měla být nabídnuta pacientce další linie. Trvalá blokáda HER2 receptoru vede k signifikantnímu zpomalení progresu onemocnění, zlepšení PFS a OS. Po vyčerpání anti-HER2 terapie může být volbou podání chemoterapie nebo hormonální terapie bez anti-HER2 léčby. Optimální délka trvání anti-HER2 terapie u pacientek, které dosáhly kompletní remise onemocnění, není jednoznačně stanovena. Nejefektivnější kombinací v rámci I. linie léčby je kombinace chemoterapie s duální anti-HER2 blokádou pomocí trastuzumabu a pertuzumabu (31). Dlouhodobým standardem ve druhé linii léčby je T-DM1 (18), velice dobrých výsledků však bylo recentně dosaženo pomocí trastuzumab deruxtecany (22). V rámci třetí linie léčby byla nejčastěji volena kombinace kapecitabinu a lapatinibu (21). Jak již bylo výše zmíněno, HER2

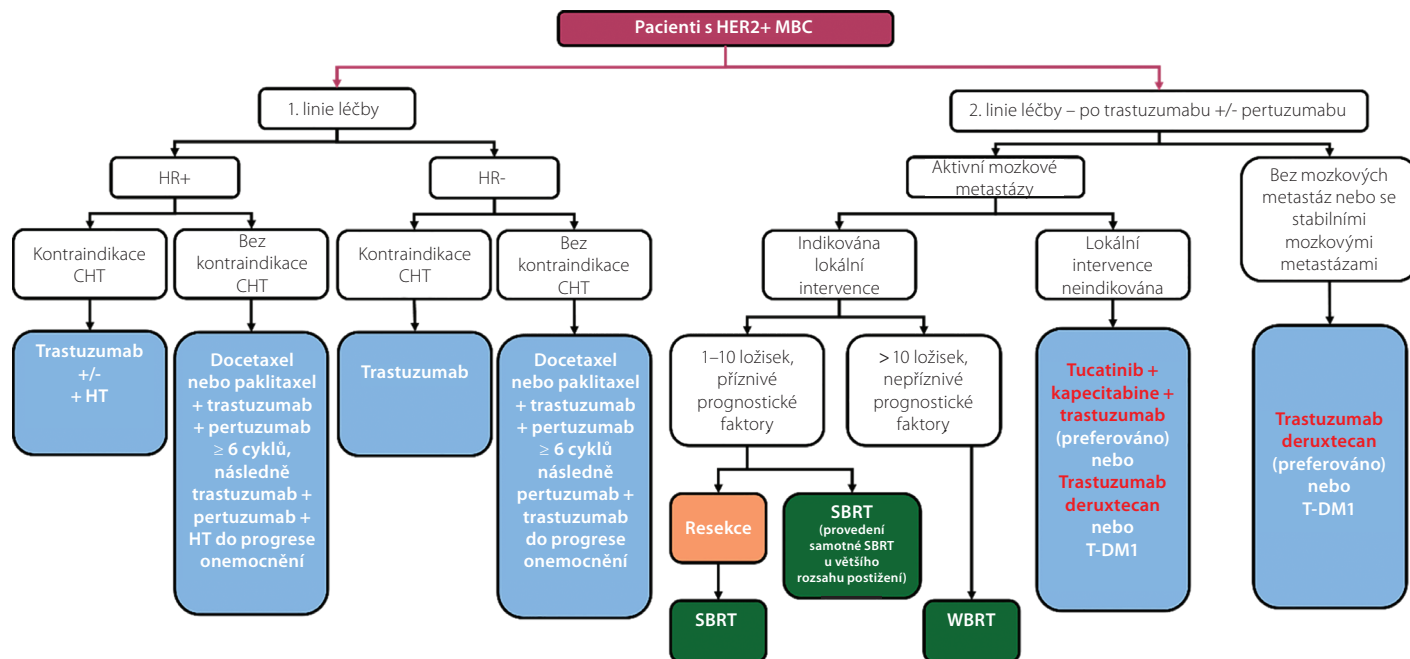
pozitivní karcinom je charakteristický svým agresivním biologickým chováním a rizikem vzdálené diseminace onemocnění, včetně postižení v CNS. Téměř u poloviny pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu je diagnostikováno mozkové metastatické onemocnění (32, 33). U této vysoce rizikové podskupiny pacientek a doposud velice špatně terapeuticky ovlivnitelné prokázal dobrou efektivitu tucatinib (34), jak je podrobně popsáno níže. Díky efektivitě nových preparátů (tucatinib, trastuzumab-deruxtecan) lze očekávat další změny v doposud platných léčebných doporučení. Léčba mladých pacientek s metastatickým karcinomem se tedy řídí stejnými pravidly jako léčba pacientek ostatních. Podrobně je léčebný algoritmus HER2 pozitivního karcinomu prsu zobrazen na Obr. 3 a 4.

Závěr

HER2 pozitivní karcinom je agresivní onemocnění vyžadující intenzivní terapii. Léčba mladých pacientek, a nejenak je tomu u pacientek s HER2 pozitivním karcinomem, je specifická v mnoha ohledech. Řešena je otázka zachování fertility a možnosti onkologické léčby u gravidních pacientek. Podrobně by mělo být

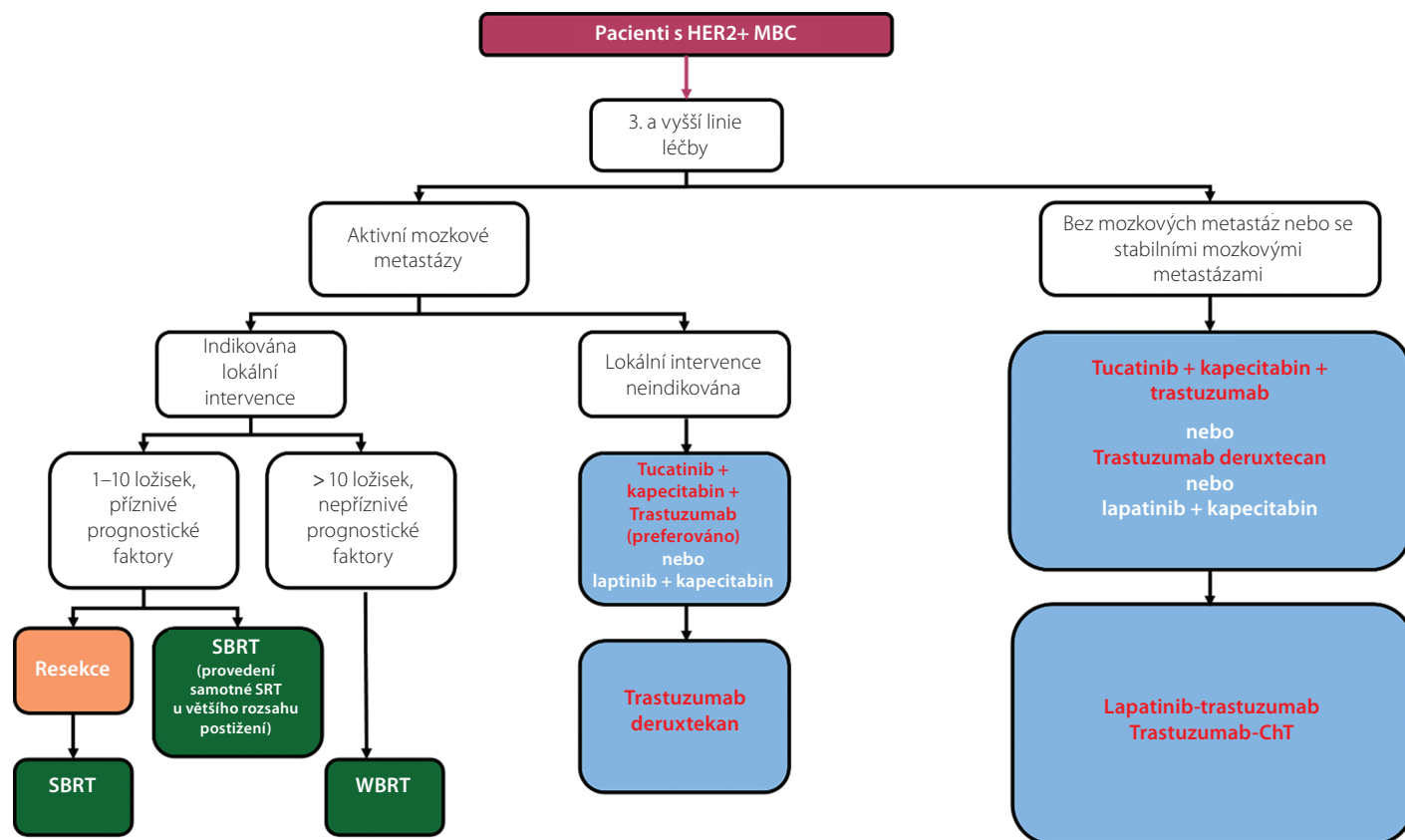
diskutováno načasování chirurgického výkonu, jeho rozsah a způsob provedení. Systémová léčba karcinomu prsu u mladých pacientek obdobná jako u pacientek starších, vychází ze stejných léčebných doporučení. Specifikem je vyšší zastoupení agresivních podtypů karcinomu prsu, s čímž je spojena častější indikace neoadjuvantní terapie. HER2 pozitivní karcinomu, a to jak časný, tak i pokročilý, je léčen dle aktuálních doporučení. Deeskalace léčby ve smyslu vynechání antracyklinového režimu je volena u pacientek s malým rozsahem postižení v prsu. U mladých pacientek se spíše využívá eskalace terapie, hlavně ve smyslu použití duální anti-HER2 terapie v neoadjuvantním i adjuvantním podání a možnosti prodloužené adjuvance neratinibem u indikované podskupiny HER2 pozitivních pacientek. Intenzifikace terapie pomocí T-DM1 u pacientek s reziduálním postižením je standardem stejně jako u pacientek starších. K dosažení nejlepších léčebných výsledků je však zásadní, a to u všech pacientek, včasná diagnostika onemocnění s naplánováním optimálního postupu v rámci multidisciplinárního týmu. Jedině tímto způsobem je možné dosáhnout nejlepších výsledků onkologické léčby.

Obr. 3. Léčebná strategie HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu, první a druhá linie léčby
Upraveno dle: ESMO MBC guidelines: 2021 (Gennari et al, Ann Oncol.; 2021) Zdroj: Modrá kniha ČOS; 2023



MBC – metastatický karcinom prsu, BM – mozkové metastázy, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, HR – hormonální receptor, RT – radioterapie, SRT – stereotaktická radioterapie, T-DM1 – ado-trastuzumab emtansine, WBRT – celomozkové ozáření, PD – progresse onemocnění, CNS – centrální nervový systém

Obr. 4. Léčebná strategie HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu, 3. a vyšší linie léčby
Upraveno dle: ESMO MBC guidelines; 2021 (Gennari et al, Ann Oncol.; 2021) Zdroj: Modrá kniha ČOS; 2023



MBC – metastatický karcinom prsu, CHT – chemoterapie, HT – hormonální terapie, HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2, HR – hormonální receptor, RT – radioterapie, SRT – stereotaktická radioterapie, T-DM1 – ado-trastuzumab emtansine, WBRT – celomozkové ozáření, PD – progresse onemocnění, CNS – centrální nervový systém

LITERATURA

1. SVOD [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: <https://svod.cz/>.
2. Adami HO, Malaker B, Holmberg L, et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. 1986;315(9):559-563.
3. Keegan THM, DeRouen MC, Press DJ, et al. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res BCR*. 2012;14(2):R55.
4. Tun NM, Villani G, Ong K, et al. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet*. 2014;85(1):43-48.
5. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015;372(10):923-932.
6. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):349-357.
7. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):92-98.
8. Smith IE. Efficacy and safety of Herceptin in women with metastatic breast cancer: results from pivotal clinical studies. *Anticancer Drugs*. 2001;12 Suppl 4:S3-10.
9. Dj S, B LJ, S S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-792.
10. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(19):4265-4274.
11. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-1672.
12. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283.
13. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-3752.
14. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Lond Engl*. 2010;375(9712):377-384.
15. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-734.
16. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32.
17. 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(2):122-131.
18. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-1791.
19. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628.
20. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):367-377.
21. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733-2743.
22. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143-1154.
23. Kim HJ, Kim S, Freedman RA, et al. The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. *Breast Off J Eur Soc Mastology*. 2021;61:77-83.
24. Tolaney SM, Guo H, Parnas S, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1868-1875.
25. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Lond Engl*. 2014;384(9938):164-172.
26. Petrelli F, Coiru A, Lonati V, et al. Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Anticancer Drugs*. 2016;27(7):702-708.
27. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2019;393(10179):1440-1452.
28. Del Mastro L, Poggio F, Blondeaux E, et al. Fluorouracil and dose-dense adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer (GIM2): end-of-study results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(12):1571-1582.
29. Ramshorst MS van, Voort A van der, Werkhoven ED van, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1630-1640.
30. Chan A, Moy B, Mansi J, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(1):80-91.e7.
31. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-119.
32. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97(12):2972-2977.
33. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011;17(14):4834-4843.
34. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597-609.