

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V12200938

HER2-positiv metastatisk brystkræft

Alan Celik¹, Tobias Berg^{1, 2}, Ann Søegaard Knoop² & Michael Andersson²

1) Danish Breast Cancer Group (DBCG), Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Onkologisk Klinik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V12200938

Brystkræft er den hyppigste årsag til kræft hos kvinder i Danmark med mere end 4.600 nye tilfælde om året [1]. Trods optimal behandling vil nogle patienter opleve fjernmetastatisk tilbagefald. Metastatisk brystkræft (mBC) er uhelbredelig, og femårsoverlevelsen er på 20-30% [2, 3]. En opgørelse, som var baseret på data fra 22.109 patienter med mBC, hvor data var indsamlet i perioden 2008-2016, viste, at medianoverlevelsen (median-OS) for den human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive undergruppe var 50,1 måneder (95% konfidensinterval: 47,6-53,1) [4].

HOVEDBUDSKABER

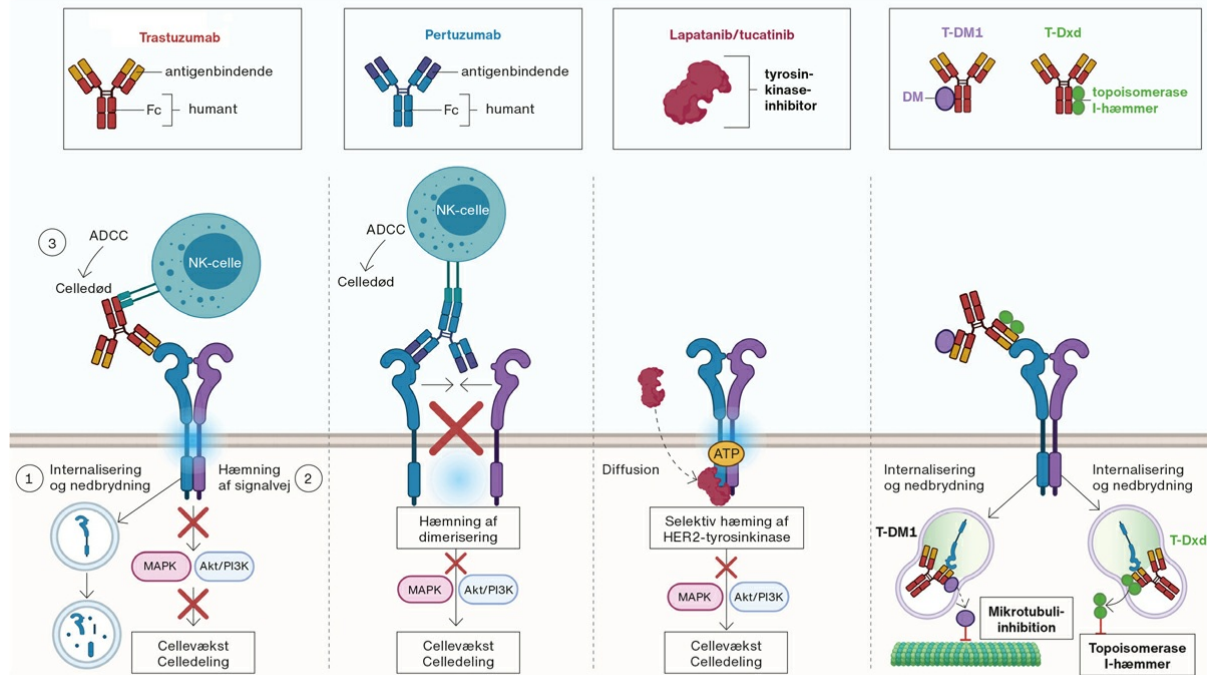
- Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positiv metastatisk brystkræft er en aggressiv subtype af brystkræft.
- Udviklingen af antistoffer rettet mod HER2 har forbedret overlevelsen markant hos patienter med denne kræfttype.
- Udviklingen af fremtidige HER2-rettede lægemidler viser lovende resultater for den fremtidige pallierende behandling.

HER2 blev første gang opdaget i rotteneuroglioblastomer. Hos 15-20% af dem, der har mBC, forekommer der overekspression af HER2 på tumorcellerne og/eller amplifikation af genet [4, 5]. Overekspression af HER2 er associeret med et aggressivt kræftforløb med høj dødelighed [6], og herudover ses der en højere incidens af hjernemetastaser ved HER2-positiv mBC end ved østrogenreceptorpositiv mBC [7].

Opdagelsen af HER2 ledte til udviklingen af trastuzumab, et rekombinant, humaniseret, monoklonalt antistof. Virkningsmekanismen af trastuzumab fremgår af **Figur 1** [8]. Brugen af trastuzumab mod HER2-positiv mBC har resulteret i en bedre OS og progressionsfri overlevelse (PFS) [9].

FIGUR 1 Trastuzumab binder specifikt til det ekstracellulære domæne af HER2, hvilket resulterer i en internalisering og nedbrydning af HER2 (1), inhibition af MAPK- og PI3K- /Akt-signalveje (2) samt ADCC (3). Pertuzumab virker ved hæmmende på MAPK- og Akt/PI3K-signaleringsveje. Pertuzumab virker ligeledes cytotoxisk via ADCC. Lapatinib og tucatinib medfører

manglende krydsfosforylering og efterfølgende aktivering af HER2-signaleringsvejene. T-DM1 og T-Dxd besidder samme virkningsmekanismer som trastuzumab samt direkte cytotoxisk virkning via hhv. mikrotubulininhibition og topoisomerase I-hæmmer.



ADCC = antistofafhængig cellulær cytotoxicitet; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MAPK = mitogenaktiveret proteinkinase; NK = natural killer; PI3K = fosfatidylinositol 3-kinase; T-DM1 = trastuzumab emtansin; T-Dxd = trastuzumab deruxetucan.

HER2-rettet behandling bruges i dag hos langt hovedparten af patienterne med HER2-positiv tidlig brystkræft, og man har eskaleret behandlingen således, at patienter med spredning til regionale lymfeknuder på diagnostidspunktet og/eller en stor tumor behandles med både trastuzumab og pertuzumab præoperativt samt trastuzumab emtansin (T-DM1) ved restsygdom efter neoadjuverende behandling [10, 11].

FØRSTELINJEBEHANDLING

Trastuzumab i kombination med kemoterapi i perioden 2000-2013

I et studie, som blev publiceret i 2001, undersøgte man effekten af trastuzumab i kombination med kemoterapi som førstelinjebehandling mod HER2-positiv mBC [9]. Trastuzumab gives med kemoterapi, da kombinationsbehandlingen medfører de højeste responsrater og den bedste PFS [12]. I studiet blev 469 patienter randomiseret til enten kemoterapi (n = 234) eller kemoterapi i kombination med trastuzumab (n = 235). Kohorten bestod af kvinder, som havde HER2-positiv mBC og endnu ikke havde modtaget kemoterapi eller HER2-rettet behandling for deres metastatiske sygdom. Kemoterapien, som blev brugt i studiet, var doxorubicin i kombination med cyclophosphamid eller paclitaxel alene. Det viste sig, at supplementet af trastuzumab til standardbehandlingen med kemoterapi var associeret med bedre PFS (fra median 4,6 måneder til 7,4 måneder), højere responsrate (RR) (fra 32% til 50%), bedre OS (fra median 20,3 måneder til 25,1 måneder) og en 20% mindskning af risiko for død i observationsperioden (Tabel 1). Blandt de alvorligste bivirkninger blev hjerteinsufficiens beskrevet i studiet. Risikoen for hjerteinsufficiens steg markant, hvis man kombinerede trastuzumab med et antracyclin. Således udviklede 27% af patienterne, der modtog trastuzumab i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid, hjerteinsufficiens, mod kun 13% hos de patienter, der modtog trastuzumab i kombination med paclitaxel.

TABEL 1 Studier, der sammenligner trastuzumab i kombination med kemoterapi med kemoterapi alene som førstelinjebehandling af patienter med human epidermal growth factor receptor 2-positiv metastatisk brystkræft.

Reference	Studietype	Patienter, n	Terapi	RR, %	Median-PFS, mdr.	Median-OS, mdr.
Slamon <i>et al</i> [9]	Fase 3	235	Trastuzumab + paclitaxel <i>Eller</i> Doxorubicin + cyclophosphamid	50	7,4	25,1
		234	Paclitaxel <i>Eller</i> Doxorubicin + cyclophosphamid	32	4,6	20,3
Marty <i>et al</i> [13]	Randomiseret fase 2	92	Trastuzumab + docetaxel	61	11,7	31,2
		94	Docetaxel	34	5,7	22,7
Gasparini <i>et al</i> [14]	Randomiseret fase 2	63	Trastuzumab + paclitaxel	75	12,1	Ikke nået
		61	Paclitaxel	56,9	8,9	Ikke nået

OS = overlevelse; PFS = progressionsfri overlevelse; RR = responsrate.

Derfor blev det anbefalet at give trastuzumab i kombination med et taxan. I Danmark brugte man dengang ikke paclitaxel, men derimod et andet taxan, docetaxel, der også havde vist sig effektiv som kemoterapi i førstelinjebehandling [13] (Tabel 1). Docetaxel blev i Danmark senere erstattet af vinorelbin på baggrund af resultaterne af et nordisk investigatorinitieret studie, som blev publiceret i 2011 og viste, at patienter, som blev behandlet med vinorelbin i stedet for docetaxel, havde signifikant færre bivirkninger, men samme effekt af behandlingen [15]. Kardiomyopati forårsaget af monoterapi med trastuzumab forekommer relativt sjældent og har i vid udstrækning vist sig at være reversibel [16]. Patienter, som er i trastuzumabbehandling, bør løbende have monitoreret uddrivningsfraktionen af venstre ventrikel enten ved ekkokardiografi eller multigated radionuklid angiografi (MUGA)-skanning [16]. I Tabel 1 ses en oversigt over tre studier, der viser forskellen mellem kemoterapi sammen med trastuzumab og kemoterapi alene som behandling for HER2-positiv mBC [9, 13, 14].

Dobbeltbloklade af human epidermal growth factor receptor 2 med trastuzumab og pertuzumab i kombination med kemoterapi i perioden 2013-2021

Pertuzumab er et monoklonalt antistof, der som trastuzumab binder til det ekstracellulære domæne af HER2 (Figur 1) [17]. Pertuzumab har i behandling med trastuzumab en synergistisk effekt i hæmningen af HER2. Behandlingen betegnes dobbeltbloklade.

CLEOPATRA-studiet, der blev publiceret i 2012, er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie, hvor man sammenlignede effekten af tillæg af pertuzumab til førstelinjebehandling af HER2-positiv mBC med trastuzumab og docetaxel. I studiet indgik der 808 patienter [18-20]. De 402 blev randomiseret til forsøgsarmen og de 406 til kontrolarmen. I opdateringen fra 2015 var median-OS for pertuzumabgruppen 56,5 måneder og 40,8 måneder for gruppen, der fik placebo-behandling [20]. Median-PFS var for pertuzumabgruppen vs. placebo-gruppen var 18,7 måneder vs. 12,4 måneder. Tillæg af pertuzumab gav ikke væsentlig flere bivirkninger.

Disse resultater medførte i 2013, at dobbeltbloklade i kombination med vinorelbin blev den foretrukne førstelinjebehandling af HER2-positiv mBC i Danmark (Tabel 2). I en dansk patientgruppe (n = 291) undersøgte man i et studie fra 2020 dobbeltbloklade i kombination med kemoterapi [21]. Den danske patientkohorte bestod også af HER2-positiv patienter, der havde mBC og som førstelinjebehandling fik HER2-rettet behandling i kombination med kemoterapi. Her fandt man overensstemmelse mellem resultaterne fra den kliniske hverdag og CLEOPATRA-studiet. Median-OS i det danske studie var kortere end i CLEOPATRA-studiet: 41,8 måneder vs. 56,5 måneder. Denne forskel kan hovedsageligt forklares af andelen af de novo-patienter i hvert studie: 54% i CLEOPATRA vs. 38% i det danske studie. Det danske studie viste, at de novo-patienterne, som havde mBC,

generelt klarede sig bedre end patienter, som havde recidiv af tidligere brystkræft, uanset om der tidligere var givet adjuverende HER2-rettet behandling eller ej.

TABEL 2 Oversigt over behandling af patienter med human epidermal growth factor receptor 2-positiv metastatisk brystkræft i Danmark.

Behandling	Terapi
1.-linje	Vinorelbin + trastuzumab + pertuzumab
2.-linje	Trastuzumab emtansin
Efter 2.-linje ^a	Docetaxel + trastuzumab Capecitabin + trastuzumab (evt. lapatinib) Paclitaxel + trastuzumab Gemcitabin + trastuzumab Cyclophosphamid, methotrexat, 5-fluoruracil + trastuzumab Eribulin + trastuzumab Epirubicin Trastuzumab + lapatinib Trastuzumab emtansin Antihormonel behandling + trastuzumab
	I fremtiden: Trastuzumab deruxtucan Tucatinib + trastuzumab + capecitabin

a) Ikke prioriteret rækkefølge.

ANDENLINJEBEHANDLING

Hos de fleste patienter vil sygdommen progrediere efter en periode med stabilitet eller regression. Når det sker, tilbydes patienterne en ny behandling afhængig af klinisk status og patientens ønsker, hvor HER2-rettet behandling forsætter som »backbone«.

Trastuzumab beyond progression i perioden 2009-2014

I et studie fra 2009 sammenlignede man trastuzumab i kombination med kemoterapi med kemoterapi alene som andenlinjebehandling af HER2-positiv mBC hos patienter, hvis sygdom progredierede på trastuzumab som førstelinjebehandling [22]. I studiet indgik der 156 patienter, som blev randomiseret til behandling med enten capecitabin eller capecitabin sammen med trastuzumab. Median-PFS var 5,6 måneder for capecitabinegruppen og 8,2 måneder for trastuzumabgruppen, tilsvarende var median-OS 20,4 måneder vs. 25,5 måneder. Ydermere

fandt man, at fortsættelsen med trastuzumab efter progression efter førstelinjebehandling ikke medførte en øget toksicitet [22].

Lapatinib

Lapatinib er en tyrosinkinaseinhibitor (Figur 1). I et studie fra 2006 sammenlignede man lapatinib i kombination med capecitabin med capecitabin alene som andenlinjebehandling af HER2-positiv mBC. I studiet inkluderedes 324 patienter, hvoraf 163 fik lapatinib samt capecitabin, og 161 fik capecitabin alene. Studiet viste en signifikant forbedring i median-PFS (4,4 vs. 8,4 måneder) ved kombinationsbehandlingen [23]. Lapatinib blev i 2008 markedsført i Danmark, men man har prioriteret trastuzumab over lapatinib i andenlinjebehandling pga. lapatinibs bivirkningsprofil, hvor der ses diarré, hånd-fod-syndrom, kvalme, opkastning, træthed og udslæt [23]. I et studie fra 2015 sammenlignede man effekten af lapatinib og kemoterapi med trastuzumab og kemoterapi som førstelinjebehandling for HER2-positiv mBC. Her var lapatinib associeret med kortere PFS og flere bivirkninger [24].

Trastuzumab emtansin i perioden 2014-2021

T-DM1 er et antistoflægemiddelkonjugat; en kovalent sammensætning af trastuzumab og mikrotubuliinhibitoren emtansin (Figur 1) [25]. I EMILIA-studiet sammenlignede man effekten af T-DM1 med effekten af lapatinib samt kemoterapi som andenlinjebehandling af HER2-positiv mBC [26]. Studiet viste en signifikant forbedring af PFS (6,4 måneder vs. 9,6 måneder) og OS (25,1 måneder vs. 30,9 måneder) i T-DM1-gruppen. I lapatinibgruppen så man en højere rate af \geq grad 3-bivirkninger end i T-DM1-gruppen (57% vs. 41%). T-DM1 har siden 2014 været den foretrukne andenlinjebehandling for HER2-positiv mBC i Danmark (Tabel 2).

TREDJELINJEBEHANDLING OG SENERE BEHANDLINGER

Nuværende behandling

Hos patienter med HER2-positiv mBC, der progredierer på trastuzumabbehandling, har fortsættelse af behandling med trastuzumab vist sig at forbedre behandlingsresponsen og forlænge PFS. Evidensen for denne behandlingsalgoritme beror dog på sparsomme data [22, 27, 28]. I dag anbefales oftest trastuzumab i kombination med kemoterapi, antihormonel behandling (hvis mBC er østrogenreceptorpositiv) eller lapatinib som tredje linjebehandling. Der kan anvendes forskellige regimer afhængigt af tidligere behandling, østrogenreceptorstatus, almentilstand og patientpræferencer. En del af disse regimer er opsummeret i Tabel 2.

Fremtidens behandlingsmuligheder

Trastuzumab deruxtucan (T-DXd) er et antistoflægemiddelkonjugat, der ligesom T-DM1 består af en trastuzumabdel, som er bundet til en cytotoksisk topoisomerase I-hæmmer (Figur 1) [29]. T-DXd blev undersøgt i et open-label, multicenter, fase 2 enkeltgruppe studie. I studiet inkluderedes 184 patienter, som havde HER2-positiv mBC og i forvejen havde modtaget median seks linjers behandling for deres metastatiske sygdom. Patienterne opnåede en PFS på 16,4 måneder [29]. Dette resultat har medført, at lægemidlet alene på baggrund af et fase 2-studie er blevet godkendt af Food and Drug Administration i USA [30].

Tucatinib er som lapatinib en tyrosinkinasehæmmer (Figur 1). Tucatinib blev undersøgt i et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, hvor 612 patienter blev allokeret 2:1 til at modtage hhv. tucatinib sammen med trastuzumab og capecitabin eller placebo sammen med trastuzumab og capecitabin. Her var median-PFS 7,8 måneder for tucatinibgruppen og 5,6 måneder for placebogruppen.

I begge studier undersøgte man effekten af behandlingen hos HER2-positive patienter, der havde mBC og havde fået flere linjer forudgående behandling for deres metastatiske sygdom. I T-DXd-studiet blev patienter, der

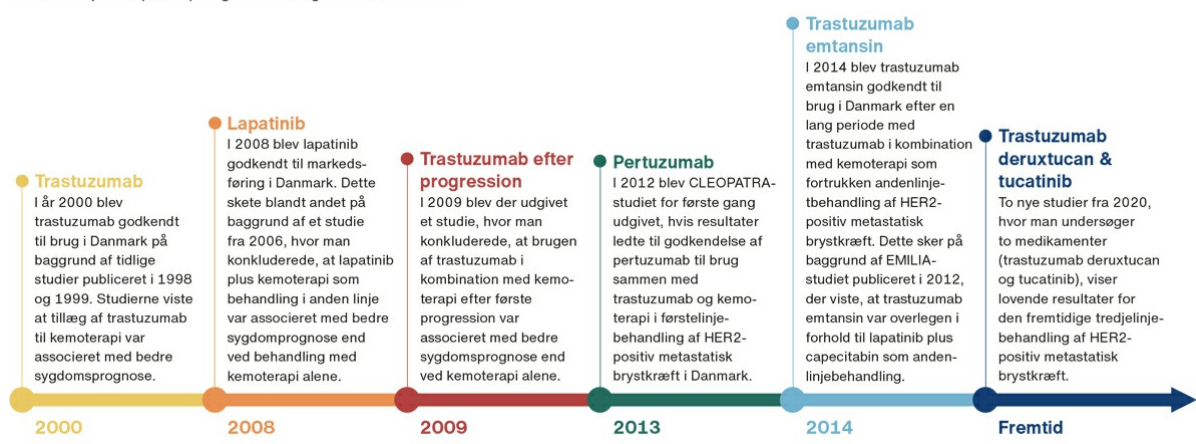
havde ubehandlede eller symptomatiske hjernemetastaser, ekskluderet. I studiet blev der af denne grund kun inkluderet 24 patienter med hjernemetastaser (13%). I tucatinibstudiet havde 48,3% af patienterne, der modtog tucatinib, hjernemetastaser. Patienter med hjernemetastaser blev kun ekskluderet fra studiet, hvis deres hjernemetastaser krævede akut lokal intervention. Disse patienter fik dog stadig lov til at deltage i studiet efter færdiggjort lokal behandling. Tilstedeværelsen af hjernemetastaser er en prognostisk negativ faktor. Antallet af metastaser og patienternes performancestatus spiller også en rolle i sygdomsprognosen, eftersom patienter med få metastaser og god performancestatus har signifikant bedre overlevelse. Inklusionen af mange patienter med hjernemetastaser i tucatinibstudiet kan skyldes, at tidligere studier har vist, at HER2 tyrosinkinaseinhibitorer i kombination med capecitabin har aktivitet i hjernemetastaser. Tucatinibstudiet viste, at PFS ved et år for patienter med hjernemetastaser var 24,9% i tucatinibgruppen og 0% i placebogruppen, hvilket igen understøttede denne teori.

Af ovenstående grunde kan man altså ikke sammenligne de to studier alene på PFS. DESTINY BREAST-02, som er et open-label, randomiseret, fase 3-studie, hvor man sammenligner T-DXd med klinikerens valg af behandling efter tidligere T-DM1-behandling, er på nuværende tidspunkt undervejs. Om det bliver T-DXd eller tucatinib, som bliver den foretrukne behandling efter andenlinjebehandling er endnu uvist, men den ene behandling behøver ikke nødvendigvis at udelukke den anden. Både tucatinib og T-DXd blev godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i december 2020. Begge præparater skal efter godkendelse i EMA også godkendes i Medicinrådet, før danske patienter kan tilbydes behandlingerne.

AFSLUTNING

I de seneste 20 år er der sket en betydelig udvikling inden for behandlingen af HER2-positiv mBC (Figur 2). Med en viden om receptorstatus er specifikke receptorrettede lægemidler blevet introduceret. Disse medikamenter har vist sig at have livsforlængende virkning for patienter med en diagnose, der tidligere har været forbundet med et aggressivt og hurtigt progredierende forløb.

FIGUR 2 Tidslinje over introduktion af human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-targeterede lægemidler i Danmark.



Korrespondance *Alan Celik*. E-mail: alan.celik.01@regionh.dk

Antaget 26.april 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 28. juni 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med

artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V12200938

Taksigelser *Milan Mohammad* takkes for udarbejdelse af Figur 1.

Arbejdet bygger på et større antal referencer. Den fulde referenceliste kan fås ved henvendelse hos forfatterne.

SUMMARY

Targeted treatment of HER2-positive metastatic breast cancer improves prognosis significantly

Alan Celik, Tobias Berg, Ann Søegaard Knoop & Michael Andersson

Ugeskr Læger 2021;183:V12200938

Breast cancer is the most common type of cancer among women in Denmark. In 15% of the patients with metastatic breast cancer (mBC) an overexpression of the HER2 protein on the tumour cells, amplification of the HER2-gene or both are present. HER2-positive mBC is associated with poor disease prognosis. The discovery of HER2 led to the development of HER2-targeting monoclonal antibodies significantly improving survival for patients with HER2-positive mBC as summarised in this review. The future brings even more HER2-targeting drugs, which further can contribute to the palliative treatment of HER2-positive mBC patients.

REFERENCER

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. NordCAN-a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol* 2010;49:725-36.
2. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF et al. The HER2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-her2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009;14:320-68.
3. SEER Explorer: An interactive website for SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results program) cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/explorer/> (29. november 2020).
4. Deluche E, Antoine A, Bachelot T et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. *Eur J Cancer* 2020;129:60-70.
5. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:1364-82.
6. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA et al. Studies of the HER-2/neu Proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
7. Kuksis M, Gao Y, Tran W et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* (online 23. dec 2020).
8. Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol* 2012;2:62.
9. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
10. Danish Breast Cancer Group (DBCG). Medicinsk behandling. DBCG retningslinjer, 2016:kapitel 6. https://dbcg.dk/images/PDF/Retningslinier/Kap_6_Medicinsk_behandling-21.02.2019.pdf (18. maj 2021).
11. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617-28.
12. Baselga J. Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trials. *Oncology* 2001;61(suppl 2):14-21.
13. 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* 2005;23:4265-74.

14. Gasparini G, Gion M, Mariani L et al. Randomized phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:355-65.
15. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: The HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-71.
16. Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 2004;13:173-83.
17. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004;5:317-28.
18. Baselga J, Cortés K, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
19. Swain SM, Kim SB, Cortés J et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:461-71.
20. Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-34.
21. Christensen T, Berg T, Nielsen LB et al. Dual HER2 blockade in the first-line treatment of metastatic breast cancer - a retrospective population-based observational study in Danish patients. *Breast* 2020;51:34-9.
22. Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006.
23. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
24. Gelmon KA, Boyle FM, Kaufmann B et al. Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol* 2015;33:1574-83.
25. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res* 2014;16:209.
26. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.
27. Montemurro F, Faaggiuolo R, Redana S et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression. *Clin Oncol* 2005;23:2866-8.
28. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009;35:121-36.
29. Modi S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020, doi: 10.1056/nejmoa1914510.
30. U.S. Food & Drug Administration, FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer, 2019. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-unresectable-or-metastatic-her2-positive-breast-cancer> (25. maj 2021).