

Renata Duchnowska

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Podwójna blokada HER2 w okołoperacyjnym leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: rola pertuzumabu

Dual HER2 blockade in adjuvant and neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: the role of pertuzumab

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Duchnowska R. Dual HER2 blockade in adjuvant and neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: the role of pertuzumab. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 43–47. DOI: 10.5603/OCP.2018.0008.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Renata Duchnowska
Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut
Medyczny w Warszawie
e-mail: rdt@wp.pl

STRESZCZENIE

Trastuzumab i pertuzumab należą do grupy humanizowanych przeciwciał monoklonalnych klasy IgG1, wytwarzanych z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Synergizm działania obu przeciwciał wynika z ich odmiennego punktu uchwytu: trastuzumab wiąże subdomenę IV receptora HER2 i blokuje sygnały niezależne od ligandu, podczas gdy pertuzumab wiąże subdomenę II tego receptora i blokuje sygnały zależne od ligandu. Dołączenie pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii w przedoperacyjnym leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi zwiększa odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych bez nasilenia objawów niepożądanych. Wykazano również, że u chorych na raka piersi uzyskanie całkowitej odpowiedzi patologicznej pod wpływem leczenia przedoperacyjnego może się przekładać na poprawę parametrów przeżycia.

Słowa kluczowe: trastuzumab, pertuzumab, leczenie okołoperacyjne, rak piersi, HER2

ABSTRACT

Trastuzumab and pertuzumab belong to the group of humanised IgG1 monoclonal antibodies produced using recombinant DNA technology. The synergism of action of both antibodies results from their different targets: trastuzumab binds to the IV subdomain of the HER2 receptor and blocks signals independent of the ligand, while pertuzumab binds to subdomain II of this receptor and blocks ligand-dependent signals. Adding pertuzumab to trastuzumab and chemotherapy in pre-operative (neoadjuvant) treatment of HER2-positive breast cancer patients increases complete pathological response rates without enhancing adverse reactions. It was also shown in patients with breast cancer that pCR resulting from pre-operative treatment may translate into improved survival parameters.

Key words: trastuzumab, pertuzumab, perioperative therapy, breast cancer, HER2

Wstęp

Rodzina receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (HER, ErbB) składa się z czterech receptorów błonowych o aktywności kinazy tyrozynowej: ErbB1 (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3), ErbB4 (HER4) [1, 2]. W wyniku oddziaływania pomiędzy nimi powstają homoi heterodimery. U chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją HER2 obecność heterodimerów HER2:HER3 jest związana z nasileniem proliferacji komórek i gorszym rokowaniem. Badania przedkliniczne wykazały, że skojarzenie dwóch przeciwciał monoklonalnych: trastuzumabu i pertuzumabu pozwala kontrolować wzrost komórek HER2-dodatniego raka piersi lepiej niż trastuzumab [3–6]. Trastuzumab i pertuzumab należą do grupy humanizowanych przeciwciał monoklonalnych klasy IgG1, wytwarzanych z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w liniach komórkowych wywodzących się z jajnika chomika chińskiego. Synergizm działania obu przeciwciał wynika z ich odmiennego punktu uchwytu: trastuzumab wiąże subdomenę IV receptora HER2 i blokuje sygnały niezależne od ligandu, podczas gdy pertuzumab wiąże subdomenę II tego receptora i blokuje sygnały zależne od ligandu [3–6].

Ocena odpowiedzi na leczenie indukcyjne (przedoperacyjne)

W 2012 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w celu właściwego planowania badań i interpretacji ich wyników w procesie przyspieszonej rejestracji powołała grupę roboczą *Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer* (CTneoBC). Pierwszym efektem pracy CTneoBC była metaanaliza, w której wykazano, że całkowita odpowiedź patologiczna (pCR, *pathologic complete response*) jest związana z tzw. czasem do wystąpienia zdarzenia (EFS, *event-free survival*) lub czasem całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*). Zależność ta dotyczy zwłaszcza tzw. agresywnych fenotypów: trójjemnego, HER2-dodatniego bez ekspresji receptorów estrogenowego (ER) i/lub progesteronowego (PgR) i raków luminałnych o niskim zróżnicowaniu histologicznym [7]. Z tego względu FDA i Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) mogą rejestrować nowe leki stosowane przed zabiegiem operacyjnym na podstawie pCR jako surogatu parametrów przeżycia [8, 9]. Kierując się dobrem chorych, przyjęto bowiem, że wieloletnie oczekiwanie na wyniki badań w celu oceny EFS i OS może pozbawić wielu pacjentów możliwości otrzymania potencjalnie skutecznego leczenia. Ponadto cele leczenia indukcyjnego w raku piersi obejmują zwiększenie udziału zabiegów oszczędzających i uniknięcie konieczności usuwania pachowych węzłów chłonnych, co

ma bezpośredni związek z regresją — odpowiednio — guza pierwotnego i przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Deeskalacja leczenia miejscowego u chorych na raka piersi znalazła odzwierciedlenie w wytycznych konferencji St. Gallen 2017 [10].

Definicja pCR przyjęta przez FDA w procesie przyspieszonej rejestracji leków obejmuje nieobecność raka inwazyjnego i przedinwazyjnego w piersi oraz węzłach chłonnych (ypT0/pN0) lub nieobecność wyłącznie komponentu inwazyjnego (ypT0/TisypN0) [8]. Jest to zgodne z definicją stosowaną w badaniach *German Breast Group* i *MD Anderson Cancer Center* oraz z klasyfikacją *TNM American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer*. Z kolei definicja pCR stosowana w badaniach *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) dopuszcza obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych, a w kryteriach, które przyjęli Sataloff i wsp. — również mikroinwazji do 1 mm w obrębie guza pierwotnego [8, 11, 12].

Leczenie przedoperacyjne

Schematy chemioterapii z zastosowaniem trastuzumabu

W kilku badaniach wykazano, że dodanie trastuzumabu do chemioterapii w przedoperacyjnym leczeniu chorych na HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego i wczesnego raka piersi (wielkość guza powyżej 2 cm) zwiększa odsetek pCR (tab. 1) [13–16]. W badaniu 3. fazy NOAH w dłuższej obserwacji (mediana ponad 5 lat) wykazano ponadto, że skojarzenie trastuzumabu z chemioterapią wydłuża EFS, aczkolwiek bez znamienego wpływu na OS [17]. Późniejsze badanie 3. fazy porównujące podskórną i dożylną formę trastuzumabu potwierdziło wysoki odsetek uzyskiwanych pCR (około 45%), przy czym ekspresja receptora estrogenowego była jedynym czynnikiem wpływającym na odsetek pCR w obu ramionach badania [ER(–) vs. ER(+), współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) = 2,68; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 1,85–3,87; $p < 0,0001$] [16]. Obecnie w leczeniu przedoperacyjnym trastuzumab jest kojarzony ze schematami chemioterapii, które nie różnią się od stosowanych po zabiegu w postępowaniu uzupełniającym. W obu sytuacjach, aby zmniejszyć ryzyko powikłań kardiologicznych, nie zaleca się jednoczesowego stosowania trastuzumabu i antracyklin [10].

Schematy chemioterapii z podwójną blokadą HER2

Lapatynib i trastuzumab

Dodanie do trastuzumabu i chemioterapii lapatynibu — odwracalnego inhibitora kinazy tyrozynowej receptorów EGFR i HER2 — pozwoliło zwiększyć odsetek pCR

Tabela 1. Badania kliniczne z użyciem trastuzumabu w postępowaniu przedoperacyjnym

Badanie	N	Schemat	pCR (%)	3-letni DFS/EFS (%)
MDACC [13]	45 vs. 19	H + (P→FEC) vs. P→FEC	60 vs. 26	100 vs. 85
NOAH [14]	117 vs. 118	H + (AP→P→CMF) vs. AP→P→CMF	43 vs. 22; p < 0,0007	71 vs. 59; p = 0,001
GeparQuattro [15]	146 vs. 144 vs. 136	H + (EC→D vs. EC→DX vs. EC→D→X)	33 vs. 31 vs. 35	bd.
HannaH [16]	260 vs. 263	H _{s.c.} + D→H _{s.c.} + FEC vs. H _{i.v.} + D→H _{i.v.} + FEC	45 vs. 41	bd.

pCR (*pathologic complete response*) — całkowita odpowiedź patologiczna; DFS (*disease free survival*) — czas przeżycia wolnego od choroby; EFS (*event-free survival*) — czas do wystąpienia zdarzenia; H — trastuzumab; P — paklitaksel; E — epirubicyna; C — cyklofosfamid; F — fluorouracyl; M — metotreksat; D — docetaksel; X — kapecytabina; bd. — brak danych

Tabela 2. Badania kliniczne z użyciem podwójnej blokady w postępowaniu przedoperacyjnym — „druga generacja”

Badanie	Faza	Schemat	pCR (%)	p
NeoALTTO [18]	3.	L _{6 tyg.} → L/P _{12 tyg.} vs. H _{6 tyg.} → H/P _{12 tyg.} vs. L/H _{6 tyg.} → L/H/P _{12 tyg.}	51 vs. 20 vs. 29	0,0001
CALGB 40601 [19]	3.	P/H/L vs. P/H vs. P/L→ddAC→34×H	51 vs. 40 vs. 32	0,11
NSABP-B41 [20]	3.	AC→P/H/L vs. AC→P/H vs. AC→P/L	62 vs. 52 vs. 53	0,095
CHER-LOB [21]	3.	P/H/L→FEC/H/L vs. P/H→FEC/H vs. P/L→FEC/L	47 vs. 25 vs. 26	0,019

pCR (*pathologic complete response*) — całkowita odpowiedź patologiczna; D — docetaksel; P — paklitaksel co tydzień; H — trastuzumab; L — lapatynib; dd (*dose dense*) — gęsta dawka — skrócenie czasu pomiędzy cyklami; F — 5-fluorouracyl, A — doksorubicyna; C — cyklofosfamid; E — epirubicyna

(tab. 2) [18–21]. Korzyść tę osiągnięto jednak kosztem nasilenia działań niepożądanych, głównie biegunki 3. stopnia i toksyczności wątrobowej (wzrost stężenia transaminaz). W efekcie, mimo że w badaniu NeoALTTO osiągnięcie pCR było związane z dłuższym 3-letnim EFS (HR = 0,38; 95% CI: 0,22–0,63; p = 0,0003) i OS (HR = 0,35; 95% CI: 0,15–0,70; p = 0,005) [22], w leczeniu przedoperacyjnym nie zaleca się obecnie kojarzenia lapatynibu i trastuzumabu [10].

Trastuzumab i pertuzumab

W badaniu 2. fazy NeoSphere u chorych na miejscowo zaawansowanego i operacyjnego raka piersi porównano 4 schematy leczenia przedoperacyjnego: docetaksel (D) i trastuzumab (H); D, H i pertuzumab (P); D i P; H i P — wszystkie stosowane w odstępach co 3 tygodnie [23]. Po 4 kursach leczenia indukcyjnego przeprowadzono zabieg, a następnie, w zależności od wcześniejszego leczenia, stosowano trastuzumab łącznie do 17 podań bez pertuzumabu, z chemioterapią uzupełniającą FE₉₀C (3 kursy: fluorouracyl 600 mg/m², epirubicyna 90 mg/m², cyklofosfamid 600 mg/m²) lub — w przypadku ramienia H i P — podawano kolejno 4 kursy docetakselu i 3 kursy FE₉₀C [23]. Najwyższy odsetek pCR (45,8%) osiągnięto w ramieniu D, H i P, w tym u 63,2% chorych bez ekspresji receptorów steroidowych. Co ważne, pertuzumab nie nasilał działań niepożądanych, w tym powikłań kardiologicznych. W dłuższej obserwacji badania NeoSphere (mediana 5 lat) udział chorych bez nawrotu nowotworu był nieco wyższy w grupie otrzymującej schemat D, T i P (84%; 95% CI: 72–91%) niż w grupie otrzymującej D/T (81%; 95% CI: 72–88%) [24]. Ze względu na charakter

badania (2. fazy) i małą moc statystyczną porównań obejmujących parametry przeżycia wyniki dotyczące czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*) należy interpretować z ostrożnością. Analiza biomarkerów w tym badaniu wykazała dodatni związek pomiędzy stopniem nasilenia ekspresji HER2 a odsetkiem pCR oraz gorszą odpowiedź na leczenie u chorych z obecnością mutacji w eksonie 9. genu *PIK3CA* [25]. Celem innego badania 2. fazy (TRYPHAENA) była ocena bezpieczeństwa kardiologicznego krótkiego (18 tygodni) przedoperacyjnego leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w skojarzeniu z równoczesną lub sekwencyjną chemioterapią zawierającą lub niezawierającą antracyklin (1–3×FE₁₀₀C/PH→4–6×D_{75–100}/PH; 1–3×FE₁₀₀C/→4–6×D_{75–100}/PH; 6×D₇₅/karboplatyna_{AUC6}/PH) [26]. W badaniu tym nie wykazano różnic w zakresie tolerancji kardiologicznej obejmującej bezobjawowe obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz objawową niewydolność serca. Niezależnie od przyjętej definicji (ypT0/is bądź ypT0ypN0) odsetek uzyskanych pCR zawierał się w granicach 50–66% [26]. Podobnie jak w badaniu NeoSphere, wyższy odsetek pCR uzyskano u chorych bez ekspresji receptorów steroidowych [23, 26].

Leczenie przedoperacyjne w odniesieniu do leczenia pooperacyjnego w erze terapii anty-HER2

W badaniach przed wdrożeniem terapii anty-HER2 wykazano, że czas przeżycia chorych na wczesnego raka piersi nie zależy od tego, czy leczenie systemo-

Tabela 3. Badania kliniczne z użyciem podwójnej blokady anty-HER2 w postępowaniu przedoperacyjnym i pooperacyjnym

Badanie	Faza	Schemat
NeoALTTO [18]	3.	$L_6 \text{ tyg.} \rightarrow L/P_{12 \text{ tyg.}} \rightarrow OP \rightarrow 3 \times FEC \rightarrow L_{34 \text{ tyg.}}$ vs. $H_6 \rightarrow H/P_{12} \rightarrow OP \rightarrow 3 \times FEC \rightarrow H_{34}$ vs. $L/H_6 \rightarrow L/H/P_{12} \rightarrow OP \rightarrow 3 \times FEC \rightarrow L/H_{34}$
ALTTO [30]	3.	$CHT_{12-18 \text{ tyg.}}$ lub $ANT_{9-12} \rightarrow T_{12}$ lub DK_{18} w skojarzeniu z anty HER2 _{52 \text{ tyg.}}: T vs. L vs. $T_{12} \rightarrow L_{34}$ vs. T/L_{52}}
NeoSphere [23]	2.	$4 \times D/H \rightarrow OP \rightarrow 3 \times FE_{90}C/H_{\text{cykle 5-17}}$ vs. $4 \times D/H/PE \rightarrow OP \rightarrow 3 \times FE_{90}C/H_{5-17}$ vs. $4 \times D/PE \rightarrow OP \rightarrow 3 \times FE_{90}C/H_{5-21}$ vs. $4 \times H/PE \rightarrow OP \rightarrow 4 \times D \rightarrow 3 \times FE_{90}C/H_{5-17}$
APHINITY [31]	3.	$3-4 \times FAC/FEC \rightarrow 3-4 \times D/PE/H_{18 \text{ cykli}}$ lub $12 \times P/PE/H_{18}$ vs. $4 \times AC/EC_{\text{co 3 lub 2 tyg.}} \rightarrow 4 \times D/PE/H_{18}$ lub $12 \times P/PE/H_{18}$ vs. $6 \times DK/PE/H_{18}$

D — docetaksel (75→100 mg/m² co 3 tygodnie *i.v.*); PE — pertuzumab (840→420 mg co 3 tygodnie *i.v.*); P — paklitaksel (80 mg/m² co tydzień *i.v.*); H — trastuzumab (8→6 mg/kg co 3 tygodnie *i.v.*); L — lapatynib; dd (*dose dense*) — gęsta dawka — skrócenie czasu pomiędzy cyklami; F — 5-fluorouracyl; A — dokсорubicyna; C — cyklofosfamid; E — epirubicyna; K — karboplatyna; OP — operacja; CHT — chemioterapia; ANT — antracykliny; T — taksoidy

we stosowane jest przed zabiegiem, czy po zabiegu. Przedoperacyjna hormonoterapia i/lub chemioterapia zwiększają jednak możliwość zastosowania leczenia oszczędzającego, a uzyskanie pCR przekłada się na poprawę w zakresie DFS i OS [27, 28]. Po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 wykazano, że skojarzenie przed zabiegiem leków ukierunkowanych molekularnie i chemioterapii pozwala zwiększyć odsetek pCR (tab. 1, 2) [13–16, 18–21]. Opublikowana w 2016 roku metaanaliza obejmująca ponad 5000 chorych na HER2-dodatniego raka piersi i 38 badań wykazała ponadto, że uzyskanie pCR związane jest także z dłuższym EFS i OS [29].

Pojedynczą (trastuzumab) i podwójną blokadę (lapatynib/trastuzumab lub pertuzumab/trastuzumab) dodaną do chemioterapii porównano — odpowiednio — w badaniach NeoALTTO (leczenie przedoperacyjne) i ALTTO (leczenie pooperacyjne) [18, 30] oraz NeoSphere (leczenie przedoperacyjne) i APHINITY (leczenie pooperacyjne) (tab. 3) [23, 31]. W badaniu NeoALTTO wydłużenie EFS i OS uzyskano wyłącznie w grupie chorych z pCR [22], a w badaniu 3. fazy ALTTO względna poprawa w zakresie DFS wyniosła 16% na korzyść skojarzenia lapatynibu z trastuzumabem, jednak różnica ta była nieznamienna (HR = 0,84; 97,5% CI = 0,70–1,02; p = 0,048), a u chorych otrzymujących lapatynib występowało więcej działań niepożądanych [30].

Skojarzenie podwójnej (pertuzumab/trastuzumab) blokady i chemioterapii w badaniu NeoSphere pozwoliło osiągnąć wyższy odsetek pCR i trend w zakresie poprawy DFS w porównaniu z pojedynczą blokadą trastuzumabem [23, 24]. W badaniu 3. fazy APHINITY dołączenie pertuzumabu do chemioterapii i 12-miesięcznego leczenia trastuzumabem z ewentualną hormonoterapią zwiększyło udział 3-letnich przeżyć bez inwazyjnego nawrotu z 90 do 92% (HR = 0,77; 95% CI: 0,62–0,96; p = 0,02), bez zwiększenia odsetka działań niepożądanych. Korzyść w zakresie DFS była wyższa w podgrupie chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych (HR = 0,77; 95% CI: 0,62–0,96; p = 0,02) [31].

W 2013 roku FDA zarejestrowała pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem u chorych na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego (w tym zapalnego) oraz wczesnego raka piersi (średnica pierwotnego guza powyżej 2 cm lub zajęcie przerzutami pachowych węzłów chłonnych). W 2015 roku schemat ten został zarejestrowany przez EMA, a także ujęty w wytycznych konferencji St. Gallen [8, 9, 32]. W roku 2016 brytyjski NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) uznał za uzasadnione stosowanie w leczeniu przedoperacyjnym pertuzumabu i trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, podkreślając jednak konieczność negocjacji z producentem kosztów terapii [33]. Według zaleceń konferencji St. Gallen z roku 2017 stosowanie powyższego schematu można rozważyć u chorych na raka HER2-dodatniego leczonych z intencją radykalną w przypadku zajęcia przerzutami węzłów chłonnych i/lub nieobecności ekspresji receptorów steroidowych [10].

Podsumowanie

W leczeniu przedoperacyjnym podwójna blokada anty HER2 z zastosowaniem trastuzumabu i pertuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią zwiększa odsetek pCR, a jednocześnie nie nasila toksyczności leczenia. U chorych na raka piersi uzyskanie pCR pod wpływem leczenia przedoperacyjnego może się przekładać na poprawę parametrów przeżycia, zwłaszcza w odniesieniu do agresywnych fenotypów (raka trójjujemnego i HER2-dodatniego). W zaleceniach międzynarodowych podwójna blokada z zastosowaniem trastuzumabu i pertuzumabu jest jedną z możliwości leczenia przedoperacyjnego chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Dotyczy to zwłaszcza chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak obecność przerzutów w węzłach chłonnych i/lub nieobecność ekspresji receptorów steroidowych.

Wykład wygłoszony na sesji satelitarnej Roche podczas XX Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w dniu 15 września 2017 roku.

Konflikt interesów: wykłady, udział w kongresach, grupy doradcze: AstraZeneca, Pfizer, Roche, GSK, Novartis, Teva, Amgen, Eisai.

Piśmiennictwo

1. Tzahar E, Waterman H, Chen X, et al. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol.* 1996; 16(10): 5276–5287, doi: [10.1128/mcb.16.10.5276](https://doi.org/10.1128/mcb.16.10.5276), indexed in Pubmed: [8816440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8816440/).
2. Citri A, Skaria KB, Yarden Y. The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp Cell Res.* 2003; 284(1): 54–65, doi: [10.1016/S0014-4827\(02\)00101-5](https://doi.org/10.1016/S0014-4827(02)00101-5), indexed in Pubmed: [12648465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12648465/).
3. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell.* 2004; 5(4): 317–328, doi: [10.1016/S1535-6108\(04\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(04)00083-2), indexed in Pubmed: [15093539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093539/).
4. Junttila TT, Parsons K, Olsson C, et al. Superior in vivo efficacy of afucosylated trastuzumab in the treatment of HER2-amplified breast cancer. *Cancer Res.* 2010; 70(11): 4481–4489, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-09-3704](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3704), indexed in Pubmed: [20484044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484044/).
5. Nahta R, Hung MC, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res.* 2004; 64(7): 2343–2346, doi: [10.1158/0008-5472.can-03-3856](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-3856), indexed in Pubmed: [15059883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15059883/).
6. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res.* 2009; 69(24): 9330–9336, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-08-4597](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4597), indexed in Pubmed: [19934333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934333/).
7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384(9938): 164–172, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8), indexed in Pubmed: [24529560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529560/).
8. www.fda.gov.
9. www.ema.europa.eu.
10. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017; 28(8): 1700–1712, doi: [10.1093/annonc/mdx308](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx308), indexed in Pubmed: [28838210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838210/).
11. Carey LA, Metzger R, Dees EC, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(15): 1137–1142, doi: [10.1093/jnci/dji206](https://doi.org/10.1093/jnci/dji206), indexed in Pubmed: [16077072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16077072/).
12. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003; 12(5): 320–327, doi: [10.1016/S0960-9776\(03\)00106-1](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(03)00106-1), indexed in Pubmed: [14659147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14659147/).
13. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(1): 228–233, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-06-1345](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1345), indexed in Pubmed: [17200359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17200359/).
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.* 2010; 375(9712): 377–384, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4), indexed in Pubmed: [20113825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20113825/).
15. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(12): 2024–2031, doi: [10.1200/JCO.2009.23.8451](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8451), indexed in Pubmed: [20308670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308670/).
16. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(9): 869–878, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70329-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70329-7), indexed in Pubmed: [22884505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22884505/).
17. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet Oncology.* 2014; 15(6): 640–647, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70080-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70080-4).
18. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 379(9816): 633–640, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61847-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61847-3), indexed in Pubmed: [22257673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22257673/).
19. Carey LA, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. *J Clin Oncol.* 2016; 34(6): 542–549, doi: [10.1200/JCO.2015.62.1268](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1268), indexed in Pubmed: [26527775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527775/).
20. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(12): 1183–1192, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70411-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70411-X), indexed in Pubmed: [24095300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24095300/).
21. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol.* 2012; 30(16): 1989–1995, doi: [10.1200/JCO.2011.39.0823](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.0823), indexed in Pubmed: [22493419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22493419/).
22. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol.* 2014; 15(10): 1137–1146, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70320-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70320-1), indexed in Pubmed: [25130998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25130998/).
23. 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, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9), indexed in Pubmed: [22153890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153890/).
24. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 791–800, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7), indexed in Pubmed: [27179402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179402/).
25. Bianchini G, Kiermaier A, Bianchi GV, et al. Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2017; 19(1): 16, doi: [10.1186/s13058-017-0806-9](https://doi.org/10.1186/s13058-017-0806-9), indexed in Pubmed: [28183321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183321/).
26. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013; 24(9): 2278–2284, doi: [10.1093/annonc/mdt182](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182), indexed in Pubmed: [23704196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23704196/).
27. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(3): 188–194, doi: [10.1093/jnci/dji021](https://doi.org/10.1093/jnci/dji021), indexed in Pubmed: [15687361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15687361/).
28. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008; 26(5): 778–785, doi: [10.1200/JCO.2007.15.0235](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0235), indexed in Pubmed: [18258986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18258986/).
29. Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2(6): 751–760, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.6113](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6113), indexed in Pubmed: [26914222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26914222/).

30. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(10): 1034–1042, doi: [10.1200/JCO.2015.62.1797](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1797), indexed in Pubmed: [26598744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598744/).
31. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(2): 122–131, doi: [10.1056/NEJMoa1703643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643), indexed in Pubmed: [28581356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581356/).
32. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Panel Members. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015; 26(8): 1533–1546, doi: [10.1093/annonc/mdv221](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221), indexed in Pubmed: [25939896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939896/).
33. www.nice.org.uk.