



Terapi Kanker Payudara Stadium Lanjut HER2 (+)

Hastarita Lawrenti
Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Pada sekitar 15%-20% kanker payudara dijumpai *over*-ekspresi dan/atau amplifikasi *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2). Subtipe kanker payudara ini dikaitkan dengan perilaku agresif, kekambuhan tinggi, dan prognosis buruk. Namun, dengan dikenalkannya terapi target HER2, *trastuzumab*, harapan hidup pasien meningkat. Pada pasien HER2 positif dengan stadium lanjut, *taxane* yang dikombinasi dengan *trastuzumab* dan *pertuzumab* diberikan dalam *setting* lini pertama. Pada lini kedua dan berikutnya, tersedia beberapa terapi anti-HER2, seperti *trastuzumab deruxtecan*, *tucatinib*, *T-DM1*, *neratinib*, *lapatinib*, *pyrotinib*, *margetuximab*.

Kata kunci: HER2, kanker payudara, stadium lanjut.

ABSTRACT

Approximately 15-20% of breast cancers harbor human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) overexpression and/or amplification. This subtype of breast cancer is associated with aggressive behavior, high recurrence rates, and worse prognosis. However, with the introduction of HER2-targeted therapy, trastuzumab, the survival rates have greatly improved. In patients with HER2 positive advanced disease, taxane in combination with trastuzumab and pertuzumab is given in the first-line setting. In the second-line setting and beyond, several emerging anti-HER2 therapies are becoming available including trastuzumab deruxtecan, tucatinib, T-DM1, neratinib, lapatinib, pyrotinib, margetuximab.

Keywords: HER2, breast cancer, advanced stage.

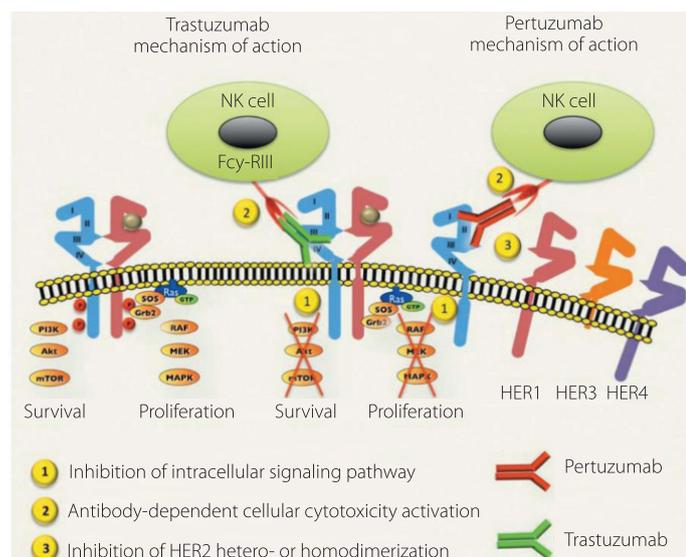


Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) mengalami *over*-ekspresi dan/atau amplifikasi pada sekitar 15%-20% kasus kanker payudara.^{1,2} Kanker payudara stadium lanjut *over*-ekspresi dan/atau amplifikasi HER2 merupakan subtipe yang klinis agresif dengan *outcome survival* buruk.^{1,2} Namun, dengan penggunaan terapi target HER2 atau anti-HER2 *trastuzumab*, telah terjadi perbaikan angka *survival*.¹ *Trastuzumab* bekerja dengan mengikat domain IV ekstraseluler dari HER2, sehingga menghambat berbagai jalur *signaling* intraseluler, meningkatkan degradasi HER2, dan mengaktifkan respons imun melalui sitotoksitas seluler tergantung antibodi (**Gambar 1**).¹ *Trastuzumab* tunggal memiliki efikasi rendah, tetapi penambahan kemoterapi bersifat sinergistik.¹ *Trastuzumab* dan kemoterapi memperbaiki *progression free survival* (PFS) dan *overall survival* (OS) pasien kanker payudara stadium dini dan lanjut HER2 positif secara bermakna.²

Alamat Korespondensi email: hasta.rita8585@gmail.com



Gambar 1. Mekanisme kerja *trastuzumab*.^{1,3}

Walaupun terdapat perbaikan, masih banyak tantangan, di antaranya kekambuhan pasien dan resistensi terhadap terapi anti-HER2.¹ Sekitar 16%-22% pasien kanker payudara

stadium dini mengalami kekambuhan, dan 22%-25% pasien kanker payudara metastatik HER2 positif menunjukkan resistensi primer (*de novo*) atau sekunder (didapat) terhadap terapi



target HER2.² Sebagian besar pasien kanker payudara metastatik yang awalnya berespons terhadap *trastuzumab*, mengalami resistensi dalam 1 tahun setelah terapi dimulai.⁴ Oleh karena itu, telah dikembangkan strategi terapi lain dengan target HER2.^{1,2} Tulisan ini lebih berfokus pada pasien kanker payudara HER2 positif stadium lanjut.

Pilihan Terapi Lini Pertama

Kombinasi *trastuzumab* dan *pertuzumab* serta kemoterapi merupakan terapi standar lini pertama pasien kanker payudara stadium lanjut HER2 positif.^{1,5} *Pertuzumab* termasuk antibodi monoklonal yang mengikat domain II ekstraseluler dari HER2 yang mencegah dimerisasi HER2 dengan reseptor HER lain, serta menyebabkan blokade *signaling* yang lebih komprehensif.¹ Persetujuan penggunaan *pertuzumab* adalah berdasarkan hasil uji klinik CLEOPATRA.¹ Dalam uji klinik fase III ini, pasien kanker payudara metastatik HER2 positif ($n=808$) mendapat terapi *trastuzumab* dan *docetaxel* dengan *pertuzumab* atau plasebo sebagai terapi lini pertama.^{6,7}

Hasil uji klinik CLEOPATRA menunjukkan bahwa pasien yang mendapat *trastuzumab*, *docetaxel*, dan *pertuzumab*, memiliki *progression free survival* (PFS) lebih panjang dibandingkan *trastuzumab*, *docetaxel*, plasebo (18,7 bulan vs 12,4 bulan; $p < 0,001$).⁶ *Overall response rate* (ORR) dicapai berturut-turut sebesar 80,2% dan 69,3%.¹ Setelah *follow up* sekitar 100 bulan, *overall survival* (OS) lebih panjang pada pasien dengan *trastuzumab*, *docetaxel*, dan *pertuzumab* (median OS 57,1 bulan vs 40,8 bulan; $p < 0,001$).⁷

Pilihan Terapi Lini Kedua

Pada sebagian besar pasien yang progresif dengan kemoterapi berbasis *trastuzumab* atau *pertuzumab* pada lini pertama, monoterapi T-DM1 dipertimbangkan menjadi terapi standar lini kedua.^{1,5} T-DM1 merupakan *antibody drug conjugate* (ADC) yang terdiri dari terapi target HER2, *trastuzumab*; sitotoksik penghambat mikrotubulus, DM1 (derivat *maytansine*); dan penghubung yang sifatnya stabil.¹

Uji klinik fase III, EMILIA, membandingkan T-DM1 dengan *lapatinib plus capecitabine*, yang merupakan terapi standar lini kedua sebelumnya untuk pasien kanker payudara stadium lanjut HER2 positif ($n=991$).^{8,9} Pasien harus progresif dengan *trastuzumab* dan

taxane dalam *setting* metastatik atau progresif <6 bulan setelah menyelesaikan terapi untuk stadium dini.^{8,9} Terdapat perbaikan PFS (median 9,6 bulan vs 6,4 bulan; $p < 0,001$) dan OS (median 29,9 bulan vs 25,9 bulan; $p < 0,001$).^{8,9} ORR lebih tinggi pada kelompok T-DM1 (44% vs 31%).^{8,9} Efek samping derajat ≥ 3 dan yang menyebabkan penurunan dosis lebih sedikit pada kelompok T-DM1.^{1,8}

Uji klinik fase III lain, TH3RESA, menunjukkan perbaikan PFS (median 6,2 bulan vs 3,3 bulan; $p < 0,001$) dan OS (median 22,7 bulan vs 15,8 bulan; $p < 0,001$) dengan T-DM1 dibandingkan terapi pilihan dokter, pada pasien kanker payudara HER2 positif yang pernah mendapat 2 lini terapi anti-HER2 termasuk *trastuzumab* dan *lapatinib* ($n=602$).¹⁰ Berdasarkan kedua hasil uji klinik fase III tersebut, T-DM1 disetujui oleh US FDA dan EMA pada tahun 2013.¹

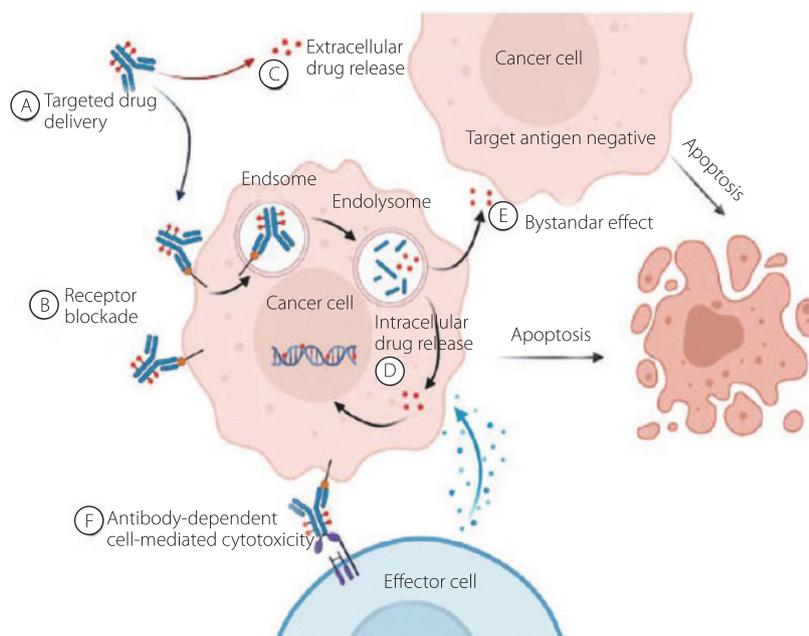
Sebelum T-DM1 dikembangkan, *lapatinib* kombinasi dengan *capecitabine* merupakan terapi standar lini kedua.¹ *Lapatinib* merupakan molekul kecil oral yang menghambat *tyrosine kinase* HER2 dan HER1 secara reversibel.^{1,11} *Lapatinib* kombinasi dengan *capecitabine* superior dibandingkan *capecitabine* saja pada pasien kanker payudara HER2 positif yang telah diterapi sebelumnya dengan

progresivitas lebih panjang pada kelompok *lapatinib* dan *capecitabine* (8,4 bulan vs 4,4 bulan; $p < 0,001$).¹¹ Perbaikan ini dicapai tanpa peningkatan efek toksik serius.¹¹

Berdasarkan hasil uji klinik ini, *lapatinib* dan *capecitabine* disetujui untuk terapi pasien kanker payudara metastatik HER2 positif yang progresif dengan *anthracycline*, *taxane*, dan *trastuzumab*.¹

Dengan perkembangan terapi dan efikasi yang lebih baik berdasarkan hasil uji klinik, *guideline* terkini justru memasukkan *trastuzumab deruxtecan* sebagai lini kedua.⁵ *Trastuzumab deruxtecan* merupakan ADC yang terdiri dari *trastuzumab*, penghubung, dan penghambat *topoisomerase I* poten sebagai obat sitotoksik dengan rasio obat terhadap antibodi sekitar 8 (Gambar 2).^{1,12-14} Selain itu, *trastuzumab deruxtecan* memiliki efek *bystander*, yang menunjukkan bahwa *trastuzumab deruxtecan* memiliki efek terhadap sel-sel tumor di sekitarnya terlepas dari ekspresi target oleh sel, karena sitotoksin yang dilepaskan dapat menembus membran sel dengan mudah (Gambar 2).^{1,12-14}

Uji klinik fase III, DESTINY-Breast03, dilakukan pada pasien kanker payudara metastatik HER2 positif yang pernah diterapi sebelumnya



Gambar 2. Mekanisme kerja *trastuzumab deruxtecan*.¹²⁻¹⁴

anthracycline, *taxane*, dan *trastuzumab* ($n=324$).¹¹ Median waktu sampainya

dalam 6 bulan setelah terapi neoadjuvan atau dengan *trastuzumab* atau *taxane*, atau progresif



adjuvan *trastuzumab* atau *taxane* ($n= 524$).¹⁵ Pasien mendapat terapi *trastuzumab deruxtecan* atau T-DM1.¹⁵ Median PFS pada kelompok *trastuzumab deruxtecan* lebih baik dibandingkan T-DM1 (28,8 bulan vs 6,8 bulan; $p < 0,0001$).¹⁵ Median OS belum tercapai pada kedua kelompok dengan *overall survival events* sebesar 28% pada kelompok *trastuzumab deruxtecan* dan 37% pada kelompok T-DM1 ($p=0,0037$).¹⁵ Efek samping yang membutuhkan terapi segera derajat 3 atau lebih sebanding pada kedua kelompok (56% vs 52%).¹⁵ Sejumlah 15% pasien kelompok *trastuzumab deruxtecan* dan 3% pasien kelompok T-DM1 mengalami penyakit paru interstisial atau pneumonitis (tidak terdapat derajat 4 dan 5 pada kedua kelompok).¹⁵

Pada umumnya, *trastuzumab* diberikan pada pasien kanker payudara dengan ekspresi HER2 tinggi (skor imunohistokimia +3), *trastuzumab deruxtecan* merupakan terapi yang menjanjikan karena dapat diberikan pada pasien dengan ekspresi HER2 rendah (skor imunohistokimia +1, atau +2 dan hasil negatif pada *in situ hybridization*).¹⁶ Hal ini didukung oleh uji klinik fase III lainnya, DESTINY-Breast04 yang dilakukan pada pasien kanker payudara metastatik HER2 rendah, yang pernah mendapat 1 atau 2 lini kemoterapi sebelumnya ($n= 557$).¹⁶ Pasien mendapat terapi *trastuzumab deruxtecan* atau kemoterapi pilihan dokter.¹⁶ Secara keseluruhan, median PFS (9,9 bulan vs 5,1 bulan; $p < 0,001$) dan OS (23,4 bulan vs 16,8 bulan; $p=0,001$) lebih baik pada kelompok *trastuzumab deruxtecan*.¹⁶ Demikian juga di antara pasien dengan reseptor hormon positif, median PFS (10,1 bulan vs 5,4 bulan; $p < 0,001$) dan OS (23,9 bulan vs 17,5 bulan; $p=0,003$) lebih baik pada kelompok *trastuzumab deruxtecan*.¹⁶ Efek samping derajat ≥ 3 berturut-turut dijumpai sebesar 52,6% dan 67,4% pada kelompok *trastuzumab deruxtecan* dan kemoterapi pilihan dokter.¹⁶ Penyakit paru interstisial terjadi pada 12,1% pasien yang mendapat *trastuzumab deruxtecan*; 0,8%-nya dengan derajat 5.¹⁶

Berdasarkan hasil uji klinik fase III di atas, *trastuzumab deruxtecan* telah disetujui US FDA untuk: 1) Terapi pasien kanker payudara metastatik atau tidak dapat dibedah HER2 positif yang telah mendapat regimen berbasis anti-HER2 sebelumnya dalam *setting* metastatik atau *setting* neoadjuvan atau adjuvan dan mengalami kekambuhan selama atau dalam 6 bulan setelah menyelesaikan terapi, 2) Pasien kanker payudara metastatik

atau tidak dapat dibedah HER2 rendah (skor imunohistokimia +1 atau +2 dan hasil negatif pada *in situ hybridization*) yang telah mendapat kemoterapi sebelumnya dalam *setting* metastatik atau mengalami kekambuhan selama atau dalam 6 bulan setelah kemoterapi adjuvan.¹⁷

Trastuzumab deruxtecan memiliki potensi untuk diberikan pada pasien kanker payudara HER2 positif dengan metastasis ke otak.^{18,19} Dalam analisis subgrup uji klinik fase III, pasien dengan metastasis ke otak ($n= 82$) yang mendapat *trastuzumab deruxtecan* memiliki *overall intracranial response* 63,8%, dibandingkan 33,3% dengan T-DM1.¹⁸ Sementara itu, analisis subgrup uji klinik fase II menunjukkan bahwa *trastuzumab deruxtecan* menghasilkan *intracranial response rate* 47,1% pada pasien dengan metastasis ke otak ($n= 24$).¹⁹

Terapi Setelah *Trastuzumab*, *Pertuzumab*, dan T-DM1

Belum ada algoritma terapeutik yang jelas untuk pasien kanker payudara metastatik HER2 yang progresif dengan *trastuzumab*, *pertuzumab*, dan T-DM1.¹ Terdapat beberapa obat yang telah disetujui dalam *setting* ini dan dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini berikutnya walaupun urutan optimal belum diketahui.¹ Pilihan terapi harus mempertimbangkan karakteristik pasien, seperti riwayat medis pasien, toksisitas pada lini sebelumnya, waktu sampai penyakitnya progresif, lokasi metastasis, preferensi pasien, dan biaya.¹

Tucatinib

Tucatinib merupakan penghambat *tyrosine kinase* oral yang sangat selektif terhadap *domain kinase* HER2 dengan penghambatan minimal terhadap HER1.^{1,20} Uji klinik fase II, HER2CLIMB, dilakukan pada pasien kanker payudara metastatik yang sebelumnya diterapi dengan *trastuzumab*, *pertuzumab*, dan T-DM1 ($n= 612$).^{20,21} Pasien dengan metastasis otak dimasukkan dalam uji klinik ini, kecuali jika memerlukan intervensi lokal tambahan.^{20,21} Pasien mendapat terapi *tucatinib* atau plasebo dalam kombinasi dengan *trastuzumab* dan *capecitabine*.^{20,21} Median PFS pada kelompok *tucatinib* adalah 7,8 bulan, dibandingkan 5,6 bulan pada kelompok plasebo ($p < 0,001$), sedangkan median OS berturut-turut adalah 21,9 bulan dan 17,4 bulan ($p= 0,00480$).^{20,21} Di antara pasien dengan metastasis otak, median PFS (7,6 bulan vs 5,4 bulan; $p < 0,001$)

dan median OS (18,1 bulan vs 12 bulan; $p= 0,005$) lebih baik pada kelompok *tucatinib*.^{20,21} ORR pada intrakranial cenderung lebih tinggi dengan *tucatinib* (47,3% vs 20,0%).^{20,21} Diare derajat 3 dan peningkatan enzim *transaminase* lebih sering dijumpai pada kelompok *tucatinib*.^{20,21}

Pada tahun 2020, *tucatinib* disetujui oleh US FDA untuk terapi kanker payudara stadium lanjut, metastatik, tidak dapat dibedah HER2 positif termasuk metastatik otak, yang telah mendapat 1 atau lebih regimen berbasis anti-HER2 dalam *setting* metastatik.¹

Neratinib

Neratinib merupakan penghambat *tyrosine kinase* oral yang menghambat HER1, HER2, dan HER4 secara ireversibel.^{1,22} Dalam uji klinik fase III, NALA, *neratinib* kombinasi dengan *capecitabine* dibandingkan dengan *lapatinib* kombinasi dengan *capecitabine* pada pasien kanker payudara metastatik HER2 positif yang telah mendapat setidaknya 2 anti-HER2, termasuk pasien metastasis sistem saraf pusat asimtomatik atau stabil ($n= 621$).²² Terdapat sekitar 16% pasien dengan penyakit sistem saraf pusat di awal dan skrining pasien metastasis sistem saraf pusat tidak diwajibkan dalam uji klinik ini.²² Secara keseluruhan, *neratinib* memperbaiki PFS (rerata 8,8 bulan vs 6,6 bulan; $p=0,006$) tetapi tidak memperbaiki OS (rerata 24 bulan vs 22,2 bulan; $p=0,210$).²² Pasien kelompok *neratinib* kurang memerlukan intervensi untuk sistem saraf pusat (22,8% vs 29,2%), hal ini menunjukkan waktu sampai terjadinya penyakit di sistem saraf pusat lebih lama dengan *neratinib*.²² Diare derajat 3 lebih sering dijumpai dengan *neratinib* (24,4% vs 12,5%) walaupun sudah diberikan profilaksis dengan obat anti-diare.^{1,22}

Berdasarkan hasil uji klinik ini, *neratinib* kombinasi dengan *capecitabine* disetujui US FDA pada tahun 2020 untuk pasien kanker payudara stadium lanjut setelah 2 atau lebih lini terapi dengan target HER2.¹

Pyrotinib

Pyrotinib merupakan penghambat *tyrosine kinase pan-HER*.^{1,23} Uji klinik fase III, PHOEBE, dilakukan pada pasien ireversibel kanker payudara stadium lanjut HER2 positif yang sebelumnya diterapi dengan *trastuzumab* dan *taxane* dan/atau *anthracycline* ($n= 267$).²³ Pasien mendapat terapi *pyrotinib* atau



lapatinib kombinasi dengan *capecitabine*.²³ Median PFS dijumpai sebesar 12,5 bulan dengan *pyrotinib plus capecitabine* dan 6,8 bulan dengan *lapatinib plus capecitabine* ($p < 0,001$).²³ ORR cenderung lebih baik dengan *pyrotinib plus capecitabine* (67,2% vs 51,5%).²³ Efek samping derajat 3 yang sering dijumpai adalah diare, yang lebih sering dijumpai pada kelompok *pyrotinib* (30,6% vs 8,3%).²³

Pyrotinib belum mendapat persetujuan dari US FDA, tetapi telah disetujui di Cina untuk digunakan dalam kombinasi dengan *capecitabine* pada pasien kanker payudara metastatik HER2 yang pernah diterapi regimen kemoterapi *anthracycline* atau *taxane* sebelumnya.^{1,24}

Margetuximab

Margetuximab merupakan antibodi monoklonal anti-HER2 derivat *trastuzumab* dengan rekayasa Fc, yang mengikat epitop yang sama dari HER2 (**Gambar 3**).^{1,25} Dibandingkan *trastuzumab*, *margetuximab* memiliki regio Fc imunoglobulin 1 yang dimodifikasi secara genetik, sehingga memiliki afinitas lebih tinggi terhadap alel (158V [ikatan tinggi] dan 158F [ikatan rendah]) reseptor stimulatori FcγRIIIA (dikode CD16A) dan afinitas yang lebih rendah terhadap reseptor penghambat FcγRIIB (dikode CD32B) dari sel NK, yang bertujuan meningkatkan sitotoksitas seluler tergantung antibodi (**Gambar 3**).^{1,25}

Uji klinik fase III, SOPHIA, dilakukan pada pasien kanker payudara metastatik HER2 positif setelah progresif dengan setidaknya 2 lini terapi anti-HER2, termasuk *pertuzumab* ($n= 536$).²⁶ Pasien mendapat *margetuximab* atau *trastuzumab*, keduanya dikombinasikan dengan kemoterapi.²⁶ Pasien yang mendapat *margetuximab* memiliki median PFS lebih baik dibandingkan *trastuzumab* (5,8 bulan vs 4,9 bulan; $p=0,03$), namun tidak diterjemahkan dalam median OS (21,6 bulan vs 21,9 bulan; $p=0,620$).²⁶ Di antara pasien dengan CD16A-158V, median OS lebih baik dengan *margetuximab* dibandingkan *trastuzumab* (31,1 bulan vs 22 bulan; HR 1,77; 95% CI 1,01-3,12). Reaksi infus lebih sering dijumpai pada kelompok *margetuximab*.²⁶

Margetuximab telah disetujui oleh US FDA pada tahun 2020 untuk terapi pada pasien yang telah mendapat 2 atau lebih regimen anti-HER2 sebelumnya, salah satunya untuk penyakit metastatik.¹

Terapi untuk Kanker Payudara Stadium Lanjut HER2 Positif dalam Guideline

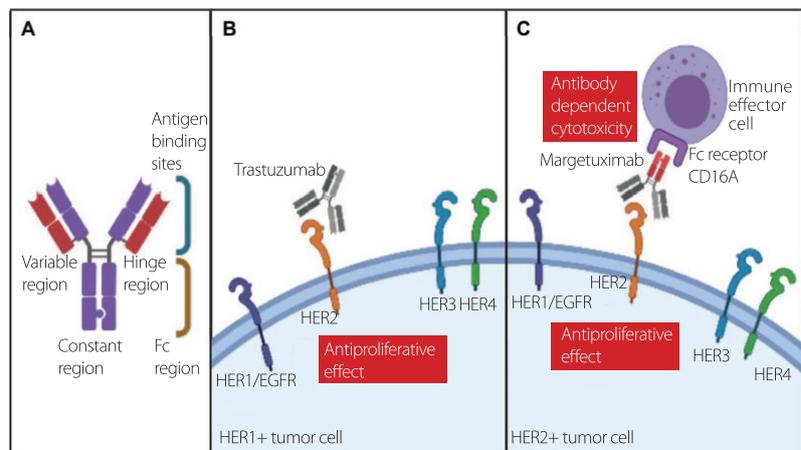
Dalam *guideline* NCCN untuk kanker payudara dengan reseptor estrogen dan/atau progesteron positif dan HER2 positif rekuren tidak dapat dibedah atau metastatik, anti-HER2 dapat dikombinasikan dengan terapi endokrin.²⁷ Anti-HER2 *trastuzumab* dapat ditambahkan pada penghambat *aromatase*, *fulvestrant*, atau *tamoxifen*.²⁷ Anti-HER2 lain seperti *lapatinib* dapat ditambahkan pada penghambat *aromatase*. Kombinasi *lapatinib* dan *trastuzumab* juga dapat ditambahkan pada penghambat *aromatase*.²⁷

Sementara itu, dalam kombinasi dengan kemoterapi, pilihan terapi lini pertama untuk kanker payudara rekuren tidak dapat dibedah atau metastatik reseptor hormon positif atau negatif dan HER2 positif adalah *pertuzumab* + *trastuzumab* + *docetaxel* atau *paclitaxel*; pilihan terapi lini kedua adalah *trastuzumab deruxtecan*; pilihan terapi lini ketiga adalah *tucatinib* + *trastuzumab* + *capecitabine* atau T-DM1; pilihan terapi lini keempat dan seterusnya adalah *trastuzumab* + *docetaxel* atau *vinorelbine*, *trastuzumab* + *paclitaxel* ± *carboplatin*, *capecitabine* + *trastuzumab* atau *lapatinib*, *trastuzumab* + *lapatinib*, *trastuzumab*

+ kemoterapi lain, *neratinib* + *capecitabine*, *margetuximab* + kemoterapi (*capecitabine*, *eribulin*, *gemcitabine*, atau *vinorelbine*).²⁷ *Guideline* ASCO yang dipublikasikan tahun 2022 merekomendasikan terapi target HER2 untuk pasien kanker payudara stadium lanjut HER2 positif, kecuali pasien dengan gagal jantung kongestif atau gangguan fraksi ejeksi ventrikel kiri.²⁸ *Trastuzumab*, *pertuzumab*, dan *taxane* direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dan *trastuzumab deruxtecan* sebagai terapi lini kedua.²⁸ Terdapat beberapa pilihan untuk terapi lini ketiga, yaitu *tucatinib*, T-DM1, *trastuzumab deruxtecan* (jika belum diberikan sebelumnya), *neratinib*, *lapatinib*, kemoterapi, *margetuximab*, terapi hormonal, dan *abemaciclib plus trastuzumab plus fulvestrant*, *pertuzumab* (jika belum diberikan sebelumnya).²⁸

SIMPULAN

Kanker payudara stadium lanjut *over*-ekspresi dan/atau amplifikasi HER2 merupakan subtype yang agresif secara klinis dengan *outcome survival* yang buruk. Namun, dengan penggunaan *trastuzumab*, telah terjadi perbaikan angka *survival*. Walaupun terdapat perbaikan mayor, masih terdapat berbagai tantangan yang dihadapi, di antaranya kekambuhan pasien dan resistensi terhadap terapi anti-HER2. Anti-HER2 lain telah dikembangkan dan pilihan terapi lini berikutnya harus mempertimbangkan karakteristik pasien, seperti riwayat medis pasien, toksisitas pada lini sebelumnya, waktu sampai penyakitnya progresif, lokasi metastasis, preferensi pasien, dan biaya yang diperlukan.



Gambar 3. A. Struktur *margetuximab*, B. Mekanisme kerja *trastuzumab*, C. Mekanisme kerja *margetuximab*.²⁵

DAFTAR PUSTAKA

1. Martinez-Saez O, Prat A. Current and future management of HER2-positive metastatic breast cancer. *JCO Oncol Pract*. 2021;17:594-604.
2. Choong GM, Cullen GD, O’Sullivan CC. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer. *CA*



- Cancer J Clin. 2020;70:355-74.
- Bartelemy P, Leblanc J, Goldbarg V, Wendling F, Kurtz JE. Pertuzumab: Development beyond breast cancer. *Anticancer Res.* 2014;34:1483-92.
 - Landaverde D, Verma S. Recent treatment advances in HER2-positive metastatic breast cancer: A clinical approach. *Clin Pract.* 2012;9(3):287-99.
 - Nader-Marta G, Martins-Branco D, de Azambuja E. How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *ESMO Open* 2022 doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100343.
 - Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro JS, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:724-34.
 - 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.
 - Martinez MT, Perez-Fidalgo JA, Martin-Martorell P, Cejalvo JM, Pons V, Bermejo B, et al. Treatment of HER2 positive advanced breast cancer with T-DM1: A review of the literature. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2016;97:96-106.
 - 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;367:1783-91.
 - 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.
 - Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2733-43.
 - Li LX, Zhang D, Liu BL, Lv D, Zhai JT, Guan XW, et al. Antibody-drug conjugates in HER2-positive breast cancer. *Chinese Medical Journal* 2022;135(3):261-7.
 - Azar I, Alkassis S, Fukui J, Alsawah F, Fedak K, Al Hallak MN, et al. Spotlight on trastuzumab deruxtecan (DS-8201, T-DXd) for HER2 mutation positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2021;12:103-14.
 - Nguyen X, Hooper M, Borlagdan JP, Palumbo A. A review of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki in HER2-positive breast cancer. *Ann Pharmacother.* 2021 doi: 10.1177/1060028021998320.
 - Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:105-17.
 - 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;387:9-20.
 - Trastuzumab deruxtecan. Product Information [FDA]. 2022 [cited 2022 May 29]. Available from: www.fda.gov.
 - Jacobson A. Trastuzumab deruxtecan improves progression-free survival and intracranial response in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases. *The Oncologist* 2022;27(Suppl 1):S3-4.
 - Jerusalem G, Park YH, Yamashita T, Hurvitz SA, Modi S, Andre F, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases: A DESTINY-Breast01 subgroup analysis. *Cancer Discov.* 2022;12:1-9.
 - Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:597-609.
 - Shah M, Wedam S, Cheng J, Fiero MH, Xia HM, Li F, et al. FDA approval summary: Tucatinib for the treatment of patients with advanced or metastatic HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27:1220-6.
 - Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:3138-49.
 - Xu BH, Yan M, Hu XC, Feng JF, Ouyang QC, Tong ZS, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): A multicenter, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:351-60.
 - Blair HA. Pyrotinib: First global approval. *Drugs* 2018 doi: 10.1007/s40265-018-0997-0.
 - Schlam I, Nunes R, Lynce F. Profile of margetuximab: Evidence to date in the targeted treatment of metastatic HER2-positive breast cancer. *Oncotargets and Therapy* 2022;15:471-8.
 - Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortes J, Curigliano G, Musolino A, et al. Margetuximab versus trastuzumab in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (SOPHIA): Final overall survival results from a randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol.* 2022 doi: 10.1200/JCO.21.02937.
 - NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. Version 4.2023 [cited 2023 May 26]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
 - Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, et al. Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2022;40:2612-35.