

## Le 2 dans HER2, c'est pour le récepteur, pas le nombre d'inhibiteurs

*Two in HER2 is for the receptor name, not the number of inhibitors*

David Sefrioui

CHU Charles Nicolle, Normandie Univ.,  
UNIROUEN, Inserm 1245, IRON group,  
unité d'oncologie digestive, service  
hépato-gastro-entérologie, 1 rue de  
Germont, 76031 Rouen Cedex

@ Correspondance : D. Sefrioui  
David.Sefrioui@chu-rouen.fr

### Référence

Taberero J, Hoff PM, Shen L, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB) : final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 (10) : 1372-1384. doi : 10.1016/S1470-2045(18)30481-9. Epub 2018 Sep 11.

### Introduction

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2 ; également nommé ERBB2) est un membre de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase HER qui joue un rôle important dans la carcinogenèse de nombreux cancers. Une surexpression de ce récepteur secondaire à une amplification génique est présente dans 20 % à 30 % des carcinomes mammaires et gastriques et est associé généralement à un plus mauvais pronostic [1, 2]. L'inhibition du récepteur HER2 a initialement été réservée aux patientes avec carcinome mammaire HER2 positif et plusieurs essais de phase III publiés au début des années 2000 ont montré que cette piste thérapeutique permettait d'améliorer significativement la survie des patientes tant en situation adjuvante que métastatique [3-5]. Dans le cancer gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) métastatique, l'essai TOGA a montré que l'adjonction du trastuzumab (anticorps monoclonal anti-HER2) à l'association de chimiothérapie par 5-FU et cisplatine permettait d'apporter un bénéfice net en survie globale (SG) (médiane de SG = 13,8 vs. 11,1 mois,  $p = 0,046$ ) aux patients présentant une tumeur avec surexpression HER2 [6]. La recherche d'une surexpression  $\pm$  amplification somatique de HER2 est actuellement recommandée de façon systématique dans cette situation puisqu'elle détermine l'accès au trastuzumab en première ligne métastatique. L'inhibition de HER2 correspond, soit à l'utilisation d'anticorps monoclonaux ciblant la partie extracellulaire (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine), soit à l'utilisation de petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase ciblant la partie intracellulaire du récepteur (lapatinib, nératinib).

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal anti-HER2 de type IgG1 qui a une action complémentaire au trastuzumab puisqu'il se fixe sur un épitope différent du récepteur, au niveau du domaine de dimérisation qui empêche ainsi l'hétérodimérisation avec les autres membres de la famille HER comme HER3. La démonstration du rationnel de la double inhibition du récepteur HER2 a également été apportée pour la première fois par les études réalisées en oncologie mammaire [7-9]. Ainsi, l'adjonction du pertuzumab à l'association trastuzumab et chimiothérapie a montré une amélioration significative des données de survie, là encore en situation adjuvante et métastatique.

L'étude de phase II JOSHUA testait cette double combinaison pertuzumab/trastuzumab en association à la capécitabine et cisplatine chez les patients avec cancer gastrique HER2 positif en première ligne métastatique et montrait un profil de tolérance et d'efficacité compatible avec la poursuite de l'évaluation dans l'essai de phase III JACOB [10]. Nous présentons ici les résultats d'efficacité et de tolérance de cette étude.

Pour citer cet article : Sefrioui D. Le 2 dans HER2, c'est pour le récepteur, pas le nombre d'inhibiteurs. *Hépatogastro et Oncologie digestive* 2019 ; 26 : 251-257. doi : 10.1684/hpg.2019.1739

## Le schéma de l'étude

L'étude JACOB est une étude de phase III, randomisée contre placebo, en double-aveugle, menée dans 197 centres répartis au sein de 30 pays. Les critères d'inclusion étaient un âge  $\geq 18$  ans, un adénocarcinome métastatique gastrique ou de la jonction œsogastrique confirmé histologiquement, une surexpression de HER2 réévaluée de façon centralisée (HER2 3+ ou HER2 2+ et hybridation *in situ* positive), la présence d'une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1, stade OMS 0 ou 1, FEVG  $\geq 55$  %, espérance de vie  $\geq 3$  mois et une

absence d'anomalie notable au niveau des paramètres biologiques traditionnels. Les critères d'exclusion étaient un antécédent documenté d'insuffisance cardiaque ou d'angor cardiaque dans les 6 mois précédents l'inclusion, la présence d'une HTA non contrôlée, une cardiopathie valvulaire ou rythmique symptomatique, un antécédent de traitement par chimiothérapie ou traitement anti-HER2 pour une néoplasie multimétastatique. Les patients étaient randomisés (1:1) entre pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie (bras expérimental) ou placebo + trastuzumab + chimiothérapie (bras contrôle).

TABLEAU 1 • Caractéristiques des patients à base-line.

	Groupe pertuzumab (n = 388)	Groupe contrôle (n = 391)
<b>Sexe</b>		
Homme	294 (76 %)	313 (82 %)
Femme	94 (14 %)	69 (18 %)
<b>Âge, années</b>		
Médiane (EIQ)	62,0 (54,5-69)	61,0 (54-68)
<b>Région géographique</b>		
Asie (Japon exclus)	143 (37 %)	146 (37 %)
Japon	40 (10 %)	40 (10 %)
Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Australie	133 (34 %)	133 (34 %)
Amérique du Sud, Europe de l'Est	72 (19 %)	73 (19 %)
<b>Mesurabilité</b>		
Maladie mesurable	351 (91 %)	352 (90 %)
Maladie non mesurable	37 (10 %)	40 (10 %)
<b>Nombre de sites métastatiques</b>		
1-2	305 (79 %)	303 (78 %)
> 2	83 (21 %)	88 (23 %)
<b>Sous-types histologiques (classification de Lauren)</b>		
Type diffus	18 (5 %)	21 (5 %)
Type intestinal	353 (91 %)	350 (89 %)
Autre <sup>†</sup>	17 (4 %)	21 (5 %)
<b>Localisation du primitif</b>		
Jonction œsogastrique	110 (18 %)	98 (25 %)
Gastrique	278 (72 %)	294 (75 %)
<b>Stade OMS</b>		
0	162 (42 %)	161 (41 %)
1	216 (58 %)	219 (59 %)
<b>Statut HER2</b>		
IHC 2+ et HIS positive	129 (33 %)	130 (33 %)
IHC 3+	159 (67 %)	261 (67 %)
<b>Antécédent de gastrectomie</b>		
Oui	105 (27 %)	102 (26 %)
Non	283 (73 %)	290 (74 %)

EIQ, écart inter-quartile ; HIS, hybridation *in situ* ; IHC, immunohistochimie ; MS, organisation mondiale de la santé ; † Mix ou indéterminé.

Le traitement était administré selon les modalités suivantes : trastuzumab IV (8 mg/kg à C1 puis 6 mg/kg à partir de C2) (J1) associé à la chimiothérapie par cisplatine IV 80 mg/m<sup>2</sup> (J1) + capécitabine PO 1 000 mg/m<sup>2</sup> \*2/j (J1-J14) ou 5-FU IV 800 mg/m<sup>2</sup>/j (J1-J5) ± prise de pertuzumab IV 840 mg (J1) ou placebo (J1). Les cures étaient réalisées par cycle de 3 semaines. Les réductions de doses étaient autorisées concernant les molécules de chimiothérapie mais pas pour le trastuzumab ou le pertuzumab. Les facteurs de stratification étaient la région géographique (Japon vs. Amérique du Nord ou Europe de l'Ouest ou Australie vs. Asie (Japon exclus) vs. Amérique du Sud ou Europe de l'Est), la présence d'un antécédent de gastrectomie (présence vs. absence), la détermination du statut HER2 (HER2 3+ vs. HER2 2+ et hybridation *in situ* positive).

L'évaluation néoplasique était réalisée par TDM TAP ou IRM toutes les 9 semaines ± 1 semaine. L'objectif principal de l'étude était la SG. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur, le taux et la durée de réponse objective (RO) ainsi que le taux de contrôle néoplasique à 6 semaines. La dysfonction systolique ventriculaire gauche (DSVG) était définie par une perte de 10 points de la fraction d'éjection (FE) cardiaque par rapport à l'initiation du traitement et une FE < 50 %. L'effectif attendu était de 780 patients et était calculé sur la base d'un HR à 0,777 et des données de survie attendues de 15,0 mois dans le bras contrôle vs. 19,3 mois dans le bras expérimental [6]. L'étude était conçue pour avoir une puissance de 80 % et mettre en évidence une différence significative de SG après 502 événements (p = 0,05).

Une analyse intermédiaire était prévue à 70 % de l'effectif total de l'étude.

## Les résultats

Entre juin 2013 et janvier 2016, un total de 3 287 patients a été screené et 780 ont été randomisés (respectivement n = 388 et 392 dans les bras expérimentaux et contrôle). Les données de survie ont été censurées en décembre 2016 et les durées médianes de suivi étaient respectivement de 24,4 et 25,0 mois dans les bras expérimentaux et contrôle. Les caractéristiques clinico-biologiques des patients sont indiquées en **tableau 1**. Un statut HER2 3+ était identifié en IHC dans 67 % de chacun des sous-groupes. Une adaptation d'au moins une dose était nécessaire chez 41 et 28 % des patients pour le 5-FU, 65 et 54 % pour la capécitabine et 28 et 19 % pour le cisplatine dans les groupes pertuzumab et placebo, respectivement. Un traitement de deuxième ligne était réalisé chez respectivement 43 et 42 % des patients durant la période de l'étude au sein des groupes pertuzumab et placebo.

## Efficacité

Il n'y avait pas de différence significative de SG entre les deux bras de l'étude (médiane de SG = 17,5 vs. 14,2 mois (HR 0,84 [IC 95 % (0,71-1,00) ; p = 0,057] (**figure 1**). L'analyse par sous-groupe ne permettait pas de dégager des facteurs prédictifs plus discriminants de réponse au pertuzumab (**figure 2**). L'ajout de pertuzumab était associé à une amélioration de la SSP (médiane de SSP = 8,5 vs. 7 mois (HR 0,73 [IC 95 % (0,62-0,86), p = 0,0001)

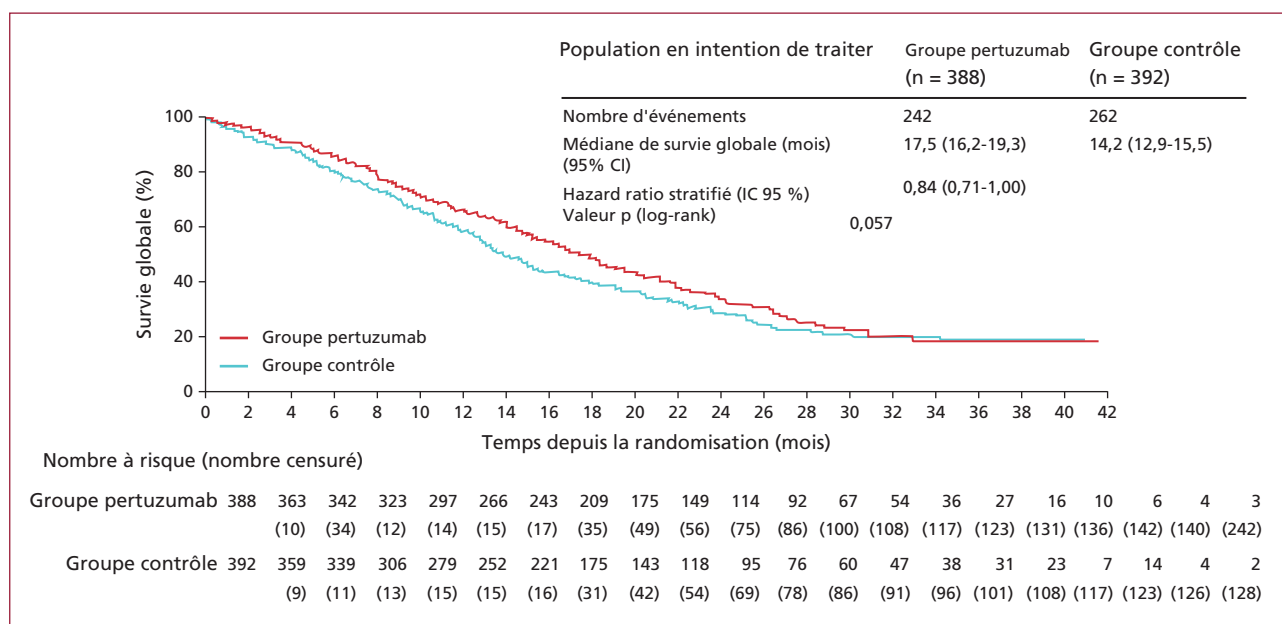


Figure 1 • Survie globale dans la population en intention de traiter.

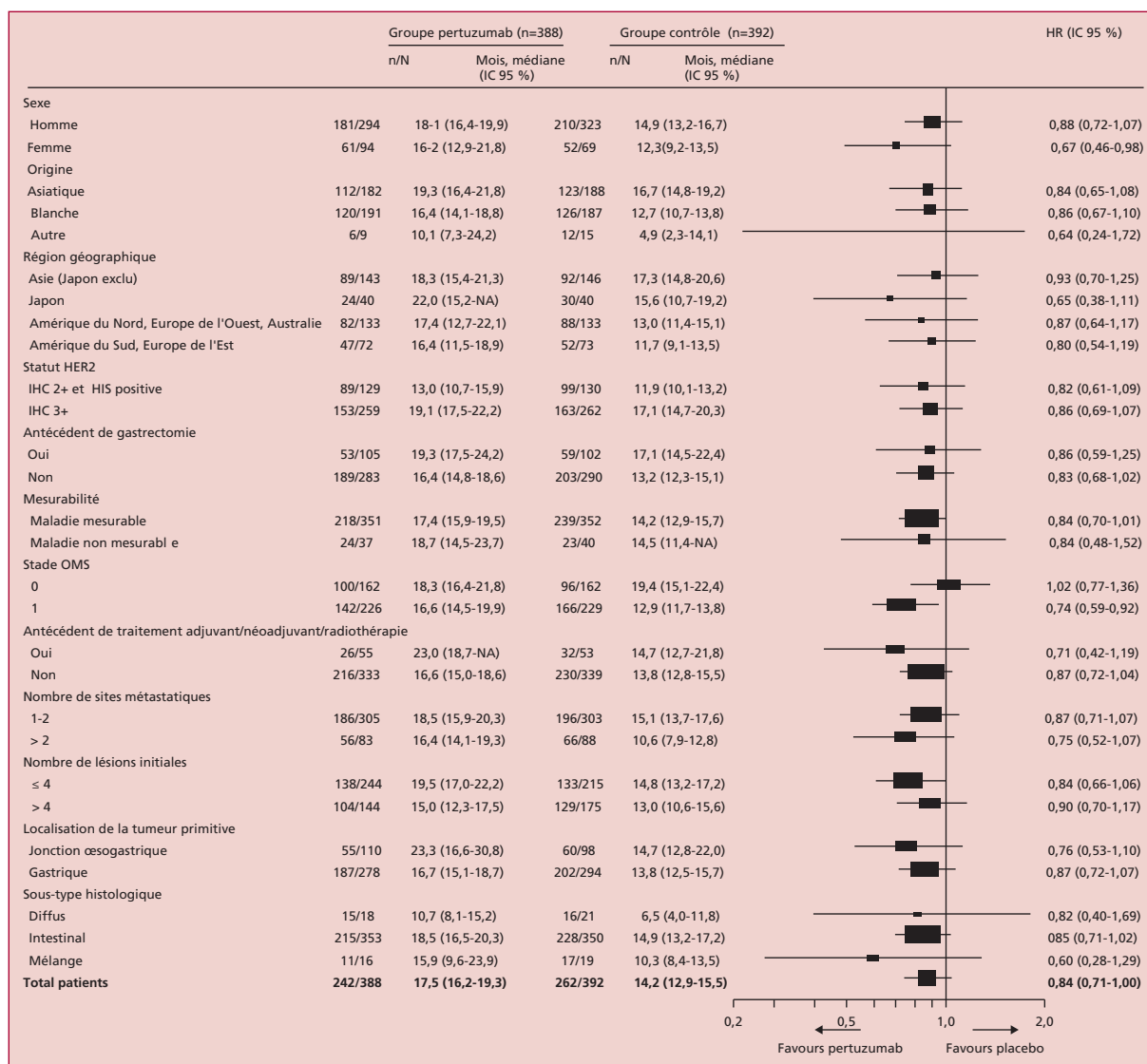


Figure 2 • Analyse en sous-groupe pour la survie globale.

(figure 3) ainsi que du taux de RO (56,7 vs. 48,3 %, p = 0,026) et de la durée de RO (médiane de durée de RO = 10,2 vs. 8,4 mois).

## Tolérance

Un effet indésirable (EI) était rapporté pour 99 % des patients de chacun des bras de l'étude. Un EI de grade  $\geq 3$  était rapporté pour 80 et 73 % des patients des bras pertuzumab et placebo, respectivement. Les EI de grade  $\geq 3$  les plus fréquemment documentés dans les bras pertuzumab et placebo étaient la neutropénie (30 et 28 %), l'anémie (15 et 17 %) et la diarrhée (13 et 6 %) (tableau 2). Un EI grave lié au traitement d'après l'investigateur était rapporté dans respectivement 12 et 10 % des groupes pertuzumab et placebo. Le taux de dysfonction systolique ventriculaire

gauche apparue pendant ou au décours du traitement n'était pas significativement différent entre les bras pertuzumab et contrôle que cette DSVG soit symptomatique (1 et < 1 %) ou asymptomatique (5 et 4 %). Il n'y avait pas de différence significative dans le temps à détérioration clinique entre les deux bras de traitement.

## Discussion

Les résultats de cette étude s'inscrivent dans la continuité de plusieurs autres essais négatifs récemment publiés sur l'intérêt du ciblage de la voie HER2 chez les patients avec cancer gastrique métastatique HER2 positif [11-15].

En effet, les stratégies basées sur l'optimisation des doses de trastuzumab [12], l'utilisation en deuxième ligne [13, 14] ou avec d'autres molécules tels que le lapatinib ou le trastuzumab emtansine [13, 14, 16] ont échoué à

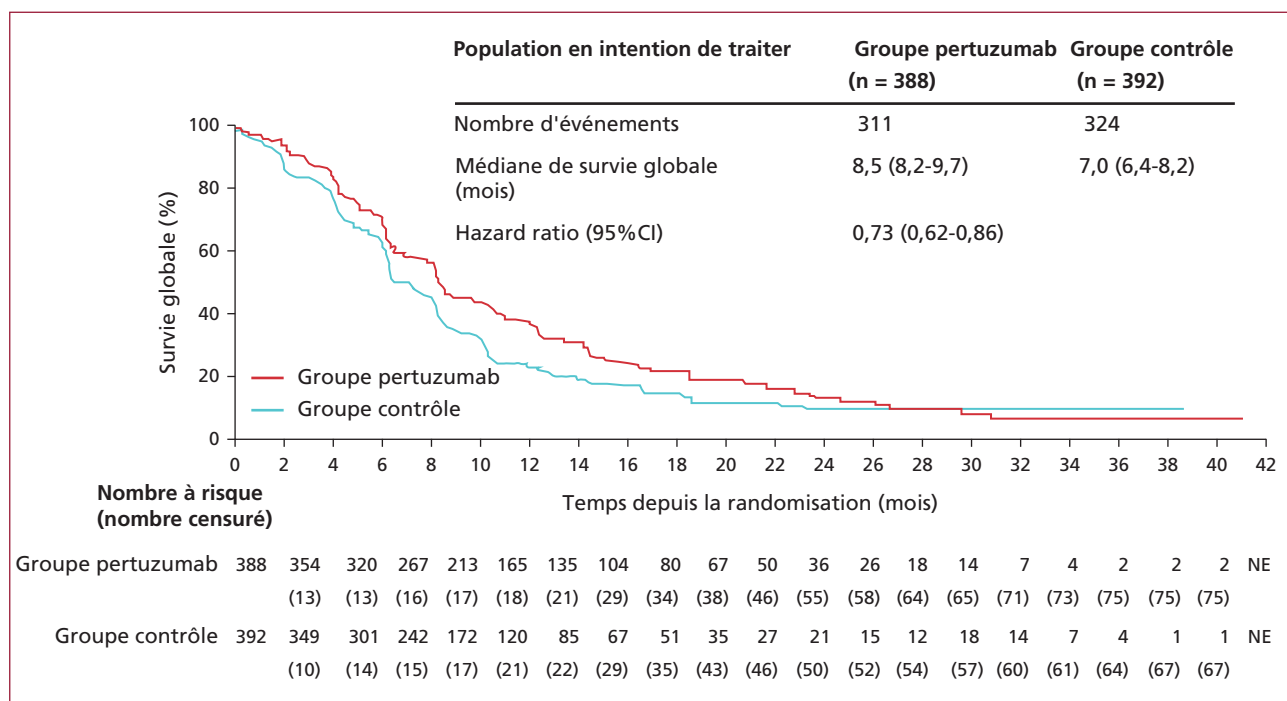


Figure 3 • Survie sans progression dans la population en intention de traiter.

améliorer la survie des patients avec cancer gastrique métastatique HER2 positif.

**Les résultats de cette étude s'inscrivent dans la continuité de plusieurs autres essais négatifs récemment publiés sur l'intérêt du ciblage de la voie HER2 chez les patients avec cancer gastrique métastatique HER2 positif**

Ce constat est un peu déroutant et contraste nettement avec le résultat de stratégies similaires qui ont été appliquées avec succès dans le cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2 [7, 8, 17, 18]. Ainsi, plusieurs études rétrospectives ont suggéré le bénéfice de la poursuite du blocage de la voie HER2 en situation d'échec après première ligne du cancer gastrique métastatique HER2 positif [19, 20] à l'instar des essais positifs qui avaient été publiés dans le cancer du sein avec surexpression HER2 [17, 18]. Cependant, deux essais prospectifs récents ont montré que cette stratégie ne s'avérait pas pertinente dès lors qu'elle était transposée au cancer gastrique métastatique avec surexpression de HER2 au diagnostic initial [11, 14]. L'explication pourrait venir du fait que cette voie de carcinogenèse serait potentiellement moins addictive dans le cancer gastrique que dans le cancer du sein tant en termes de l'importance de l'amplification qu'au niveau de l'hétérogénéité tumorale. Un autre élément de réflexion à prendre en compte pour expliquer l'absence d'efficacité à la poursuite du blocage de la

voie HER2 est celui du statut de cette surexpression au moment de l'initiation de la deuxième ligne. En effet, plusieurs travaux rétrospectifs ont montré que 25 à 35 % des cancers gastriques présentaient une perte d'expression de HER2 au moment de la progression tumorale et que cette perte d'expression était en partie corrélée à l'intensité de la surexpression initiale déterminée soit par immunohistochimie (marquage 2+ ou 3+) soit par hybridation *in situ* (déterminé par le ratio HER2/CEP17 > 4,36) [21, 22]. Les résultats de l'étude GASTHER3 récemment publiée, montrent un profil de réponse objective au traitement anti-HER2 en 2<sup>e</sup> ligne ainsi que des médianes de SSP significativement différentes entre les patients avec positivité persistante de HER2 vs. perte de positivité [23]. L'enjeu éthique sous-jacent est celui de la nécessité de refaire une endoscopie chez les patients pour la détermination de ce statut moléculaire voire de rebiosier un des sites métastatiques si le patient présente un antécédent de gastrectomie. La solution pourrait provenir de la biopsie liquide qui consiste à mettre en évidence cette amplification de HER2 par la détection d'ADN tumoral circulant à partir du plasma sanguin [24, 25]. Plusieurs travaux récents montrent des taux de concordance tissu/plasma au diagnostic tout à fait intéressants et suggèrent que le monitoring sous traitement pourrait aider à prédire la réponse aux thérapies ciblées en identifiant notamment les mécanismes susceptibles d'expliquer la progression tumorale selon que cette résistante est primaire ou acquise après une période de réponse sous traitement anti-HER2 [25, 26].

**TABLEAU 2 • Effets indésirables par grade.**

	Groupe pertuzumab (n = 385)				Groupe contrôle (n = 388)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausée	189 (49 %)	36 (9 %)	0	0	202 (52 %)	17 (4 %)	1 (0 %)	0
Diarrhée	186 (48 %)	49 (13 %)	2 (1 %)	0	111 (29 %)	24 (6 %)	0	1 (0 %)
Vomissement	122 (32 %)	25 (7 %)	0	0	104 (27 %)	21 (5 %)	1 (0 %)	0
Stomatite	67 (17 %)	15 (4 %)	0	0	60 (16 %)	9 (2 %)	0	0
Constipation	53 (14 %)	0	0	0	82 (21 %)	2 (1 %)	0	0
Douleur abdominale	40 (10 %)	5 (1 %)	0	0	46 (12 %)	5 (1 %)	0	0
Neutropénie	86 (22 %)	102 (27 %)	14 (4 %)	0	95 (25 %)	94 (24 %)	14 (4 %)	0
Anémie	103 (27 %)	54 (14 %)	2 (1 %)	0	85 (22 %)	59 (15 %)	5 (1 %)	1 (0 %)
Leucopénie	55 (14 %)	20 (5 %)	2 (1 %)	0	49 (13 %)	18 (5 %)	2 (1 %)	0
Thrombopénie	47 (12 %)	9 (2 %)	5 (1 %)	0	57 (15 %)	12 (3 %)	4 (1 %)	0
Neutropénie fébrile	0	4 (1 %)	6 (2 %)	0	1 (0 %)	8 (2 %)	3 (1 %)	0
Fatigue	118 (31 %)	23 (6 %)	0	0	105 (27 %)	17 (4 %)	0	0
Asthénie	43 (11 %)	15 (4 %)	1 (0 %)	0	48 (12 %)	14 (3 %)	0	0
Fièvre	54 (14 %)	2 (1 %)	0	0	56 (14 %)	1 (0 %)	0	0
Mucite	30 (8 %)	12 (3 %)	1 (0 %)	0	24 (6 %)	12 (3 %)	0	0
Décès	0	0	0	8 (2 %)	0	0	0	9 (2 %)
Anorexie	142 (37 %)	38 (10 %)	1 (0 %)	0	136 (35 %)	26 (7 %)	0	0
Hypokaliémie	34 (9 %)	33 (9 %)	9 (2 %)	0	24 (6 %)	16 (4 %)	6 (2 %)	0
Hyponatrémie	11 (3 %)	6 (2 %)	1 (0 %)	0	9 (2 %)	18 (5 %)	3 (1 %)	0
Déshydratation	12 (3 %)	10 (3 %)	1 (0 %)	0	9 (2 %)	11 (3 %)	0	0
Perte de poids	69 (18 %)	6 (2 %)	0	0	46 (12 %)	3 (1 %)	0	0
Diminution de la clairance de la créatinine	66 (17 %)	5 (1 %)	0	0	48 (12 %)	3 (1 %)	0	0
Syndrome main-pied	76 (20 %)	9 (2 %)	0	0	87 (22 %)	11 (3 %)	0	0
Pneumopathie	7 (2 %)	8 (2 %)	0	3 (1 %)	7 (2 %)	5 (1 %)	2 (1 %)	1 (0 %)
Réaction allergique	47 (12 %)	0	0	0	24 (6 %)	1 (0 %)	0	0
Insomnie	31 (8 %)	1 (0 %)	0	0	43 (11 %)	1 (0 %)	0	0

En conclusion, cette étude n'apporte pas la preuve de concept d'une efficacité de la double inhibition en première ligne chez les patients avec cancer gastrique métastatique HER2 positif. Elle vient malheureusement s'ajouter à la liste des autres essais thérapeutiques négatifs récents ciblant cette voie de carcinogenèse dans le cancer gastrique. Néanmoins, l'amélioration de la compréhension des mécanismes de carcinogenèse gastrique (notamment l'évolution dynamique du statut HER2 sous traitement) et l'arrivée de nouveaux outils diagnostiques comme la biopsie liquide relancent l'intérêt de la recherche pour ce ciblage thérapeutique.

**/// Cette étude n'apporte pas la preuve de concept d'une efficacité de la double inhibition en première ligne chez les patients avec cancer gastrique métastatique HER2 positif ///**

 **Liens d'intérêts :**

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

**Références**

- 1 • Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987 ; 235 (4785) : 177-82.
- 2 • Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: A new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008 ; 19 (9) : 1523-9.
- 3 • 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 (11) : 783-92.
- 4 • Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 (16) : 1673-84.
- 5 • 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) : 1659-72.

- 6** • Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 (9742) : 687-97.
- 7** • Swain SM, Baselga J, Kim S-B, *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 372 (8) : 724-34.
- 8** • Baselga J, Cortés J, Kim S-B, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366 (2) : 109-19.
- 9** • 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) : 122-31.
- 10** • Kang Y-K, Rha SY, Tassone P, *et al.* A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2014 ; 111 (4) : 660-6.
- 11** • Makiyama A, Sagara K, Kawada J, *et al.* A randomized phase II study of weekly paclitaxel ± trastuzumab in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to trastuzumab combined with fluoropyrimidine and platinum: WJOG7112G (T-ACT). *JCO* 2018 ; 36 (15\_suppl) : 4011-4011.
- 12** • Shah MA, Xu R-H, Bang Y-J, *et al.* HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (22) : 2558-67.
- 13** • Satoh T, Xu R-H, Chung HC, *et al.* Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 (19) : 2039-49.
- 14** • Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, *et al.* Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): An international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 (5) : 640-53.
- 15** • Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, *et al.* Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC—A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 (5) : 443-51.
- 16** • Lorenzen S, Riera Knorrenschild J, Haag G-M, *et al.* Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: A randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer* 2015 ; 51 (5) : 569-76.
- 17** • 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 (12) : 1999-2006.
- 18** • Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, *et al.* Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: Final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 (21) : 2585-92.
- 19** • Li Q, Jiang H, Li H, *et al.* Efficacy of trastuzumab beyond progression in HER2 positive advanced gastric cancer: A multicenter prospective observational cohort study. *Oncotarget* 2016 ; 7 (31) : 50656-65.
- 20** • Palle J, Tougeron D, Pozet A, *et al.* Trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric adenocarcinoma: A multicenter AGE0 study. *Oncotarget* 2017 ; 8 (60) : 101383-93.
- 21** • Janjigian YY, Riches JC, Ku GY, *et al.* Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in HER2-overexpressing esophagogastric (EG) tumors treated with trastuzumab. *JCO* 2015 ; 33 (3\_suppl) : 63-63.
- 22** • Pietrantonio F, Caporale M, Morano F, *et al.* HER2 loss in HER2-positive gastric or gastroesophageal cancer after trastuzumab therapy: Implication for further clinical research. *Int J Cancer* 2016 ; 139 (12) : 2859-64.
- 23** • Seo S, Ryu M-H, Park YS, *et al.* Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: Results of the GASTric cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3). *Gastric Cancer*. 1 nov 2018.
- 24** • Shoda K, Ichikawa D, Fujita Y, *et al.* Monitoring the HER2 copy number status in circulating tumor DNA by droplet digital PCR in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2017 ; 20 (1) : 126-35.
- 25** • Wang H, Li B, Liu Z, *et al.* HER2 copy number of circulating tumour DNA functions as a biomarker to predict and monitor trastuzumab efficacy in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2018 ; 88 : 92-100.
- 26** • Wang D-S, Liu Z-X, Lu Y-X, *et al.* Liquid biopsies to track trastuzumab resistance in metastatic HER2-positive gastric cancer. *Gut*. 29 sept 2018.