

Anwendungsbereiche der Immun- und Antikörpertherapie beim Mammakarzinom

Überblick über den Einsatz bei verschiedenen Subgruppen

Neue Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, bestehend aus einem Antikörper, an den über einen spaltbaren Linker ein Chemotherapeutikum gebunden ist, haben in der Behandlung des Mammakarzinoms ihren Platz gefunden. Die in anderen Tumorarten erfolgreich eingesetzte PD1-Blockade zeigt bei spezifizierten Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom einen überzeugenden Effekt.

JULIAN WAMPFLER

SZO 2022; 4: 6–11



Foto: z/vg

Julian Wampfler

Seit zur Jahrtausendwende Trastuzumab (Herceptin®) als erster Antikörper in die Behandlung des Mammakarzinoms Einzug gehalten hat, gilt der Einsatz von HER2-gerichteten Antikörpern als Standard und ist selbst in vielen Schwellenländern etabliert (1–4). Trastuzumab ist unverzichtbarer Bestandteil jeder (neo-)adjuvanten und palliativen Erstlinientherapie beim HER2-positiven Mammakarzinom. Die Kombination von Trastuzumab mit einem an den Antikörper gebundenen Chemotherapeutikum konnte vor 10 Jahren als Therapiemöglichkeit bei Versagen des Antikörpers eine Zulassung erreichen (5). Seither haben wirksamere sogenannte Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) Einzug in die Praxis gehalten (6,7). Das Wirkprinzip eines ADC besteht darin, dass ein Antikörper eine kleine Menge Zytostatikum, das über einen Linker an ihn gebunden ist, an den Bestimmungsort bringt. Dort löst sich die Bindung an den Linker auf (Abbildung).

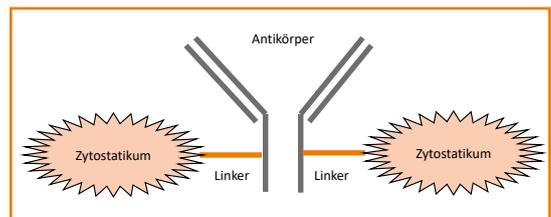


Abb.: Schematische Darstellung eines ADC

Immuncheckpointinhibitoren wie Pembrolizumab, die bei anderen Krebsarten wie dem Melanom (8), dem NSCLC (9) und vielen weiteren soliden Tumoren (10–13) überzeugende und teilweise langanhaltende Wirkung zeigen, sind bei PD1-exprimierenden triple-negativen Mammakarzinomen wirksam und haben in der neoadjuvanten und palliativen Erstlinientherapie von der FDA eine Zulassung erhalten (14–16).

HER2-positive Mammakarzinome

Das HER2-positive Mammakarzinom war eine der ersten Krebserkrankungen, für welche eine zielgerichtete Antikörpertherapie zugelassen wurde (1). Trastuzumab, dessen Patent mittlerweile abgelaufen ist, stellt einen Bestandteil jeder neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Erstlinientherapie dar (1, 2). Neben einer vereinfachten äquivalenten Subkutananwendung (17) wurden über das letzte Jahrzehnt weitere praxisändernde HER2-gerichtete Medikamente zugelassen. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der HER2-Antikörper konnten adjuvante Chemotherapien deeskaliert und vereinfacht werden (18). Darüber hinaus ist bei Kontraindikationen für eine Chemotherapie auch eine reine

ABSTRACT

Fields of application of immune and antibody therapy in breast cancer

Over the last two decades the treatment landscape of breast cancer has changed fundamentally. For HER2-positive breast cancer Trastuzumab revolutionised treatment of early and metastatic patients. Novel antibody drug conjugates such as Sacituzumab-Govitecan, Trastuzumab-Deruxtecan or Trastuzumab-Emtanin showed substantial overall survival benefit in their target population. Furthermore, a subset of triple negative breast cancer patients profit from PD1 blockade for instance with Pembrolizumab as neoadjuvant or first line metastatic treatment in combination with chemotherapy.

Keywords: Breast cancer, antibody drug conjugate (ADC), immunotherapy, triple negative breast cancer (TNBC), HER2-positive breast cancer

Antikörpertherapie vertretbar und wirksam (19, 20). Die aktuellen Antikörper- und ADC-basierten Therapien sind in *Tabelle 1* zusammengefasst.

Pertuzumab

Der humanisierte monoklonale Antikörper Pertuzumab (Perjeta® und Phesgo®) hat synergistische Effekte in Kombination mit Trastuzumab. Die Studie CLEOPATRA hat mit den Medikamenten Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel den bis heute gültigen palliativen Erstlinienstandard gesetzt mit einer eindrucklichen Verlängerung des medianen OS von über 15,7 Monaten, einer Hazard Ratio (HR) von 0,68 und einem $p < 0,001$ (21). Im adjuvanten Setting wurde dieses Medikament in der Studie APHINITY ebenfalls geprüft. Nach 3 Jahren erreichten insgesamt 0,9 % mehr Teilnehmer unter dem Verum ein krankheitsfreies Überleben (DFS; primärer Endpunkt). Der Effekt ist auf die nodal-positive Population zurückzuführen, hier wurde das 3-Jahres-DFS um 1,8% erhöht (22). Somit wurde das Medikament in der Schweiz nur für diese Population zugelassen.

Die Phase-2-Studie NEOSPHERE untersuchte den Effekt der Kombination von Pertuzumab, Trastuzumab mit Docetaxel und dem heute kaum mehr gebräuchlichen FEC-Schema (FEC = 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid). Zwar wurde der primäre Endpunkt, eine Verlängerung des 5-Jahres-DFS, verfehlt wegen überlappender Konfidenzintervalle, doch die Erhöhung des pathologisch kompletten Ansprechens führte unter anderem zur Zulassung von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie (23). Mittlerweile wurde – wie für Trastuzumab – auch eine Kombination mit Pertuzumab als subkutane Applikationsform entwickelt und in einer Phase-3-Non-Inferiority-Studie geprüft (24).

Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin (Kadcyla®), bestehend aus dem Antikörper Trastuzumab, einem Verbindungsstück, dem «Linker», und dem Zytostatikum Emtansin (DM1), einem Mikrotubuli-Inhibitor, konnte in einer Phase-3-Studie bei Patientinnen nach Versagen der palliativen Erstlinientherapie sowohl das progressionsfreie Überleben (PFS) als auch das mediane OS verlängern, letzteres um 5,8 Monate. Der Vergleichsarm war mit Lapatinib und Capecitabin potent und reflektierte den damaligen Standard (5). Seit der Publikation der Resultate der DESTINY-Breast-03-Studie ist T-DM1 allerdings nicht mehr Standard in der Zweitlinientherapie (25).

Die Phase-3-Studie KATHRINE konnte bei Patientinnen, die nach neoadjuvanter Therapie keine kom-

plette pathologische Remission erreicht hatten, mittels 14 3-wöchentlichen Applikationen von T-DM1 ein um 11,3% verbessertes 3-Jahres-DFS zeigen, was einer Risikoreduktion von 50% entspricht (HR: 0,50 Konfidenzintervall [KI]: 0,39–0,64; $p < 0,001$) (26). Damit erhielt das Medikament in der Schweiz die Zulassung und ist heute etablierter Standard.

Da T-DM1 ein ADC ist, wird kontinuierlich eine, wenn auch niedrige, Dosis eines Zytostatikums verabreicht. DM1 führt zu teilweise irreversibler peripherer Polyneuropathie und kann vor allem bei längerdauernder Anwendung Hämatoxizität verursachen.

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd)

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu®) ist ein hoch effizientes neues ADC, welches in diversen HER2-positiven Tumorentitäten positive Resultate gezeigt hat. Es besteht aus dem Antikörper Trastuzumab, der an HER2 bindet, dem «Linker» und dem Zytostatikum Deruxtecan (Toposimerase-I-Hemmer). Im Bereich der HER2-positiven Mammakarzinome konnte die einarmige Phase-2-Studie Destiny-Breast-01 bei mit T-DM1 vorbehandelten Patientinnen eine objektive Ansprechrates (ORR) von 60,9% mit einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 16,4 Monaten zeigen (6). Dies führte zur Zulassung. Ein Jahr später wurden die Resultate der Phase-3-Studie Destiny-Breast-03, die Trastuzumab-Deruxtecan mit T-DM1 vergleicht, präsentiert. Sowohl das progressionsfreie als auch das mediane Gesamtüberleben nach 12 Monaten waren signifikant erhöht, von 34,1 auf 75,8% (HR: 0,28) respektive von 85,9 auf 94,1% (HR: 0,55) (25). Selbstverständlich wurde das Medikament zugelassen, verfügt zwar noch über keinen Eintrag in der Spezialitätenliste, ist aber klarer 2. Linien-Standard nach Versagen von Trastuzumab/Pertuzumab.

Tabelle 1

Antikörper- und ADC-basierte Therapien für HER2-positive Mammakarzinome

Linie	Wirkstoffe/ Medikament	OS-Vorteil	Swissmedic-Zulassung	SL-Liste
1.	Trastuzumab / Pertuzumab (Herceptin® / Perjeta® oder Phesgo®)	medianes OS Δ 15,7 Monate	Ja	Ja
2./3.	Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd; Enhertu®)	12-Monats-OS 94,1 vs 85,9%	Ja	Nein
2./3.	Trastuzumab-Emtansin (T-DM1; Kadcyla®) \rightarrow T-DXd unterlegen!	medianes OS Δ 5,8 Monate	Ja	Ja

Trotz der eindrucklichen Wirksamkeit gilt es zu betonen, dass T-DXd keine nebenwirkungsarme Antikörpertherapie ist, sondern ein ADC, welches ein potentes Chemotherapeutikum enthält. So erstaunt es wenig, dass sowohl Hämatoxizität als auch Alopezie bei über einem Drittel der Patientinnen auftreten. Ein besonderes Augenmerk gilt der interstitiellen Pneumopathie, die in den Studien teilweise einen fatalen Ausgang nahm (6, 25). Daher gilt bei der Behandlung mit T-DXd bei jeglicher respiratorischer Symptomatik wie Husten oder Dyspnoe eine erhöhte Aufmerksamkeit und ein frühzeitiges Management. Hierzu existiert ein internationaler Expertenkonsens (27).

Triple-negatives Mammakarzinom

Das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) hat nach wie vor die schlechteste Prognose aller Mammakarzinome. Hier liegt eine fundamental andere Biologie zugrunde als bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung. So haben TNBC eine höhere Immunogenität mit höherer Tumour Mutational Burden (TMB), der totalen Mutationslast und auch PD-L1-Expression (28, 29). Die aktuell zugelassenen Antikörper und ADC sind in *Tabelle 2* zusammengefasst.

Pembrolizumab

Pembrolizumab (Keytruda®) ist aufgrund seines durchschlagenden Erfolges bei diversen Tumorentitäten das aktuell umsatzstärkste Onkologikum. Pembrolizumab ist ein klassischer Immuncheckpointinhibitor. Der monoklonale humanisierte Antikörper bindet an PD1. In gewissen Tumorentitäten mit hoher Immunogenität wie Melanomen (8), ausgewählten nicht kleinzelligen Bronchuskarzinomen

(9) oder mikrosatelliteninstabilen Tumoren (12) kann das Medikament eine Langzeitremission über Jahre hin erreichen. Die Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde auch beim TNBC geprüft.

Die Keynote-355 ist eine Phase-3-Studie, welche als palliative Erstlinientherapie für TNBC die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie (nab-)Paclitaxel oder Carboplatin/Gemcitabin mit Chemotherapie allein verglichen hat. Die Studie enthielt vordefinierte Subgruppen gemäss der PD1-Expression, welche anhand des kombinierten positiven Scores auf Tumor- und Immunzellen (CPS) definiert worden waren. Es wurden Gruppen mit einem CPS ≥ 10 und ≥ 1 sowie die Intent-to-treat-Population untersucht. Das mediane Gesamtüberleben (OS) in der Gruppe mit CPS > 10 war mit 23 Monaten am längsten. Der Zuegewinn durch Pembrolizumab war mit 6,9 Monaten am grössten (HR: 0,73; p = 0,0185). In der Gruppe mit CPS > 1 wurde das mediane Gesamtüberleben nicht statistisch signifikant um 1,6 Monate auf total 17,6 Monate verlängert (30). Somit erhielt Pembrolizumab die Zulassung als palliative Erstlinientherapie für TNBC mit einem CPS von ≥ 10 .

Das Medikament wurde auch als neoadjuvante Therapie in Kombination mit Chemotherapie geprüft. Die Phase-3-Studie Keynote-522 untersuchte die Kombination von Carboplatin/Paclitaxel + Pembrolizumab, gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin/Cyclophosphamid + Pembrolizumab sowie eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab für 9 Gaben. Diese Behandlung konnte beide primären Endpunkte, das pathologisch komplette Ansprechen wie auch das krankheitsfreie Überleben erreichen. Das komplette Ansprechen wurde auf 64,8 versus 51,2% verbessert und das 3-Jahreskrankheitsfreie Überleben von 76,8 auf 84,5% erhöht. Dieser Unterschied ist unabhängig vom Vorhandensein von PD1 (14, 15).

Atezolizumab

Der humanisierte monoklonale Antikörper gegen PD-L1 erreichte als erster Checkpointantikörper eine Zulassung für die Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms als palliative Erstlinientherapie mit nab-Paclitaxel. Die Phase-3-Studie ImPassion130 verfehlte jedoch in ihrer finalen Analyse den primären Endpunkt einer Verbesserung des medianen Überlebens. Aufgrund dieser Tatsache hat die FDA die vorübergehende Zulassung des Medikamentes widerrufen. Allerdings zeigt Atezolizumab (Tecentriq®) in der exploratorischen Untergruppe der PD-L1 exprimierenden Tumore eine signifikante Verbesserung des medianen Überlebens. Das mediane Gesamtüberleben

Tabelle 2

Antikörper und ADC zur Behandlung triple-negativer Mammakarzinome

Linie	Wirkstoffe/ Medikament	OS-Vorteil	Swissmedic- Zulassung	SL-Liste
1.	Pembrolizumab (Keytruda®) + (nab-)Paclitaxel oder Carboplatin/Gemcitabin	medianes OS Δ 6,9 Monate	Ja (CPS ≥ 10)	Nein
1.	Atezolizumab (Tecentriq®) + nab-Paclitaxel	medianes OS Δ 7,5 Monate (exploratorische Subgruppe!)	Ja (PD-L1 mind. 1%)	Nein
2. & weitere	Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) HER2-low	medianes OS Δ 6,6 Monate (ITT)	Nein	Nein
3. & weitere	Sacituzumab-Govitecan (Trodelvy®)	medianes OS Δ 5,4 Monate	Ja (mind. 1 Linie metastatisch)	Ja

Merkmale

- Pembrolizumab ist als Bestandteil einer neoadjuvanten Therapie bei triple-negativen Patientinnen mit hohem Risiko wirksam.
- Pembrolizumab und Atezolizumab sind zugelassene Erstlinientherapien für PD-L1-positive metastatische triple-negative Mammakarzinome.
- T-DM1 kann die Heilungschancen für HER2-positive Patientinnen mit inkomplettem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie erhöhen.
- T-DXd ist der neue Standard nach Versagen der palliativen Erstlinientherapie beim HER2-positiven Mammakarzinom.
- T-DXd ist wirksam bei vorbehandelten Patientinnen mit metastatischem HER2-low Mammakarzinom.

für diese PD-L1-positive Population konnte von 17,9 auf 25,4 Monate statistisch signifikant (HR: 0,67; 95%-KI: 0,53–0,86) verlängert werden (13,16). Für diese Population ist das Medikament in der Schweiz nach wie vor zugelassen, wenn auch ein Eintrag auf der Spezialitätenliste (noch) nicht vorhanden ist.

Sacituzumab-Govitecan

Dieses Medikament ist ein weiteres ADC, welches aus dem Antikörper Sacituzumab, der an das Tropoblasten-Zelloberflächen-Antigen 2 (Trop-2) bindet und aus einem über einen Linker gebundenem Zytostatikum der Alkaloid-Gruppe besteht. Sacituzumab-Govitecan (Trodelvy®) wurde in der Phase-3-Studie ASCENT als Alternative zu einer Chemotherapie (Eribulin, Capecitabin, Vinorelbin oder Gemcitabin) für TNBC-Patientinnen mit mindestens zwei Vortherapien geprüft. Primärer Endpunkt war das mediane Gesamtüberleben. In dieser stark vortherafierten Population erreichte das Medikament nahezu eine Verdoppelung des medianen Überlebens von 6,7 auf 12,1 Monate (HR: 0,48; $p < 0,001$) (7). Damit erreichte das Medikament die Zulassung sowie einen Spezialitätenlisteneintrag und gilt somit als Standardtherapie in der Behandlung des metastasierten TNBC. Allerdings gilt hier, wie für T-DM1 und T-DXd ebenfalls zu beachten, dass eine Langzeittherapie mit einem Zytostatikum durchgeführt wird. Daher sind der Hämatotoxizität sowie der Alopezie besondere Beachtung zu schenken.

HER2-low Mammakarzinome

Über Jahre hinweg wurde viel über den korrekten Cutoff für die HER2-Positivität beim Mammakarzinom diskutiert und publiziert. So erreichte eine randomisierte Phase-3-Studie (NSABP B47) für HER2-low, definiert als FISH-negativ mit IHC + oder ++, im adjuvanten Setting keinen Vorteil (31). Basierend auf den überzeugenden Drittliniendaten für Trastuzumab-Deruxtecan wurde die Destiny-Breast-04-Studie für HER2-low (definiert als IHC + oder ++) metastasierte Mammakarzinome lanciert. Diese randomisierte Phase-3-Studie war sowohl für Hor-

monrezeptor-positive, HER2-low- als auch triple-negative HER2-low-Probandinnen mit mindestens einer Chemotherapie und im Falle von Hormonrezeptor-positiver Erkrankung zusätzlich einer anti-hormonellen Therapie konzipiert. In diesem stark vorbehandelten Kollektiv konnte die Studie eine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 16,8 auf 23,4 Monate mit einer HR von 0,64 und einem $p = 0,001$ demonstrieren (32). Die FDA hat das Medikament daher in dieser Indikation bereits zugelassen. T-DXd stellt somit einen Therapie-Standard für vorbehandelte, metastatische HER2-low-Patientinnen dar.

Zusammenfassung

Antikörpertherapien gegen HER2 sind seit zwei Jahrzehnten unverzichtbarer Therapiestandard als adjuvante und palliative Therapie. Antikörper-Wirkstoffkonjugate haben bei Trastuzumab-refraktären Patientinnen eine überzeugende Wirkung gezeigt. Daher ist die Standard-Zweitlinientherapie für eine HER2-positive Patientin ein ADC und keine klassische Chemotherapie.

Checkpointinhibitoren sind in der Behandlung des PD-L1-positiven triple-negativen Mammakarzinoms wirksam und als palliative Erstlinientherapie oder als Bestandteil einer neoadjuvanten Behandlung etabliert.

Dr. med. et phil Julian Wampfler

Oberarzt

INSELSHOSPITAL, Universitätsspital Bern

Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie

3010 Bern

E-Mail: julian.wampfler@insel.ch

Interessenkonflikt:

Reisekosten (AstraZeneca);

Advisory Board Mitglied für: Daiichi Sanyo (Destiny Breast-03), Merck/MSD (Keynote 826 - Gebärmutterhalskrebs), Sanofi (Cemiplimab - Gebärmutterhalskrebs), GSK (Dostarlimab - Endometriumkrebs), AstraZeneca (Olaparib - OlympeA)

Die Erträge aus Advisory Boards werden der Klinik für Forschung und Weiterbildung zur Verfügung gestellt.

Referenzen

1. Slamon DJ et al.: Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(11):783-92.
2. Piccart-Gebhart MJ et al.: Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1659-72.
3. Hester A et al.: Trastuzumab Biosimilars in the Therapy of Breast Cancer – «Real World» Experiences from four Bavarian University Breast Centres. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80(9):924-31.
4. Joel A et al.: Neoadjuvant chemotherapy with biosimilar trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressed non-metastatic breast cancer: patterns of use and clinical outcomes in India. *Ecancermedicalscience*. 2021;15:1207.
5. Verma S et al.: Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(19):1783-91.
6. Modi S et al.: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;382(7):610-21.
7. Bardia A et al.: Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(16):1529-41.
8. Hamid O et al.: Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology*. 2019;30(4):582-8.

9. Reck M et al.: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1823-33.
10. Colombo N et al.: Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(20):1856-67.
11. Bellmunt J et al.: Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(11):1015-26.
12. André T et al.: Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2207-18.
13. Horn L et al.: First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(23):2220-9.
14. Schmid P et al.: Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(9):810-21.
15. Schmid P et al.: Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(6):556-67.
16. Emens LA et al.: First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Annals of Oncology*. 2021;32(8):983-93.
17. Jackisch C et al.: Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer. Final Analysis of the HannaH Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(5):e190339.
18. Tolane SM et al.: Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(2):134-41.
19. Schmid S et al.: Long-term responders to trastuzumab monotherapy in the first-line metastatic setting: characteristics and survival data (SAKK 22/99 Trial). *Annals of Oncology*. 2017;28:v99.
20. Huober J et al.: Pertuzumab (P) + trastuzumab (T) with or without chemotherapy both followed by T-DM1 in case of progression in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) – The PERNETTA trial (SAKK 22/10), a randomized open label phase II study (SAKK, UNICANCER, BOOG). *Annals of Oncology*. 2019;30:iii47.
21. Swain SM et al.: Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(8):724-34.
22. von Minckwitz G et al.: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):122-31.
23. Gianni L 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):791-800.
24. Tan AR et al.: Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(1):85-97.
25. Cortés J et al.: Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(12):1143-54.
26. von Minckwitz G et al.: Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;380(7):617-28.
27. Swain SM et al.: Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis – Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management. *Cancer Treatment Reviews*. 2022;106:102378.
28. Karn T et al.: Tumor mutational burden and immune infiltration as independent predictors of response to neoadjuvant immune checkpoint inhibition in early TNBC in GeparNuevo. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1216-22.
29. Oshi M et al.: Enhanced immune response outperform aggressive cancer biology and is associated with better survival in triple-negative breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2022;8(1):92.
30. Cortes J et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(3):217-26.
31. Fehrenbacher L et al.: NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2+. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(5):444-53.
32. Modi S et al.: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(1):9-20.