

# Meme Kanseri Tedavisinde Monoklonal Antikorlar: Geleneksel Derleme

## Monoclonal Antibodies in Treatment of Breast Cancer: A Traditional Review

<sup>id</sup> Alperen CANPOLAT<sup>a,b</sup>, <sup>id</sup> Şeydanur AVCI<sup>b</sup>, <sup>id</sup> Elif ÇADIRCI<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, Ağrı, Türkiye

<sup>b</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Erzurum, Türkiye

**ÖZET** Kontrolsüz hücre bölünmesi sonucu gelişen kanser günümüzün başta gelen hastalıklarından biridir. Görülme sıklığı ve kanser kaynaklı ölümler göz önünde bulundurulduğunda kanserin gün geçtikçe daha da yaygınlaştığı görülmektedir. Kanser tedavisinde cerrahi operasyon, kemoterapi, radyoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemlerinin yanı sıra; tirozin kinaz inhibitörleri, kanser aşılari, gen tedavisi ve monoklonal antikorlar aracılığıyla hedefe yönelik tedavi yaklaşımı da son zamanlarda oldukça önem kazanmıştır. Günümüz tedavi protokollerinde hızla kendine yer bulan monoklonal antikor tedavisi, bu hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının başında gelmektedir. Monoklonal antikorlar, diğer kanser türlerinin yanı sıra, her üç kadından birinde gelişme riski bulunan ve en yaygın görülen kanser türlerinden olan meme kanserinde de kullanılmaktadır. Meme kanseri moleküler ve histolojik açıdan, hormon ve büyüme faktörü reseptör ekspresyonuna göre değerlendirildiğinde; hormon reseptör pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 pozitif ve üçlü negatif meme kanseri olarak üç farklı grup altında incelenmektedir. Monoklonal antikorlar hedefe spesifik oldukları için standart kemoterapiye göre daha tolere edilebilir bir sitotoksikite profili göstermektedir. Bu sayede monoklonal antikorlar her üç meme kanseri türünün tedavisi açısından oldukça önem kazanmış ve yeni bir dönemin başlamasına katkıda bulunmuştur. Sahip oldukları yan etki profilleri ve henüz gün yüzüne çıkmayan olumsuz etkileri gözlemlenerek kanıt dayalı bir şekilde ve tedavinin takip edilerek uygulanmasıyla birlikte önemli sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir.

**ABSTRACT** Cancer, which develops as a result of uncontrolled cell division, is one of the most leading diseases of today. Considering the incidence and deaths caused by cancer, it seems that cancer is becoming more common day by day. Besides traditional treatment methods such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy, Targeted treatment approach through tyrosine kinase inhibitors, cancer vaccines, gene therapy and monoclonal antibodies has also gained great importance recently. Monoclonal antibody treatment, which is rapidly finding its place in today's treatment protocols, is one of the leading targeted treatment approaches. Monoclonal antibodies are also used in breast cancer, which is one of the most common cancer types, which has a risk of developing in one out of every three women, as well as other types of cancer. When breast cancer is evaluated molecularly and histologically and according to hormone and growth factor receptor expression; It is classified under three different major groups as hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 positive and triple negative breast cancer. Because monoclonal antibodies are target specific, they show a more tolerable cytotoxicity profile than standard chemotherapy. In this way, monoclonal antibodies gained great importance in terms of the treatment of all three types of breast cancer and contributed to start a new era. It is thought that important results will be achieved if the treatment is followed and applied in an evidence-based manner, taking into account the side effect profiles they have and the negative effects that have not yet come to light.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri; monoklonal antikorlar; immünoterapi

**Keywords:** Breast cancer; monoclonal antibodies; immunotherapy

Monoklonal antikorlar, büyüme faktörü veya büyüme faktörü reseptörlerini antijen olarak kullanarak antitümör etki oluşturan, immün yanıtı düzenleyen, artırıcı veya taklit eden, biyoteknolojik

yöntemlerle üretilen antikorlardır.<sup>1</sup> Günümüzde onay almış olup pazarlanan monoklonal antikorlar; hematolojik maligniteler, solid tümörler, otoimmün hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları ve migren gibi

**Correspondence:** Elif ÇADIRCI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Erzurum, Türkiye

**E-mail:** ecadirci@atauni.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 15 Sep 2023

**Accepted:** 03 Nov 2023

**Available online:** 08 Nov 2023

2630-5569 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



çeşitli endikasyonlara sahiptir.<sup>2</sup> Özellikle kanser tedavisinde sitotoksik ilaçlarla yapılan konvansiyonel tedavilere göre daha düşük bir toksisite profiline sahip olduğu için monoklonal antikor tedavisi son zamanlarda büyük önem kazanmış ve kanser için ana tedavi yöntemlerinden birisi hâline gelmiştir.<sup>3,4</sup>

Monoklonal antikorların diğer kanser türlerinin yanı sıra, en yaygın kanser türlerinden birisi olan ve hayatları boyunca her üç kadından birinde gelişme riski bulunan meme kanserinde de kullanımı mevcuttur.<sup>5</sup> Kadınlarda yeni teşhis edilen kanser vakalarının %30'unu meme kanseri oluşturmaktadır.<sup>6,7</sup>

Bu derlemede; meme kanseri biyolojisine, meme kanseri türlerine, monoklonal antikorların yapısı ve etki mekanizmalarına değinilecek ve ardından monoklonal antikorların bahsedilen meme kanseri türlerinin tedavisindeki yeri ve önemine değinilecektir.

## MEME KANSERİ

Hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu gelişen kanserin görülme sıklığının ve kanser kaynaklı ölüm oranlarının oldukça yüksek olması, kanserin önemini her geçen gün daha da artırmaktadır.<sup>8</sup> Günümüzde en sık karşılaşılan ve kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türlerinden biri de meme kanseridir.<sup>9</sup> Meme kanseri kadınlarda teşhis edilen kanser vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır.<sup>10</sup> Diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de erken teşhis tedavi açısından oldukça önemlidir. Beş yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında; meme kanseri henüz lokalize hâldeyken bu oran %98'dir. Hastalığın üçüncü evresinde %72 ve dördüncü evresinde bu oranın %22'ye kadar düştüğü görülmektedir.<sup>11</sup>

Meme kanseri moleküler ve histolojik açıdan, hormon ve büyüme faktörü reseptör ekspresyonu göz önünde bulundurulduğunda birkaç majör alt grup hâlinde incelenmektedir.<sup>12</sup> Hormon reseptörü ekspresyon eden meme kanseri (HR+) bu gruplardan bir tanesidir. Kanser hücrelerinde östrojen (ER+) veya progesteron (PR+) reseptörlerinden birisinin veya her ikisinin aynı anda aşırı ekspresyon durumudur. Diğer bir grup ise insan epidermal büyüme faktörü reseptörü pozitif [human epidermal growth factor receptor 2 (HER2+)] meme kanseridir. Bu kanserlerde yüksek seviyelerde HER2 olarak bilinen proteine sahip

olan meme tümörleri bulunmaktadır. Meme kanser hücrelerinde ER veya PR'nin ekspresyonunun olmadığı ve ayrıca HER2 amplifikasyonunun çok az olduğu veya hiç olmadığı meme kanseri türü ise üçlü negatif meme kanseri olarak bilinmektedir (TNBC=HER2-, ER-, PR-).<sup>13</sup> Monoklonal antikorlar, her üç meme kanseri türünün tedavisi bakımından son zamanlarda oldukça önem kazanmıştır.

## MONOKLONAL ANTİKORLARIN YAPISI VE ETKİ MEKANİZMALARI

Antikorlar immünglobulin (Ig) süperfamilyasına ait büyük glikoproteinlerdir. Yabancı antijenleri tanıyıp daha ileri bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmak suretiyle bağışıklık sisteminde önemli rol oynamaktadırlar.<sup>3</sup> Monoklonal antikorlar kendilerine herhangi bir kimyasal veya radyoaktif ajan bağlanmadan kullanılabilir gibi bir radyoaktif madde veya kemoterapötik ajan ile birleştirilerek de kullanılabilir. Bu tür monoklonal antikorlara konjuge monoklonal antikorlar veya monoklonal antikor-ilaç konjugatı da denmektedir. Antikor-ilaç konjugatları ile yapılan tedavilerde ilacı direkt olarak kanser hücrelerine yönlendirebilmek amacıyla monoklonal antikorlar hedefleme aracı olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem sayesinde ilacın kanser hücresi dışındaki diğer sağlıklı hücrelere vereceği zararın azaltılması amaçlanmıştır. Ayrıca iki farklı monoklonal antikor parçalarının birleştirilmesiyle hem kanser hücresine hem de bağışıklık hücrelerine bağlanan bispesifik monoklonal antikorlar da bulunmaktadır.

Monoklonal antikorların temel olarak iki ağır ve iki hafif polipeptid zincirinin disülfür bağıyla bağlandığı "Y" şeklinde bir yapıları vardır.<sup>14</sup> Bu yapı kendisine bağlanan spesifik antijene göre değişiklik gösteren, antijenin tanınmasından sorumlu antijen bağlayıcı kısmı "Fab" (Fragment antigen binding) ve immün cevap oluşumunda rol oynayan, antikorun diğer immün sistem elemanlarına bağlanmasından sorumlu olan sabit kısım veya diğer adıyla "Fc" (Fragment crystallizable) bölgesini içermektedir. Antikora bağlanan antijene ve antikorun Fc bölgesine bağlı olarak antikora bağımlı hücre sitotoksitesi veya kompleman sistem sitotoksitesi oluşabilmektedir. Bu durum hücre membran reseptörlerinin bloke edilmesine ve hücre içi sinyallerin engellenmesine

neden olmaktadır.<sup>15</sup> Antikorlar yapılarında bulundukları ağır zincir tipine göre IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM olarak 5 farklı sınıfa ayrılmaktadır. IgG'ler; doğal öldürücü hücreler, nötrofiller, monositler, dentritik hücreler ve eozinofiller üzerinde bulunan FcR, FcγR gibi reseptörlerle etkileşerek antikora bağımlı hücre sitotoksitesi ve kompleman sistem sitotoksitesi gibi özelleşmiş fonksiyonlara aracılık etmelerinden dolayı bu antikor sınıfları arasında antikor tedavisinde en sık kullanılan formdur. IgG'ler bu özelleşmiş fonksiyonları gerçekleştirme kabiliyetlerine göre alt sınıflara ayrılmaktadır. Bu alt sınıflardan IgG1 ve IgG3 antikora bağımlı hücre sitotoksitesi ve kompleman sistem sitotoksitesi gerçekleştirilebilirken, IgG2 ve IgG4'ün böyle bir fonksiyonu bulunmamaktadır.<sup>16</sup> Vücudun yabancı bir maddeye veya toksine karşı normal bağışıklık tepkisinin oluşması, plazma hücreleri tarafından antikor üretimi ve salınmasıyla meydana gelmektedir. Bu durumdan yola çıkarak bilim insanları tarafından antikorların kanser hücresi hedeflemede kullanılabilirliği düşünülmüş ve bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem sonucunda laboratuvarında geliştirilen monoklonal antikorlar; vücudun neresinde bulunduğu bakılmaksızın ilgili proteinleri, antijen epitoplarını bularak onlara spesifik olarak bağlanan belirli bir antikor izotipinin klonal bir versiyonunu temsil etmektedir.<sup>3</sup>

Monoklonal antikorların kanser hücrelerini nasıl hedeflediğinin anlaşılması, standart kemoterapiye göre daha tolere edilebilir bir sitotoksite profili ile kanser tedavisinde yeni bir dönemin başlamasına yardımcı olmuştur. Onkolojide monoklonal antikorların kullanımına bakıldığında, monoklonal antikorların kanser hücrelerini yok etmek için çeşitli etki mekanizmalarına sahip oldukları görülmektedir. Monoklonal antikorlar bu etkilerini direkt veya bağışıklık sistemi aracılığıyla dolaylı yoldan tümör hücresi ölümüne neden olarak göstermektedir.<sup>17</sup>

### DİREKT TÜMÖR HÜCRESİ ÖLDÜRME ETKİSİ

Tümör hücresi yüzey reseptörlerinin monoklonal antikorla etkileşmesi ve ardından reseptör aktivasyonu sonucu hücre ölümünün gerçekleşmesi gibi reseptör agonist aktivite ile bu etki uyarılabilmektedir. Ayrıca tümör hücresi yüzey reseptörlerinin monoklonal an-

tikorla etkileşmesi sonucu dimerizasyonun ve kinaz aktivasyonunun blokağı ile proliferasyonda azalma ve apoptoz oluşması gibi reseptör antagonist aktivite aracılığıyla da bu etki uyarılabilmektedir.<sup>1</sup>

### BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ARACILIĞIYLA DOLAYLI YOLDAN TÜMÖR HÜCRESİ ÖLÜMÜ

Monoklonal antikorlar; kanser hücresi proliferasyonu ve hayatta kalmasında rol oynayan antijenleri hedeflemenin yanı sıra, immünolojik yolları aktive etme veya antagonize etme işlevi de görebilmektedir. Çeşitli mekanizmaların başlatılmasıyla bu tip hücre ölümü gerçekleşmektedir. Bu mekanizmalar:

- Fagositoz
- Kompleman sistem sitotoksitesi
- Antikora bağımlı hücre sitotoksitesi
- Tümör hücrelerine hedeflenmiş genetiği değiştirilmiş T hücreleri
- T hücresi aktivasyonu (T hücre inhibitör reseptörlerin inhibisyonu)

Kanser tedavisinde monoklonal antikorların ana hedefleri, epidermal büyüme faktör reseptörü [epidermal growth factor receptor (EGFR)] ailesinin üyeleri olan EGFR ve HER2 gibi tümör hücrelerinde aşırı eksprese edilen büyüme faktörü reseptörleridir. Bu reseptörlerin bloke edilmesi diğer bir deyişle ligand bağlanmasının, sinyalleşmenin bloke edilmesi sonucunda büyüme hızında azalma ve apoptoz oluşumunda indüksiyon meydana gelebilmektedir. Ayrıca bu reseptörlerin bloke edilmesi tümörlerin kemoterapiye duyarlı hâle gelebilmesine de katkıda bulunmaktadır.<sup>16</sup> Monoklonal antikorların diğer hedefleri arasında normal hücrelerin ve tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan glikoproteinler olan CD20, CD30, CD33, CD52 gibi hematopoietik farklılaşma antijenleri de bulunmaktadır.<sup>18</sup>

### MONOKLONAL ANTİKORLARIN ORTAK YAN ETKİLERİ

Monoklonal antikorlarla tedavide nadir de olsa birçok organı etkileyebilen anafilaktik reaksiyonlar ve nazofarenkste alerjik rinit, gözlerde konjonktivit, ağız/boğaz/dil mukozasında anjiyoödem gibi tek bir organı etkileyen hipersensitivite meydana gelebil-

mektedir. Tedavide sık karşılaşılan diğer bir yan etki de infüzyon sırasında meydana gelen standart infüzyon reaksiyonudur. Standart infüzyon reaksiyonu genellikle hafif olmakla beraber mide bulantısı, nefes darlığı, baş ağrısı veya karın ağrısı şeklinde kendini gösterebilmektedir.<sup>19,20</sup> Bu istenmeyen reaksiyon oluşma riskini azaltmak adına asetaminofen, antihistaminikler ve kortikosteroidler gibi ilaçların kullanımını önerilmektedir.<sup>21</sup>

## HR+ MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE MONOKLONAL ANTİKORLARIN YERİ VE ÖNEMİ

Meme kanserinin başlangıç mekanizması net olmakla beraber hormon reseptörü eksprese eden meme kanseri; gelişmiş ülkelerde meme kanseri vakalarının %60-70'ini oluşturan en yaygın meme kanseri türüdür.<sup>22</sup> HR+ meme kanseri metastatik hâle geldiğinde, hastaların yalnızca %24'ü 5 yıldan daha fazla hayatta kalmaktadır. HR+ metastatik meme kanserli hastalar genel olarak hormona duyarlı hastalıklara sahiptirler. Bundan dolayı CDK 4/6 inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanların yanı sıra mTOR ve PI3K inhibitörleri ile kombinasyonlar dâhil olmak üzere endokrin temelli tedaviler uygulanmaktadır.<sup>23</sup> Hastalarda birden fazla ardışık endokrin tedavi sonrası hastalıkta ilerleme veya birincil endokrin direnci gelişmesinin ardından, sonraki tedavi basamakları genellikle tek ajanlı kemoterapiden oluşmaktadır.<sup>24</sup> Endokrin tedaviye ek olarak daha sonraki kemoterapi basamaklarında ilerleme gösteren hastalık, HR+ metastatik meme kanserli hastalar için tedavi seçeneklerini önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. Bu durum hastalar için güvenli, etkili tedavi seçeneklerine yönelik karşılanmamış önemli bir ihtiyacın olduğunu bizlere göstermektedir. Bu ihtiyacın karşılanması adına antikor-ilaç konjugatları geliştirilmeye başlanmıştır. Antikor-ilaç konjugatları, monoklonal antikorların hedef seçiciliğinden yararlanarak kemoterapötik ajanların verilmesini iyileştirmek için özel olarak tasarlanmış, gelişen bir terapötik ajan sınıfını temsil etmektedir. Antikor-ilaç konjugatları, bir bağlayıcı vasıtasıyla konjuge edilmiş bir monoklonal antikor ve güçlü sitotoksik bir kemoterapötik ajandan oluşmaktadır. Bu şekilde hedef dışı toksisite seviyesinin azaltılması amaçlanmaktadır.<sup>25</sup> HR+ meme kanserinde HER2 aşırı ekspresyonu olmamasına rağmen

hastalığın klinik öncesi modelleri sayesinde diğer farklı reseptörlerin aşırı ekspresyonunun hastalığın tümörögenesinde önemli rol oynayabileceğini ve bu reseptörlerin yeni tasarlanacak olan antikor-ilaç konjugatları için potansiyel hedefler olabileceğini düşündürmektedir.<sup>23</sup>

Sacituzumab govitecan (SG), irinotekanın aktif metaboliti olan SN-38'i tümörle ilişkili kalsiyum sinyal dönüştürücüsü 2 (Trop-2) eksprese eden tümör hücrelerine seçici olarak iletmek için hümanize RS7 (hRS7) anti-TROP-2 monoklonal antikorunu kullanan bir monoklonal antikor-ilaç konjugatıdır.<sup>26</sup> SG'nin sitotoksik yük kısmını oluşturan ve irinotekanın aktif metaboliti olan SN-38, hücre döngüsünü durdurarak ve hücre ölümüne neden olarak DNA replikasyonunu kesintiye uğratan bir topoizomeras I inhibitörüdür.<sup>27</sup> Bir kalsiyum sinyal dönüştürücüsü olan TROP-2; MAPK, Raf ve NF-κB gibi çeşitli hücre içi sinyal yollarında yer almakta ve ayrıca tümör hücresinin hayatta kalmasına ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.<sup>28</sup> Trop-2'nin aşırı ekspresyonunun tümör büyümesini uyarmak için gerekli ve yeterli olduğu bulunmuştur.<sup>29</sup> Belirli normal dokularda TROP-2 ekspresyonu düşükken, çoğu solid epitelyal tümörlerde aşırı eksprese edildiği rapor edilmiştir.<sup>29,30</sup> Ardışık 702 meme kanseri örneğinin immünohistokimyasal analizinde, çeşitli meme kanseri alt tiplerinde TROP-2 ekspresyonu saptanmıştır. Diğer meme kanseri alt tiplerine göre HR+ meme kanseri, önemli ölçüde daha yüksek TROP-2 ekspresyonu göstermiştir.<sup>31</sup>

Yapılan klinik çalışmalar sonucunda, SG'nin tedavisi zor kanserlerde ümit vadeden düzeyde terapötik etkinliğinin olduğu, yan etki açısından ise irinotekan monoterapisine kıyasla daha düşük oranda diyareye ve kabul edilebilir ve yönetilebilir düzeyde nötropeniye neden olduğu görülmüştür.<sup>32</sup> Anemi, kusma ve yorgunluk SG'nin klinik denemelerinde gözlenen diğer başlıca yan etkilerdir.<sup>21</sup>

## HER2+ MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE MONOKLONAL ANTİKORLARIN YERİ VE ÖNEMİ

HER2'nin amplifikasyonu, meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde meydana gelmektedir. HER2 hedefli



ajanları standart kemoterapi ile birleştirmenin, HER2+ metastatik meme kanseri olan hastalar için etkili bir terapötik yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.<sup>33,34</sup> Geliştirilen monoklonal antikörler veya antikör-ilaç konjugatlarının HER2+ meme kanserli hastalarda kullanımıyla beraber kayda değer sonuçlar gözlenmeye başlanmıştır.

Trastuzumab, birinci basamak kemoterapi ile birleştirildiğinde, HER2+ metastatik meme kanseri olan hastalarda progresyona kadar geçen süreyi ve genel sağkalımı artırmaktadır.<sup>33</sup> Trastuzumabın HER2 hedefli antitümör özelliklerini mikrotübül inhibe edici ajan DM1'in sitotoksik aktivitesi ile birleştiren trastuzumab emtansin (T-DM1) bir antikör-ilaç konjugatıdır.<sup>35</sup> Trastuzumab emtansin, özellikle HER2'yi aşırı eksprese eden hücrelere hücre içi ilaç verilmesine olanak sağlamakta, böylece terapötik indeksi geliştirmekte ve sağlıklı normal hücre ve dokuların ilaca maruziyetini en aza indirmektedir. HER2-pozitif meme kanseri olan hastalarda trastuzumab emtansinin klinik aktivitesi yapılan Faz II çalışmaları ile gösterilmiştir.<sup>36-38</sup> Trastuzumab emtansin tedavisi, lapatinib-kapesitabin tedavisine göre hayatta kalma süresinde önemli ölçüde artışa neden olmuştur.<sup>39</sup> 2013 yılında hem Avrupa İlaç Ajansı hem de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onay almıştır.<sup>27</sup> Trastuzumab emtansin üzerine yapılan Faz II çalışmalarında en yaygın görülen advers etkiler yorgunluk, mide bulantısı, serum aspartat transaminaz düzeyinde artış ve trombositopeni olmuştur.<sup>38</sup> Ayrıca bazı hastalarda omurilik sıkışması, karın ağrısı, sepsis ve selülit gözlenmiştir. Bir hastada ise pnömoni kaynaklı ölüm gözlenmiştir.<sup>36</sup>

Trastuzumab ve çeşitli sitotoksik ilaçların kombinasyonu ile bir dizi antikör-ilaç konjugatı sentezlenmiştir. Bu kombinasyonlar sayesinde trastuzumab emtansine kıyasla ilaç direncinde ve yan etkilerinde azalma gözlenmiştir. Yeni antikör-ilaç konjugatları arasından trastuzumab deruxtekan ve trastuzumab duokarmazinin klinik denemelerinde umut verici sonuçlar ortaya çıkmıştır. Trastuzumab duokarmazinin HER2+ metastatik meme kanseri olan hastalarda klinik denemelerde Faz I aşamasındaki olağanüstü terapötik etkilerinden dolayı FDA tarafından hızlı takip için onaylanmıştır. Ayrıca trastuzumab deruxtekanın

trastuzumab emtansine dirençli meme kanserine karşı da etkili olduğu kanıtlanmıştır.<sup>40</sup> 2019 yılında FDA tarafından onay almış olan trastuzumab deruxtekan sitotoksik yük olarak kullanılan, bir exatekan türevi olan DXd (DX-8951 türevi) topoizomerez I inhibitörü olarak görev yapmaktadır. DNA topoizomerez I enzimi %50 inhibisyon (IC<sub>50</sub>) değerlerine bakıldığında DXd'nin, SG'de bulunan SN-38'e göre on kat daha güçlü bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur.<sup>27,41</sup> Trastuzumab deruxtekan tedavisinin 184 hasta üzerindeki etkilerinin incelendiği bir Faz II çalışmasında, 112 hastanın tedaviye yanıt verdiği gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda rapor edilen yan etkilere bakıldığında; nötrofil sayısında azalma (hastaların %20,7'sinde), anemi (%8,7'sinde) ve bulantının (%7,6'sında) en sık karşılaşılan yan etkiler olduğu görülmüştür. Ayrıca hastaların %13,6'sında interstisyel akciğer hastalığı görülmüş ve trastuzumab deruxtekan tedavisiyle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenlerden dolayı pulmoner semptomlar göz önünde bulundurularak dikkatli takip yapılması önerilmektedir.<sup>42</sup> Trastuzumab duokarmazinin klinik denemelerinde pnömoni doz sınırlayıcı toksisite olarak göze çarpmaktadır. Ayrıca nötropeni, hafif veya orta dereceli konjonktivit, stomatit, yorgunluk ve iştah kaybı en yaygın görülen yan etkiler olmuştur.<sup>40</sup> Trastuzumab duokarmazinin tedavisiyle alakalı kalite kontrol incelemesi sürecinde bulunan, yakında zamanda sonuçlarının açıklanması beklenen bir Faz III çalışması da bulunmaktadır (NCT03262935).

Pertuzumab, HER2 proteininin hücre dışı dime-rizasyon alanını hedefleyen bir rekombinant hümanize monoklonal antikördür. Ayrıca HER2'nin aynı reseptör ailesinin diğer üyeleriyle ligand bağımlı heterodimerizasyonunu da bloke etmektedir. Bu sinyal yollarının inhibisyonu sonucunda pertuzumab, hücre büyümesinin durmasına ve apoptoza neden olabilmektedir.<sup>43</sup> Yürütülen çalışmalarda pertuzumabın bu etkilerinden dolayı trastuzumab dirençli HER2+ meme kanserlerinde trastuzumabla kombine hâlde pertuzumab kullanımı üzerine odaklanılmaktadır. HER2+ metastatik meme kanserli hastalar üzerinde plasebo-trastuzumab-dosetaksel kombinasyonu ile pertuzumab-trastuzumab-dosetaksel kombinasyonunun etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; progresyonsuz sağkalım pertuzumab-trastuzumab-

dosetaksel kombinasyonu ile yürütülen birinci basamak tedavinin ardından önemli ölçüde iyileşme göstermiştir. Plasebo kombinasyonu ile tedavide ortalama genel sağkalım 40,8 ay iken, pertuzumab kombinasyonunda sağkalımın 56,5 aya kadar çıktığı gözlenmiştir. Alopesi, diyare, bulantı, nötropeni ve lökopeninin; pertuzumab-trastuzumab-dosetaksel kombinasyonunun uygulandığı hastalarda en sık görülen advers etkiler olduğu kaydedilmiştir.<sup>44</sup> HER2+ meme kanserli hastaların neoadjuvan tedavisi için 2013 yılında FDA tarafından pertuzumabın trastuzumab ve dosetaksel ile kombine hâlde kullanımına hızlandırılmış onay verilmiştir.<sup>43</sup>

## ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE MONOKLONAL ANTİKORLARIN YERİ VE ÖNEMİ

Üçlü negatif meme kanseri, tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturan ve genellikle kötü klinik durumlarla sonuçlanan agresif bir türdür. Son zamanlara kadar kemoterapi, üçlü negatif meme kanseri için standart tedavi yöntemi olarak kalmıştır ve bu durum uzun vadede tatmin edici olmayan sonuçlara yol açmıştır. Mutasyonların varlığı, tümör infiltrate eden lenfositler ve programlanmış ölüm ligandı-1 (PD-L1) ekspresyonunun yüksek seviyelerde olması nedeniyle üçlü negatif meme kanserinde immünoterapiden faydalanma olasılığı diğer meme kanseri türlerine kıyasla daha yüksektir.<sup>45</sup> Ancak bu konuda çeşitli güncel çalışmaların devam ettiğini ve birçok sorunun henüz yanıtsız olduğunu kabul etmeliyiz.

Atezolizumab, PD-L1 eksprese eden lokal olarak ilerlemiş veya metastatik üçlü negatif meme kanserli hastalar için nab-paklitaksel ile kombine edilmek üzere FDA tarafından 2019 yılında hızlandırılmış onay alan bir monoklonal antikordur.<sup>46</sup> PD-L1'i hedefleyen atezolizumab, üçlü negatif meme kanserinde kullanılan ilk immün kontrol noktası inhibitörüdür. Yürütülen çeşitli çalışmalar sonucunda, atezolizumab tedavisinin ortalama sağkalım süresinde iyileşmeye neden olduğu görülmüştür. 900 hasta üzerinde yapılan bir Faz III çalışmasında atezolizumab grubunda gözlenip plasebo grubunda göz-

lenmeyen en belirgin advers olaylar döküntü, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve adrenal yetmezlik olmuştur.<sup>47</sup>

Erken evre üçlü negatif meme kanserinde pembrolizumabın kullanımı ile ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalardan umut verici sonuçlar elde edilmiştir. PD-L1 eksprese eden metastatik üçlü negatif meme kanserinde kemoterapiyle kombine bir şekilde pembrolizumab kullanımı yeni bir tedavi yaklaşımıdır ve genel sağkalımda iyileşme sağlamaktadır. KEYNOTE-522 isimli Faz III klinik çalışmalarında neoadjuvan kemoterapiye pembrolizumabın eklenmesiyle hastalarda nüks riskinin azaldığı sonucuna varılmış ve bu nedenle pembrolizumabın erken evre metastatik meme kanserinde kemoterapiyle kombine edilerek kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır.<sup>48</sup> İmmünoterapi genellikle iyi tolere edilebilir olmasına rağmen; adrenal yetmezlik, hipotiroidizm ve hipofizit gibi çeşitli advers etkilerle meme kanserli hastalarda pembrolizumabın klinik denemelerinde karşılaşılmıştır.<sup>49</sup>

TROP-2'yi hedefleyen anti-TROP-2 monoklonal antikoru içeren bir monoklonal antikor-ilaç konjugatı olan SG, TROP-2 ekspresyonu gözlenen kanser türlerinde etkili olabilmektedir. Bu nedenle SG'nin HR+ pozitif meme kanserinin yanı sıra TROP-2 ekspresyonunun olduğu üçlü negatif meme kanserine karşı da etkinliği bulunmaktadır. Pembrolizumab-SG kombinasyonunun; HR+ meme kanseri (NCT04448886) ve ileri üçlü negatif meme kanseri (NCT04468061) üzerinde etkinliğinin araştırıldığı aktif çalışmalar bulunmaktadır.<sup>27</sup>

## SONUÇ

Önde gelen ölüm nedenlerinden biri olan kanser, gösterdiği süreklilik ve görülme sıklığındaki artış nedeniyle bilim dünyası ve sağlık camiası adına büyük önem taşımaktadır. Akciğer ve kolon kanseri ile birlikte meme kanseri, dünya genelinde en yaygın görülen üç kanserden biridir.<sup>50</sup> Erken evre meme kanserine karşı tedavi açısından başarılı sonuçlar elde ediliyor olsa da ilerleyen evrelerde tedavideki başarı oranı düşüş göstermektedir. Geleneksel tedavi yaklaşımlarında gözlenen olumsuzluklar nedeniyle özellikle ileri basamak tedavide yeni ve daha etkili

terapötik seçeneklere ihtiyacın olduğu görülmüştür. Bu bağlamda monoklonal antikorlar hedefe spesifik olmalarından dolayı daha düşük toksisite göstermekte ve yeni tedavi yaklaşımları arasında öne çıkmaktadır. Günümüzde tüm meme kanseri türlerinde çeşitli monoklonal antikorların kullanımı mevcut olmakla beraber, klinik denemeleri devam eden birçok monoklonal antikor da bulunmaktadır. Yeni hedeflerin bulunması ve buna bağlı olarak yeni stratejilerin geliştirilmesiyle, günümüzde klinik denemeleri devam eden yeni monoklonal antikor-ilaç konjugatları ve hem tümör hücrelerini hem de immün sistem hücrelerini hedefleyen bispesifik monoklonal antikorlar ile ilgili çalışmaların sonuçlanmasıyla meme kanseri ve diğer kanser türlerinde önemli derecede yol kat edileceği şüphesizdir. Monoklonal antikorların çeşitli avantajlarına rağmen sahip oldukları yan etki profilleri ve henüz gün yüzüne çıkmayan olumsuz etkileri de göz önünde bulundurularak kanıtı dayalı bir şekilde ve tedavinin takip edilerek uygulanması gerektiği unutulmamalıdır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Alperen Canpolat, Elif Çadircı; **Tasarım:** Alperen Canpolat, Şeydanur Avcı; **Denetleme/Danışmanlık:** Elif Çadircı; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Alperen Canpolat, Şeydanur Avcı; **Analiz ve/veya Yorum:** Elif Çadircı, Alperen Canpolat; **Kaynak Taraması:** Alperen Canpolat, Şeydanur Avcı; **Makalenin Yazımı:** Elif Çadircı, Alperen Canpolat, Şeydanur Avcı; **Eleştirel İnceleme:** Elif Çadircı.

## KAYNAKLAR

1. Bayer V. An Overview of monoclonal antibodies. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(5):150927. [Crossref] [PubMed]
2. Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6):e00535. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *antibodies (Basel).* 2020;9(3):34. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol.* 2018;834:188-96. [Crossref] [PubMed]
5. Sivaganesh V, Promi N, Maher S, Peethambaran B. Emerging immunotherapies against novel molecular targets in breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2433. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Henriques B, Mendes F, Martins D. Immunotherapy in breast cancer: when, how, and what challenges? *Biomedicines.* 2021;9(11):1687. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86. [Crossref] [PubMed]
8. Ozdemir A, Kaplan Serin E, Savas M. Cancer risk factors and prevention in Turkey. *International Journal of Health Services Research and Policy.* 2018;3(3):143-50. [Crossref]
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917. [Crossref] [PubMed]
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. [Crossref] [PubMed]
11. Roy PS, Saikia BJ. Cancer and cure: a critical analysis. *Indian J Cancer.* 2016;53(3):441-2. [Crossref] [PubMed]
12. Tong CWS, Wu M, Cho WCS, To KKW. Recent advances in the treatment of breast cancer. *Front Oncol.* 2018;8:227. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1275-81. Corrected and republished in: *J Clin Oncol.* 2023;41(10):1809-15. [Crossref] [PubMed]
14. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(9):576-88. [Crossref] [PubMed] [PMC]
15. García Merino A. Monoclonal antibodies. Basic features. *Neurologia.* 2011;26(5):301-6. English, Spanish. [Crossref] [PubMed]
16. Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(5):317-27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):278-87. [Crossref] [PubMed]
18. Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immun.* 2012;12:14. [PubMed] [PMC]
19. Baldo BA. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology.* 2013;2(10):e26333. [Crossref] [PubMed] [PMC]

20. Guan M, Zhou YP, Sun JL, Chen SC. Adverse events of monoclonal antibodies used for cancer therapy. *Biomed Res Int.* 2015;2015:428169. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Fenn KM, Kalinsky K. Sacituzumab govitecan: antibody-drug conjugate in triple-negative breast cancer and other solid tumors. *Drugs Today (Barc).* 2019;55(9):575-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106535. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, et al. TROP-2: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncol.* 2020;16(12):705-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Matutino A, Joy AA, Brezden-Masley C, Chia S, Verma S. Hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: redrawing the lines. *Curr Oncol.* 2018;25(Suppl 1):S131-S41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Coats S, Williams M, Kebble B, Dixit R, Tseng L, Yao NS, et al. Antibody-drug conjugates: future directions in clinical and translational strategies to improve the therapeutic index. *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5441-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget.* 2015;6(26):22496-512. Erratum in: *Oncotarget.* 2020;11(10):942. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Hafeez U, Parakh S, Gan HK, Scott AM. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Molecules.* 2020;25(20):4764. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Shvartsur A, Bonavida B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications. *Genes Cancer.* 2015;6(3-4):84-105. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget.* 2018;9(48):28989-9006. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Vidula N, Yau C, Rugo H. Trophoblast Cell Surface Antigen 2 gene (TACSTD2) expression in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;194(3):569-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Ambrogio F, Fornili M, Boracchi P, Trerotola M, Relli V, Simeone P, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. *PLoS One.* 2014 May 13;9(5):e96993. Erratum in: *PLoS One.* 2014;9(10):e110606. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, Guarino MJ, Picozzi VJ Jr, Vahdat LT, et al. First-in-human trial of a novel anti-trop-2 antibody-SN-38 conjugate, sacituzumab govitecan, for the treatment of diverse metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2015;21(17):3870-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4265-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008;68(22):9280-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3234-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):398-405. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1157-63. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2977. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732-42. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017;18(8):e433. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018;19(12):e667. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Xu Z, Guo D, Jiang Z, Tong R, Jiang P, Bai L, et al. Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) and (Vic)-trastuzumab duocarmazine (SYD985). *Eur J Med Chem.* 2019;183:111682. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, Set al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097-108. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-21. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Amiri-Kordestani L, Wedam S, Zhang L, Tang S, Tilley A, Ibrahim A, et al. First FDA approval of neoadjuvant therapy for breast cancer: pertuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(21):5359-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(3):607-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al; IMpassion130 Investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):44-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Emens LA, Loi S. Immunotherapy Approaches for Breast Cancer Patients in 2023. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2023;13(4):a041332. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet.* 2017;389(10074):1134-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]