**Comunicato Stampa**

*San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS 2022)*

**Carcinoma mammario HER2+ metastatico,**

**con Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) raggiunta la significatività statistica per il dato di sopravvivenza globale, con una riduzione del rischio di morte del 36% rispetto a Trastuzumab Emtansine (T-DM1)**

*Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) di Daiichi Sankyo e AstraZeneca ha raggiunto la significatività statistica del dato di sopravvivenza globale con una riduzione del 36% del rischio di morte e ha migliorato la sopravvivenza libera da progressione di 22 mesi rispetto a Trastuzumab emtansine (T-DM1), in pazienti precedentemente trattate con terapie anti-HER2. Al SABCS2022 presentati i risultati aggiornati dello studio DESTINY-Breast03*

*Trastuzumab deruxtecan ha inoltre dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia, nello studio di fase 3 DESTINY-Breast02, che ha valutato trastuzumab deruxtecan come terapia di seconda linea nel setting HER2 positivo in un setting avanzato.*

*San Antonio, Texas, 8 dicembre 2022* - I risultati aggiornati dello studio di fase 3 DESTINY-Breast03 hanno dimostrato che trastuzumab deruxtecan (T-DXd) ha portato ad un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della sopravvivenza globale (OS) rispetto a trastuzumab emtansine (T-DM1), in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile e/o metastatico precedentemente trattate con trastuzumab o un taxano. Questi risultati e l’analisi primaria dello studio di fase 3 DESTINY-Breast02 sono stati presentati al San Antonio Breast Cancer Symposium (#SABCS), e i dati aggiornati di DESTINY-Breast03 sono stati pubblicati contemporaneamente su [*The Lancet*](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2822%2902420-5/fulltext).

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo monoclonale farmaco-coniugato specificamente ingegnerizzato per essere diretto contro il recettore HER2, ed è sviluppato e commercializzato congiuntamente da Daiichi Sankyo e AstraZeneca.

Nell'analisi dell'endpoint secondario chiave di **DESTINY-Breast03,** trastuzumab deruxtecan ha dimostrato una riduzione **del 36% del rischio di morte** rispetto a T-DM1 (hazard ratio [HR]: 0,64; intervallo di confidenza [IC] al 95% 0,47-0,87; p=0,0037). In entrambi i bracci di trattamento, la sopravvivenza globale (OS) mediana non è stata ancora raggiunta (T-DXd [40,5-NE] versus T-DM1 [34,0-NE]), dopo una durata mediana di follow-up di 28,4 mesi per trastuzumab deruxtecan e 26,5 mesi per T-DM1. Nel braccio **trastuzumab deruxtecan**, circa il **77,4% delle pazienti era vivo a due anni** (IC al 95%: 71,7-81,2) rispetto **al 69,9% delle pazienti trattate con T-DM1** (IC al 95%: 63,7-75,2). Il beneficio in termini di sopravvivenza è risultato consistente in tutti i sottogruppi analizzati, comprese le pazienti con e senza metastasi cerebrali al basale, con e senza malattia viscerale, positive o negative al recettore ormonale (HR), indipendentemente dal precedente trattamento con pertuzumab o con terapia sistemica.

“*Le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo, sottoposte a precedenti terapie, nella maggioranza dei casi vanno incontro a una progressione della malattia in meno di un anno* – spiega **Giuseppe Curigliano**, Professore di Oncologia Medica all’Università di Milano e Direttore Divisione Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative all’Istituto Europeo di Oncologia di Milano -. *È notevole e consistente il beneficio riscontrato in tutti gli endpoint chiave di efficacia nei pazienti che hanno ricevuto trastuzumab deruxtecan in DESTINY-Breast03, uno studio che ha incluso 524 pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo metastatico precedentemente trattato con trastuzumab e chemioterapia. Trastuzumab deruxtecan ha significativamente ridotto il rischio di morte rispetto a trastuzumab emtansine (T-DM1), un altro anticorpo coniugato anti HER2 e precedente standard di cura. Questo vantaggio è stato osservato anche nelle donne con metastasi cerebrali.  Non solo. La superiorità di trastuzumab deruxtecan è emersa inoltre in termini di risposte obiettive e di controllo di malattia”.*

Con il follow-up aggiuntivo in DESTINY-Breast03, trastuzumab deruxtecan ha continuato a dimostrare un miglioramento clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS), con un **miglioramento** della PFS mediana **di 22 mesi** rispetto a T-DM1, riaffermando il risultato statisticamente significativo della precedente analisi ad interim. L'analisi esplorativa aggiornata non è stata testata per la significatività statistica e la forza statistica non è stata calcolata per mostrare differenze tra i bracci di trattamento. La PFS mediana per le pazienti trattate con T-DXd è stata di 28,8 mesi (HR = 0,33; IC al 95%: 22,4-37,9) rispetto ai 6,8 mesi di T-DM1 (IC al 95%: 5,6-8,2), come valutato dalla revisione centrale indipendente in cieco (BICR). Il **tasso di risposta obiettiva** confermato (ORR) è stato del **78,5%** nel braccio trastuzumab deruxtecan, con il 21,1% delle pazienti che ha ottenuto una risposta completa (CR), rispetto a un ORR del 35,0% nel braccio T-DM1, dove il 9,5% dei pazienti ha ottenuto una CR. La **durata mediana della risposta** (DoR) è stata di **36,6 mesi per T-DXd rispetto a 23,8 mesi per T-DM1.**

*“Nello studio DESTINY-Breast01, trastuzumab deruxtecan aveva dimostrato un’importante e duratura attività antitumorale in pazienti HER2-positive fortemente pretrattate, supportando il razionale dello studio* *DESTINY-Breast03 che includeva prevalentemente pazienti in seconda linea di terapia* – sottolinea **Giampaolo Bianchini,** Responsabile del Gruppo mammella, Dipartimento di oncologia dell’IRCSS Ospedale San Raffaele di Milano -. *In questo studio, la sopravvivenza libera da progressione è quadruplicata rispetto alla terapia di riferimento, arrivando a 28,8 mesi, un miglioramento di quasi 2 anni. Un vantaggio di entità mai osservata prima nel carcinoma mammario, associato anche ad un miglioramento significativo della sopravvivenza* – aggiunge Giampaolo Bianchini –. *Trastuzumab deruxtecan si candida quale nuovo standard di cura per le pazienti in seconda linea di terapia per il carcinoma mammario metastatico HER2-positivo”.*

Il profilo di sicurezza di trastuzumab deruxtecan osservato nello studio DESTINY-Breast03 è risultato in linea con gli studi clinici precedenti, e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza. Eventi avversi correlati al trattamento (TEAE), di grado 3 o superiore, si sono verificati nel 47,1% delle pazienti che hanno ricevuto T-DXd. I TEAE di grado 3 o superiore più comuni nel braccio T-DXd sono stati la diminuzione della conta dei neutrofili (16,0%), l'anemia (9,3%), la diminuzione della conta piastrinica (7,8%), la nausea (7,0%), la diminuzione della conta dei globuli bianchi (6,2%) e stanchezza (5,8%). Nel braccio T-DXd, il 15,2% delle pazienti (n=39) ha manifestato una malattia polmonare interstiziale (ILD) o una polmonite correlata al trattamento, come stabilito da un comitato di valutazione indipendente. La maggior parte degli eventi di ILD è stata di basso grado (grado 1 o 2), con due eventi di grado 3 e nessun evento di ILD o polmonite di grado 4 o 5 osservato nelle pazienti del braccio T-DXd.

Tutte le pazienti dello studio DESTINY-Breast03 hanno ricevuto almeno una terapia antitumorale precedente, tra cui trastuzumab (braccio T-DXd = 99,6%; braccio T-DM1 = 99,6%) o pertuzumab (T-DXd = 62,1%; T-DM1 = 60,1%). Nel braccio trastuzumab deruxtecan, il 41,4% delle pazienti aveva ricevuto una precedente linea di terapia nel setting metastatico. Al basale, il 16,5% delle pazienti nel braccio T-DXd e il 14,8% delle pazienti nel braccio T-DM1 avevano una storia di metastasi cerebrali. Al cut-off dei dati del 25 luglio 2022, 75 pazienti erano ancora in trattamento con trastuzumab deruxtecan e 18 con T-DM1.

Nei risultati dell’analisi primaria dello studio di fase 3 **DESTINY-Breast02**, nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile e/o metastatico precedentemente trattato con T-DM1, **trastuzumab deruxtecan** ha dimostrato una **riduzione del 64% del rischio di progressione della malattia o di morte** rispetto al trattamento scelto dal medico(trastuzumab più capecitabina o lapatinib più capecitabina) (HR=0,36; IC al 95%: 0,28-0,45; p<0,000001). **La PFS mediana per le pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan è stata di 17,8 mesi** (IC al 95%, 14,3-20,8) **rispetto a 6,9 mesi** (IC al 95%, 5,5-8,4) per quelle trattate con la terapia scelta dal medico, come valutato dal BICR. Il trattamento con trastuzumab deruxtecan ha anche mostrato **una riduzione del 34% del rischio di morte** rispetto alla terapia scelta dal medico (HR=0,66; IC al 95%, 0,50-0,86; p=0,0021) con una OS mediana di 39,2 mesi con trastuzumab deruxtecan (IC al 95%, 32,7-NE) rispetto a 26,5 mesi con la terapia scelta dal medico (IC al 95%, 21,0-NE).

*“Anche lo studio DESTINY-Breast02 sottolinea il ruolo che trastuzumab deruxtecan avrà come trattamento per le donne con tumore del seno metastatico -* spiega **Valentina Guarneri**, Direttore della Oncologia 2 dell’Istituto Oncologico Veneto – IRCCS di Padova e Professore Ordinario di Oncologia Medica all’Università di Padova -. *Sono state arruolate circa 600 pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo metastatico precedentemente trattato con TDM-1. Trastuzumab deruxtecan ha quasi triplicato la sopravvivenza libera da progressione, raggiungendo 17,8 mesi rispetto a 6,9 mesi nelle pazienti trattate con la terapia a scelta dello sperimentatore. Questi risultati confermano l’efficacia di questa classe di farmaci a target molecolare, che hanno già dimostrato risultati di estremo interesse clinico anche in fasi più precoci di malattia”.*

I dati dello studio DESTINY-Breast02 confermano quelli dello studio di fase 2 DESTINY-Breast01, che ha supportato le prime approvazioni di trastuzumab deruxtecan in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo che hanno ricevuto due o più precedenti regimi di trattamento a base di anti-HER2.

Nello studio DESTINY-Breast02 il profilo di sicurezza degli eventi avversi più comuni con trastuzumab deruxtecan è risultato in linea con gli studi clinici precedenti e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza. Eventi avversi di grado 3 o superiore correlati al trattamento (TEAE) si sono verificati nel 41,3% delle pazienti che hanno ricevuto T-DXd. I TEAE di grado 3 o superiore più comuni nel braccio T-DXd sono stati diminuzione della conta dei neutrofili (10,6%), anemia (7,9%), neutropenia (7,7%), nausea (6,7%) e astenia (5,0%). Nel braccio T-DXd, il 10,4% dei pazienti (n=42) ha manifestato malattia polmonare interstiziale o polmonite correlata al trattamento, come stabilito da un comitato di valutazione indipendente. La maggior parte degli eventi di ILD è stata di basso grado (grado 1 o 2), con tre eventi di grado 3, nessun evento di grado 4, e due eventi di grado 5 osservati.

*“Nel 2020, in Italia, sono stati stimati circa 55mila nuovi casi di tumore della mammella, la neoplasia più frequente in tutta la popolazione* - afferma **Saverio Cinieri**, Presidente AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) -. *Oggi nei casi in cui è presente l’iper-espressione del recettore HER2, è possibile utilizzare farmaci molto efficaci che colpiscono selettivamente le cellule malate risparmiando così quelle sane. È questo il caso degli anticorpi coniugati, come trastuzumab deruxtecan. I dati aggiornati degli studi DESTINY-Breast03 e DESTINY-Breast02 evidenziano il potenziale di questa terapia innovativa che nel trattamento di seconda linea delle pazienti con carcinoma metastatico HER2 positivo è in grado di controllare la malattia, migliorare la qualità di vita e ritardare il tempo al deterioramento clinico”.*

-------------

**DESTINY-Breast03**

DESTINY-Breast03 è uno studio registrativo globale di fase 3, head-to-head, randomizzato, in aperto, che valuta la sicurezza e l'efficacia di trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) rispetto a T-DM1, in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile e/o metastatico precedentemente trattato con trastuzumab e un taxano.

L'endpoint primario di efficacia dello studio DESTINY-Breast03 è la sopravvivenza libera da progressione (PFS), definita come tempo dalla randomizzazione alla prima documentazione oggettiva di progressione radiografica della malattia o morte per qualsiasi causa, basata su una revisione centrale indipendente in cieco (BICR). La sopravvivenza globale era una misura dei risultati di efficacia come endpoint secondario chiave. Altri endpoint secondari chiave erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta (DoR), la PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore, e la sicurezza.

DESTINY-Breast03 ha arruolato 524 pazienti in diversi centri in Asia, Europa, Nord America, Oceania e Sud America. I primi risultati dello studio DESTINY-Breast03 sono stati pubblicati sul [*The* *New England Journal of Medicine*](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022)*,* e ulteriori aggiornamenti sui dati di sopravvivenza globale sono stati pubblicati su [*The Lancet*](https://www.thelancet.com/). Per ulteriori informazioni sulla sperimentazione, visita [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110?term=DS-8201&rank=1).

**DESTINY-Breast02**

DESTINY-Breast02 è uno studio registrativo globale, randomizzato, in aperto, di fase 3 che valuta l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) rispetto al trattamento a scelta del medico (trastuzumab/capecitabina o lapatinib/capecitabina) in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile e/o metastatico precedentemente trattato con T-DM1. Le pazienti sono state randomizzate 2:1 per ricevere trastuzumab deruxtecan o un trattamento a scelta del medico.

L'endpoint primario di DESTINY-Breast02 è la PFS basata sul BICR. L'endpoint secondario principale è la OS. Altri endpoint secondari includono ORR basato sul BICR e sulla valutazione dello sperimentatore, DoR basato sul BICR, PFS basato sulla valutazione dello sperimentatore, e la sicurezza.

DESTINY-Breast02 ha arruolato circa 600 pazienti in diversi siti in Asia, Europa, Nord America, Oceania e Sud America. Per ulteriori informazioni sullo studio, visita il sito [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523585?term=DESTINY-Breast02&draw=2&rank=1)

**Il carcinoma mammario HER2 positivo**

Il carcinoma mammario resta il tumore più diffuso ed è una delle principali cause di morte per cancro nel mondo.[[1]](#endnote-1) Nel 2020 sono stati diagnosticati più di due milioni di casi di cancro al seno, con quasi 685.000 decessi a livello globale.i Circa un caso su cinque di cancro al seno è considerato HER2-positivo.[[2]](#endnote-2)

HER2 è un recettore di membrana tirosin-chinasico espresso sulla superficie delle cellule di molti tipi di tumore, tra cui quello mammario, gastrico, polmonare e del colonretto.[[3]](#endnote-3) L’ iper-espressione di HER2 può verificarsi come conseguenza di una alterazione del gene HER2 nota come amplificazione, ed è spesso associata ad una malattia aggressiva con una prognosi infausta nel carcinoma mammario.[[4]](#endnote-4)

Nonostante il trattamento iniziale con trastuzumab, pertuzumab e un taxano, le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo vanno spesso incontro a progressione della malattia.[[5]](#endnote-5),[[6]](#endnote-6)

**Trastuzumab deruxtecan** è un anticorpo farmaco-coniugato (ADC) specifico per il recettore HER2. Realizzato con l’impiego della tecnologia DXd brevettata da Daiichi Sankyo, trastuzumab deruxtecan è l’ADC leader del portfolio oncologico di Daiichi Sankyo e il programma più avanzato nella piattaforma scientifica degli ADC di AstraZeneca. È costituito da un anticorpo monoclonale coniugato con un legame stabile ad un inibitore della topoisomerasi I, un derivato dell’exatecan, tramite un linker tetrapeptidico clivabile in maniera selettiva all’interno della cellula tumorale.

Trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) è stato approvato in più di 35 Paesi per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi di trattamento a base di anti-HER2, sia in fase metastatica che neo-adiuvante o adiuvante, e che hanno sviluppato una recidiva di malattia durante o entro sei mesi dal completamento della terapia. L’approvazione si basa sui risultati dello studio [DESTINY-Breast03](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110). Trastuzumab deruxtecan è inoltre approvato in diversi Paesi per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto due o più regimi precedenti a base di anti-HER2, sulla base dei risultati dello studio [DESTINY-Breast01](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03248492).

Trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) è approvato in Brasile e negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario non resecabile o metastatico che esprime bassi livelli di HER2 (HER2Low: IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) che hanno ricevuto una precedente terapia sistemica nel setting metastatico o che hanno sviluppato una recidiva di malattia durante o entro sei mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante, sulla base dei risultati dello studio [DESTINY-Breast04](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734029).

Trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) è approvato con approvazione accelerata negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non resecabile o metastatico, i cui tumori presentano mutazioni HER2 (ERBB2) attivanti, rilevate da un test approvato dalla FDA, e che hanno ricevuto una precedente terapia sistemica. L’approvazione accelerata si basa sui risultati dello studio [DESTINY-Lung02](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644237). Il mantenimento dell'approvazione per questa indicazione può essere subordinato alla verifica e alla descrizione del beneficio clinico in uno studio di conferma.

Trastuzumab deruxtecan (6,4mg/kg) è anche approvato in diversi Paesi per il trattamento di pazienti adulti affetti da adenocarcinoma gastrico o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea HER2-positivo localmente avanzato, precedentemente trattati con un regime a base di trastuzumab. L’approvazione si basa sui risultati del trial [DESTINY-Gastric01](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329690). Trastuzumab deruxtecan non è ancora approvato nell'UE per il trattamento del carcinoma gastrico avanzato ed è soggetto a monitoraggio addizionale.

**Il Programma di Sviluppo Clinico di Trastuzumab deruxtecan**

Un ampio e completo programma di sviluppo è attualmente in corso per valutare l’efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan in monoterapia per il trattamento di diversi tumori che esprimono HER2, inclusi il carcinoma mammario, gastrico, polmonare e del colonretto. Sono anche in corso ulteriori studi clinici con trastuzumab deruxtecan in associazione con altri trattamenti anti-tumorali, quali l’immunoterapia.

Le domande di autorizzazione per trastuzumab deruxtecan nel carcinoma mammario e gastrico sono attualmente in fase di revisione in diversi Paesi.

**Collaborazione tra Daiichi Sankyo e AstraZeneca**

[A marzo 2019](https://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006988.html), Daiichi Sankyo e AstraZeneca hanno finalizzato una collaborazione a livello globale al fine di sviluppare e commercializzare congiuntamente trastuzumab deruxtecan, a cui si è aggiunto datopotamab deruxtecan a [luglio 2020](https://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/007172.html) . L’accordo riguarda tutto il mondo, eccetto il Giappone, dove Daiichi Sankyo manterrà i diritti esclusivi per ciascun ADC. Daiichi Sankyo sarà unica responsabile per la produzione e la fornitura di trastuzumab deruxtecan e datopotamab deruxtecan.

**Daiichi Sankyo**

Daiichi Sankyo è un Gruppo attivamente impegnato nello sviluppo e diffusione di terapie innovative con la mission di “contribuire all’arricchimento della qualità della vita in tutto il mondo”, facendo leva su una ricerca scientifica e una tecnologia di prima classe. Oltre a mantenere il suo attuale portafoglio di farmaci per il trattamento del cancro e delle malattie cardiovascolari, Daiichi Sankyo si dedica principalmente allo sviluppo di nuove terapie per le persone affette da cancro o da altre malattie con elevati bisogni medici non ancora soddisfatti. Con oltre 100 anni di esperienza scientifica e una presenza in più di 20 Paesi, Daiichi Sankyo e i suoi 16.000 dipendenti in tutto il mondo, contano su una ricca eredità di innovazione per realizzare la Vision del Gruppo al 2030 di diventare una “Global Healthcare Company Innovativa che contribuisce allo Sviluppo Sostenibile della Società”. Per maggiori informazioni visita il sito [www.daiichi-sankyo.it](http://www.daiichi-sankyo.it)

**AstraZeneca in Oncologia**

AstraZeneca è un’azienda biofarmaceutica globale impegnata nella ricerca, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci etici per il trattamento di patologie oncologiche, cardiovascolari, renali, metaboliche, respiratorie e immunologiche.

In Oncologia, AstraZeneca si impegna a identificare e sviluppare soluzioni terapeutiche sempre più mirate ed efficaci per rispondere nel miglior modo possibile ai bisogni clinici dei pazienti. Con un ampio portfolio in rapida crescita, AstraZeneca è consapevole che la cura non si esaurisca con il trattamento. Per questo, crede fortemente nella collaborazione di tutti gli attori del Sistema Salute, affinché le intuizioni della Ricerca incontrino soluzioni che possano migliorare i percorsi di cura dei pazienti.

**Contatti**

**Daiichi Sankyo AstraZeneca Italia**

Elisa Porchetti Valeria Carbone BasileIlaria Piuzzi

Tel.+39 0685255-202 Tel: +39 339 1704748 M: +39 340 9420016

[elisa.porchetti@daiichi-sankyo.it](mailto:elisa.porchetti@daiichi-sankyo.it) [valeria.carbonebasile@gmail.com](mailto:valeria.carbonebasile@gmail.com)   [ilaria.piuzzi@astrazeneca.com](mailto:ilaria.piuzzi@astrazeneca.com)

1. References:

   Sung H, et al. *CA Cancer J Clin*. 2021;10.3322/caac.21660. [↑](#endnote-ref-1)
2. Ahn S, et al. *J Pathol Transl Med.* 2019; 54(1): 34-44. [↑](#endnote-ref-2)
3. Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25276427/). 2014;852748. [↑](#endnote-ref-3)
4. Pillai R, et al. [Cancer](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743157/). 2017;1;123(21):4099-4105. [↑](#endnote-ref-4)
5. Barok M, et al. [Breast Cancer Res](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24887180)*.* 2014;16(2):209 [↑](#endnote-ref-5)
6. Nader-Marta G, et al. [ESMO Open](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8741455/). 2022; 7:1 [↑](#endnote-ref-6)