

Aggressiveres Verhalten und schlechtere Prognose

Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom stellt eine heterogene Entität dar, deren Subtypen sich auf molekularer und klinischer Ebene deutlich voneinander unterscheiden. Das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) ist verglichen mit anderen Subtypen durch eine schlechtere Prognose gekennzeichnet. Diese ist vor allem darauf zurückzuführen, dass häufig eine aggressive Tumorbiologie vorliegt und keine zielgerichteten systemischen Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Le cancer du sein est une entité hétérogène, dont les sous-types diffèrent sensiblement les uns des autres aux niveaux moléculaire et clinique. Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est caractérisé par un plus mauvais pronostic comparé avec d'autres sous-types. Ceci est principalement dû au fait qu'il présente souvent une biologie de la tumeur agressive sans d'options thérapeutiques systémiques ciblés.

Der Begriff des dreifach negativen Mammakarzinoms oder „triple negative breast cancer“ (TNBC wurde 2007) eingeführt, um diesen Subtyp immunhistochemisch gegen die Tumoren abzugrenzen, bei denen die Rezeptoren (Hormonrezeptoren für Östrogen, ER, und Progesteron, PR, und/oder human epidermal growth factor receptor type 2, HER2) überexprimiert sind. Die definierten Grenzwerte liegen für ER und PR bei weniger als 1% positiver Tumorzellen und für HER2 bei einem Wert unter 3+ für die Immunhistochemie und/oder fehlender Genamplifikation in der in-situ Hybridisierung.

Etwa 15–20% der Mammakarzinome sind triple-negativ. Auch dieser Subtyp stellt eine sehr heterogene Entität dar. Viele Spezialisten sind daher auf der Suche nach klinisch relevanten Untergruppen des TNBC, insbesondere aufgrund der Tatsache, dass die einzelnen molekulargenetisch definierten Subtypen einer unterschiedlichen Therapie bedürfen. Die Überschneidung des immunhistochemisch definierten TNBC mit dem durch Genexpressionsanalysen definierten molekularen basal-like Subtyp liegt bei etwa 80% (1). Im Gegensatz zur immunhistochemischen Definition der „dreifachen Negativität“ handelt es sich bei dem „basal-like“ Mammakarzinom um einen molekularen Subtyp, charakterisiert durch ein Genexpressionsprofil, das demjenigen basal-myoeithelialer Zellen entspricht. Beide Bezeichnungen dürfen nicht synonym verwendet werden, jedoch ist der Grossteil der basalen Mammakarzinome triple-negativ und umgekehrt.

TNBC: Assoziation mit BRCA-Mutation

Das TNBC ist überproportional häufig assoziiert mit Patientinnen, die eine Mutation des BRCA 1/2 Gens aufweisen.

Bei Patientinnen mit dreifach negativen Mammakarzinomen finden sich bei bis zu 45% Mutationen im BRCA-1-Gen. In



Dr. med. Julia Landin
Basel

den USA empfehlen die NCCN-Leitlinien eine genetische Beratung und Testung bei allen Brustkrebspatientinnen ≤ 60 Jahren mit TNBC. In einer Untersuchung von 469 TNBC-Patientinnen, die sich einer genetischen Testung unterzogen, zeigte sich eine BRCA1-Mutationshäufigkeit von 31% (BRCA2 6,8%). Die Wahrscheinlichkeit für eine BRCA1-Mutation war häufiger bei jungen Patientinnen mit TNBC (44% bei < 40 Jahre, 27% bei 40–49 Jahre, 25% bei 50–59 Jahre, 12,5% bei 60–69 Jahre und 17% bei > 70 Jahre) (2).

Therapie des TNBC

Für das TNBC besteht eine schlechte Prognose mit höherer Rezidivrate, prognostisch ungünstigerem Metastasierungsmuster und insgesamt schlechterem Gesamtüberleben. Ausnahme sind jene Tumoren, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie mit einer kompletten pathologischen Remission ansprechen. Diese haben eine ähnliche Prognose wie andere Subtypen des Mammakarzinoms (3–5). Neuere Daten zeigen, dass auch die sogenannten TILs (Tumor-infiltrierende Lymphozyten) eine wichtige prognostische Bedeutung haben. So war in Tumoren mit einer erhöhten Rate an stromalen TILs eine Korrelation zu einer höheren pathologisch kompletten Remissionsrate festzustellen. Wahrscheinlich ist dies auch mit einer verbesserten Prognose verbunden (6).

Mit Ausnahme von Bevacizumab (in der metastasierten Situation) sind leider bisher noch keine zielgerichteten Therapien für diese Tumorentität zugelassen. Vielversprechende Therapieansätze gibt es für folgende Bereiche: Immuntherapie, Platine in der metastasierten Situation, Antiangiogenese und PARP-Inhibitoren.

Chemotherapie

Die Standardtherapie in der (neo-)adjuvanten Situation besteht aus einer Polychemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen. In der Gepar Sixto Studie konnte gezeigt werden, dass TNBC, die neoadjuvant zusätzlich mit Carboplatin behandelt wurden, häufiger eine pathologisch komplette Remission erreichen konnten (7). Ebenso konnte gezeigt werden, dass Tumoren BRCA-positiver Patientinnen besonders sensitiv sind gegenüber platinhaltigen Substanzen (8). Dies lässt sich durch den engen Zusammenhang erklären, der zwischen dem hereditären Mammakarzinom und dem TNBC besteht. Viele TNBC zeigen zudem ein Phänomen, welches als „BRCA-ness“ bezeichnet wird (9, 10). Das bedeutet, sie zeigen viele Eigenschaften, die sonst bei hereditären, BRCA-assoziierten Mammakarzinomen nachgewiesen werden.

Platine in der metastasierten Situation

Auch in der metastasierten Situation bei TNBC sind platinhaltige Therapien eine Option. Lange war aber nicht klar, ob eine Chemotherapie mit platinhaltigen Substanzen besser ist als die bisherigen Standardmedikamente wie Taxane und Anthrazykline.

Die TNT Studie, erstmals letztjährig 2014 beim San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) von Andrew Tutt vorgestellt, ist eine nationale multizentrische 1st-line Studie aus dem Vereinigten Königreich, welche 376 metastasierte TNBC auch mit bekanntem BRCA Status untersuchte (11). Hier konnte nicht gezeigt werden, dass fortgeschrittene TNBC besser auf Carboplatin ansprechen als auf Docetaxel. In der Subgruppe der BRCA 1/2 Mutationen fanden sich jedoch eine bessere Ansprechrate sowie ein verbessertes progressionsfreies Überleben bei den mit Carboplatin behandelten Patientinnen. Anzumerken bleibt, dass die Behandlung mit Carboplatin nicht schlechter war für die gesamte Population und insgesamt besser verträglich. Insbesondere war die Rate an febrilen Neutropenien in der Behandlungsgruppe mit Carboplatin niedriger.

Immuntherapie

Seit einigen Jahren gibt es insbesondere beim malignen Melanom sehr ermutigende Resultate durch neue Immuntherapien. Eine zentrale Rolle spielen dabei sogenannte Checkpoint-Inhibitoren gegen CTL-A4 und PD-1/PD-L1. Durch spezifische Antikörper gegen diese Moleküle kann eine Stimulation der körpereigenen T-Zellen erreicht werden, die die Tumorzellen gezielt erkennen und vernichten.

Beim TNBC sind diese Antikörper bisher nicht zugelassen. Es ist bekannt, dass das Mammakarzinom generell einen deutlich geringeren „mutational load“ hat als beispielsweise das Melanom. Eine kleine Phase-IB-Studie beispielsweise mit dem Medikament Pembrolizumab zeigte bei 32 Patientinnen mit metastasiertem TNBC eine Ansprechrate von 18.5 % (12). Die mittlere Zeit bis zum Ansprechen lag bei 18 Wochen (7–32 Wochen).

Ein weiterer PD-L1-Antikörper MPDL3280A wurde in einer Phase-I-Studie beim TNBC an 12 Patientinnen getestet (13). Die Gesamtansprechrate lag bei 33 %, einschliesslich eines kompletten und zweier partieller Remissionen. Alle Fälle eines Therapieansprechens fanden sich in den ersten 6 Wochen und waren bei allen Patientinnen andauernd. Allerdings ist bekanntermassen die Aussagekraft von Phase-I-Studien bzgl. der Wirksamkeit eines Medikamentes sehr limitiert.

Die beiden Arbeiten sind jedoch insofern ermutigend, als dass auch eine nicht-zytotoxische Immuntherapie eine gute Ansprechrate zu haben scheint und sogar bei einigen Patientinnen eine komplette Remissionen induzieren kann. Die Ansprechraten scheinen aber vergleichsweise niedriger zu sein als die beim Melanom oder Bronchialkarzinom. Interessant ist die Frage, ob auch PD-1/L1-negative Tumoren einen Benefit von dieser neuen Immuntherapie haben könnten, und ob die Resultate in den späteren Phase-II/III-Studien bestätigt werden können.

Antiangiogenese

Die Antiangiogenese ist ein wichtiger Bestandteil vieler moderner Tumortherapien. Beim Mammakarzinom sind die Ergebnisse nach initialer Euphorie bisher allerdings eher ernüchternd. Die Daten aus drei grossen Bevacizumab-Studien (Ribbon, Avado, E2100) zeigten keinen Überlebensvorteil, aber ein verbessertes Ansprechen und ein um ein bis zwei Monate verlängertes progressionsfreies Überleben. Dies haben die Subgruppenanalysen auch für Patientinnen mit TNBC gezeigt.

Eine wichtige Frage ist der Nutzen der Antiangiogenese in der adjuvanten Situation. Die BEATRICE Studie konnte zeigen, dass die Gabe von zusätzlichem Bevacizumab in der adjuvanten Situation keinen Überlebensvorteil für Patientinnen mit TNBC brachte, mit einer 5-jährigen Überlebensrate von ca. 88 % in beiden Armen (14).

TAB. 1 Übersicht über neue Targets und Pathways für die Behandlung des TNBC (Daten vom San Antonio Breast Cancer Symposium 2014)			
Entwicklungsphase	Medikament/Agens	Outcome	Lit.
Zellkultur	Metformin	Hemmt die Cholesterolsynthese bei TNBC (Tumorzellkultur: MDA-MB231, MDA-MB-468) Down-Regulation von 21 Genen, die in die Cholesterolsynthese involviert sind. p-MET1/2, p-AKT und pMAPK Reduktion	20
Zellkultur	Cisplatin Metformin MCT1-Inhibitor	Hemmung des Lactatmetabolismus, hemmt eine platinresistente TNBC-Zellkultur, Hemmung der Glykolyse, Lactatmetabolismus als neues Target	21
Zellkultur	Retinolsäure und Tamoxifen	Induktion von ER-Expression Crosstalk zwischen Retinolsäure und ER-Pathway, Hemmung von MDA-MB-231 TNBC Tumorzellen durch Gabe von Estradiol, Retinolsäure und Tamoxifen. Xenografts in Planung	22
Zellkultur	Enzalutamid	Enzalutamid hemmt TNBC-Zellen bei verschiedenen AR+ Subtypen	23
Zellkultur und Xenograft	Bicalutamide +/- 1. pan-PI3K Inhibitor GDC-0941 2. dualer PI3K – mTOR Inhibitor GDC-0980	PI3K Mutationen häufiger bei AR+ TNBC (40% vs. 4%) Synergistischer Effekt der Kombinationen	24
Zellkultur und Xenograft	MECP2 Methyl cpG Binding protein 2	30% Rate an Amplifikation bei TNBC Signifikante Wachstumshemmung von amplifizierten Zellen	25
Xenograft	RPT835 FGFR2-Inhibitor	SUM52PE Tumorxenografts werden deutlich im Wachstum gehemmt	26
Phase-I	IMMU-132	Drugconjugate: Antikörper gegen Trop-2 (viele epitheliale Tumore) und SN-38 (Topoisomerase-1 Inhibitor) Trop-2 Expression 2+ > 30% DLT: Neutropenie (beste Dosis 8–10 mg/kg) N = 10 Patienten (1. Beurteilung): 6/10 Remission, 2/10 PR, 4/10 SD	27
Phase-II	Enzalutamid	N=26, 42% Enz ≥ 3. Linie CBR16 = 42%, CBR24 = 35%	28

In der metastasierten Situation liegen uns zudem Daten der Subgruppenanalyse der IMELDA Studie vor (15). IMELDA hat die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab +/- Capecitabin untersucht und für alle Subgruppen, inklusive der Patientinnen mit TNBC, ein verbessertes Gesamtüberleben mit Capecitabin gezeigt (TNBC: HR 0.44 (0.19–0.99, 1-Jahres-Overall-Survival 62% vs. 90%). Zu bedenken bleibt, dass in dieser Analyse nur 46 Patienten mit TNBC eingeschlossen wurden und dass die Studie vorzeitig von den Regulierungsbehörden gestoppt wurde. Nichttoxische Erhaltungstherapie-Strategien bleiben jedoch ein wichtiges Arbeitsfeld für die Behandlung des fortgeschrittenen TNBC.

PARP-Inhibitoren

Aufgrund der oben genannten Assoziation des TNBC mit dem hereditären Mammakarzinom wurde angenommen, dass PARP-Inhibitoren für eine zielgerichtete Therapie beim TNBC in Frage kommen könnten. Beim hereditären Mammakarzinom ist das BRCA Gen häufig mutiert, so dass die Zellen vermehrt auf das noch funktionierende PARP-System zurückgreifen müssen. Wird dieses System gehemmt, ist dies für die Zelle letal.

Olaparib ist ein oral verfügbarer PARP-Inhibitor, der insbesondere beim hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom in Phase-II-Studien Wirksamkeit gezeigt hat (16). Die Datenlage zum triple-negativen Mammakarzinom ist jedoch bis dato schwach.

Die Rolle der PARP-Inhibitoren wird momentan extensiv in klinischen Studien untersucht (17, 18). Sie spielen vor allem bei BRCA-positiven Patientinnen eine wichtige Rolle. Ergebnisse grösserer klinischer Phase-III-Studien wurden noch nicht berichtet.

Ausblick

Beim TNBC sind sechs verschiedene Subtypen definiert mit jeweils unterschiedlicher Molekularpathologie und potentiellen Therapietargets. Bisher sind jedoch keine Medikamente für diese Targets zugelassen. Dabei spielt auch das Tumorstroma bei TNBC wie bei anderen Tumoren eine wichtige Rolle und kann als Angriffspunkt für zielgerichtete Therapien verwendet werden. Eine Arbeit vom SABCS 2014 untersuchte das komplexe Netzwerk der Protein Signaltransduktion und das Wechselspiel zwischen Stroma und Tumorgewebe. Dabei wurden auch lokale Tumoren mit Fernmeta-

stasen verglichen. Mittels Laser Capture Microdissection wurden 13 frisch gefrorene TNBC Proben untersucht. Dann wurden „phosphoproteomics“ und Sequenzierungsmethoden angewendet. Die Untersuchung zeigte für die Sequenzierung vor allem zwei genetische Alterationen:

- ▶ DNA Reparatur
- ▶ Zellzyklus-/Wachstumssignaling

Die Proteomics zeigten eine Down-Regulation der endokrinen (ER/PR/AR) und HER2-Signalwege. Die Arbeit zeigte zudem einen relevanten Unterschied zwischen lokalem Tumor bzw. Stroma und fernem Tumor bzw. Stroma. Cyclin D1 im lokalen Tumor war überwiegend mit Autotaxin, PLCgamma und RUNX1 korreliert. Im Gegensatz dazu waren Fernmetastasen mehrheitlich mit HIF-1alpha, phosphoJAK1 und HSP70 korreliert. In distantem Tumorstroma war phosphor-mTOR und ein Crosstalk der Immunzellen mehrheitlich dominant. Die Autoren kamen in ihrer Arbeit zum Schluss, dass beim TNBC mehrere „Targets“, sowohl im Tumor als auch im Stroma, in Frage kommen, beispielsweise anti-JAK1 und Anti-HSP70 oder aber auch Immunzellen und mTOR. Tabelle 1 gibt einen Überblick über verschiedene neue Angriffspunkte in präklinischen und klinischen Studien.

Dr. med. Julia Landin¹

PD Dr. med. Walter Weber²

PD Dr. med. Cornelia Liedtke³

Prof. Dr. med. Christoph Rochlitz¹

Dr. med. Marcus Vetter¹

¹ Klinik für medizinische Onkologie

² Brustchirurgie

Universitätsspital Basel

Petersgraben 4, 4031 Basel

³ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

marcus.vetter@usb.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert. PD Dr. Liedtke: Honoraria von Roche, Celgene und TEVA.

Take-Home Message

- ◆ Ca. 15–20% aller Mammakarzinome sind triple-negativ
- ◆ TNBC nimmt innerhalb der Mammakarzinom-Erkrankungen eine Sonderstellung ein. Es zeichnet sich durch ein aggressiveres Verhalten und eine schlechtere Prognose aus. Zudem tritt es häufig bei jüngeren Frauen auf
- ◆ Chemotherapie ist die systemische Therapie der Wahl, eine zielgerichtete Therapie gibt es noch nicht. Standard sind Anthrazykline und Taxane. Die zusätzliche Gabe von Carboplatin ist nach neueren Daten bei BRCA-Mutationsträgerinnen sinnvoll, um die Rate an pathologisch kompletten Remissionen zu erhöhen. Im Falle einer Primärerkrankung kann oft eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen werden. Patientinnen mit pathologisch kompletter Remission haben gute Heilungschancen
- ◆ Ein hereditäres Tumorleiden sollte bei jüngeren Patientinnen oder positiver Familienanamnese ausgeschlossen werden
- ◆ Verschiedene Targets werden aktuell in (prä-) klinischen Studien untersucht

Messages à retenir

- ◆ Environ 15–20% de tous les cancers du sein sont triple négatifs (TNBC)
- ◆ Le TNBC prend au sein de la maladie du cancer du sein une position particulière. Il se distingue par un comportement plus agressif et un pronostic moins bon. En outre, il se produit fréquemment chez les jeunes femmes
- ◆ La chimiothérapie est le traitement systémique de choix, une thérapie ciblée n'existe pas encore. Les anthracyclines et les taxanes sont standard. Selon des données récentes l'ajout de carboplatine est utile chez les porteurs de la mutation BRCA afin d'augmenter le taux de rémissions pathologiques complètes. Dans le cas de la maladie primaire une chimiothérapie néoadjuvante peut souvent être recommandée. Les patients présentant une rémission pathologique complète ont de bonnes chances de guérison
- ◆ Une maladie tumorale héréditaire devrait être exclue chez les patients plus jeunes ou des antécédents familiaux
- ◆ Plusieurs cibles thérapeutiques sont actuellement étudiés dans des essais (pré-)cliniques

Literatur:

1. Lehmann BD et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121(7):2750-67
2. Greenup R et al. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Ann Surg Oncol* 2013;20(10):3254-8
3. Liedtke C et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275-81
4. Cortazar P et al. Meta-analysis Results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). *Cancer Res* 2012;72:93s
5. von Minckwitz G et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1796-804
6. Denkert C et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol* 2015;33(9):983-91
7. von Minckwitz G et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-56
8. Byrski T et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:359-63
9. Turner N et al. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004;4:814-9
10. Turner NC et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene* 2007;26:2126-32
11. Tutt A et al. The TNT trial. 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S3-01. Presented December 11, 2014
12. Nanda R et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium; December, 2014; Abstract S1-09
13. Emens LA et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium; December, 2014. Abstract PD1-6
14. Cameron D et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):933-42
15. Gligorov J et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;1351-60
16. Dent R et al. Safety and efficacy of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with paclitaxel for the first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer: Results from the safety cohort of a phase I/II multicenter trial. *J Clin Oncol* 2010;28:suppl; abstr 1018
17. Robson M et al. OlympiA, Neo-Olympia and OlympiAD: Randomized phase III trials of olaparib in patients (pts) with breast cancer (BC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm). San Antonio Breast Cancer Symposium; December, 2014; Abstract OT1-1-04
18. Lttou JK et al. A phase 3, open-label, randomized, parallel, 2-arm international study of the oral PARP inhibitor talazoparib (BMN 673) in BRCA mutation subjects with locally advanced and/or metastatic breast cancer (EMBRACA). *J Clin Oncol* 2015 ASCO Annual Meeting (May 29 - June 2, 2015)
19. Espina Vet al. Triple-negative breast cancer metastases: Protein signal transduction networks within the tumor-stromal microenvironment complement genomic analysis and stratify. San Antonio Breast Cancer Symposium; December, 2014. Abstract P1-07-05
20. Wahdan-Alaswad RS et al. Metformin-induced killing of triple-negative breast cancer cells is mediated by reduction in fatty acid synthase via miRNA-193b. *Horm Cancer* 2014;5(6):374-89
21. Harada N et al. Targeting lactate metabolism as a novel therapeutic target in platinum-resistant triple-negative breast cancer (TNBC). San Antonio Breast Cancer Symposium; December 2014. Abstract P1-08-03
22. Coyle KM et al. Retinoic acid sensitizes triple-negative breast cancer cells to tamoxifen treatment. San Antonio Breast Cancer Symposium; December 2014. Abstract P1-12-14
23. Barton VN et al. Multiple Molecular Subtypes of Triple-Negative Breast Cancer Critically Rely on Androgen Receptor and Respond to Enzalutamide in vivo. *Mol Cancer Ther* 2015;14(3):769-78
24. Lehmann BD et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple-negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res* 2014;16(4):406
25. Silver DP et al. MECP2 is a frequently amplified oncogene with an unusual epigenetic mechanism of action. AACR 106th Annual Meeting 2015; April 18-22, 2015. Abstract 2027
26. Tjulandin S et al. FGFR2 targeting with allosteric inhibitor RPT835. *European Journal of Cancer*; Nov 2014
27. Goldenberg DM et al. 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
28. Traina TA et al. Stage 1 results from MDV3100-11: A 2-stage study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC). San Antonio Breast Cancer Symposium, 2014. Abstract P5-19-09