

METASTATİK MEME KANSERİ

SİSTEMİK TEDAVİ

UZM.DR. BURCU ÇAKAR
PROF. DR. RÜÇHAN USLU
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

GİRİŞ

Erken evre meme kanserinin primer ve adjuvan tedavilerindeki önemli gelişmelere rağmen birçok hastada sistemik relaps gelişmektedir. Başvuru anında da hastaların %10-20'si metastatiktir. En sık metastaz bölgeleri kemik, karaciğer, akciğer, beyin ve yumuşak dokulardır. Metastatik meme kanseri (MMK) hastalarının kür olma şansı hemen hemen yoktur. Hastaların sadece %5-10'u 5 yıldan fazla yaşar. Ortalama yaşam süresi 18-24 aydır. Bununla birlikte son 20 yılda MMK tedavisinde de önemli gelişmeler sağlanmıştır.¹ Ancak tedavinin asıl amacının semptomları azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak ve mümkünse yaşam süresini uzatabilmek olduğu hiçbir zaman unutulmamalıdır.

METASTATİK MEME KANSERİNİN TANISI

Diagnostik görüntüleme çalışması meme kanserinin en sık metastaz bölgeleri olan kemik, karaciğer ve akciğeri içermelidir. Ek olarak Her-2 pozitif hastalarda merkezi sinir sistemi görüntülemesi düşünülmelidir.²

Hormon reseptör durumu (HR) ve Her-2 durumu, MMK'inde tedavi yanıtını gösteren en önemli prediktif faktörlerdir. MMK'inde rebiyopsi metastazın biyolojik karakteristiklerinin (ER, PR ve Her-2 vb.) saptanması amacıyla uygulanmalıdır. Primer ve metastatik alandaki HR ve Her-2 durumu değerlendirildiğinde ER de %13, PR de %30 ve HER-2 de %3-5 lik bir diskordans izlenmiştir, bu nedenle primer tümöre göre tedavi yaklaşımı belirlemek uygun bir yaklaşım değildir.^{3,4}

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

MMK olan kadınlarda uzun dönem klinik sonuçları etkileyen çok sayıda klinik ve biyolojik prognostik faktörler tanımlanmıştır (tablo 1). MMK'nin heterojen bir hastalık olması nedeniyle bu prognostik faktörlerin tam anlamıyla risk stratifikasyonunu belirlemesi mümkün değilse de tedavi seçiminde ve prognozun belirlenmesinde çok önemli katkıları vardır.⁵

Tablo 1. Metastatik meme kanserinde prognostik faktörler

Prognostik faktör	İyi prognosis	Kötü prognosis
Performans durumu	İyi	Kötü
Metastaz bölgesi	Kemik, yumuşak doku	Viseral organ, MSS
Metastaz sayısı	Az	Multipl
Hormon reseptör durumu	Pozitif	Negatif
Her-2 durumu	Negatif	Pozitif
Hastaliksız sağkalım	> 2 yıl	< 2 yıl
Adjuvan tedavi	Hayır	Evet
Önceki metastatik meme kanseri tedavisi	Hayır	Evet

ENDOKRİN TEDAVİ PRENSİPLERİ

Hormona duyarlı MMK'nin tedavisinde endokrin tedavi (ET) ilk seçenek olmalıdır. ET'nin sitotoksik kemoterapiye göre yan etkilerinin belirgin olarak daha az olması, uzun süreli yanıt sağlayabilmesi ve sağkalım farkı olmaması nedeniyle tedavide ilk tercih olarak düşünülmelidir.⁶

Hormona duyarlı MMK hastalarının tanımlanmasında aşağıdaki özellikler kullanılabilir:

- Hormon reseptör pozitifliği
- Uzun süreli hastaliksız sağkalım (> 2 yıl)
- Viseral organ metastazı yok ya da sınırlı
- Az sayıda metastatik bölge ve semptom azlığı
- Yavaş progresyon gösteren hastalık

Adjuvan ET'nin tamamlanmasından sonraki ilk 12 ay içinde relaps meydana gelmişse bu tedaviye dirençli olduğu kabul edilmeli ve alternatif ET seçilmelidir. MMK'nin sistemik tedavisinde ET ve sitotoksik kemoterapinin birlikte kullanılmaması gerektiği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.⁵ HR(+) hastaların %20 sinde aynı zamanda her 2(+) hastalıkta mevcut olması nedeniyle bu hastalarda ET ile birlikte anti Her-2

tedavi uygulanmalıdır. Randomize alışmalar ile kanıtlanmış olmasa da solid ya da çok sınırlı metastaz varlığında lokal tedaviler (cerrahi ve/veya radyoterapi) dūřunūlebilir.

ET tedavisinde östrojeni deplase eden ajanlar olarak premenapozal dönemde LHRH agonist ve antagonistleri; postmenapozal dönemde ise aromataz inhibitörleri (Aİ) olarak anastrozol ve letrozol (nonsteroidal), eksemestan (steroidal) kullanılabilir. Bir diğer grup ise östrojen reseptörünü direkt hedefleyen ajanlardır. Selektif strojen reseptör modlatr (SERMs) tamoksifen; selektif östrojen reseptör downreglatr (SERDs) olarak fulvestrant tedavide tercih edilebilir.

Postmenapozal hastalar

Postmenapozal MMK'nin ilk hat ET'sinde CDK 4/6 (siklin bağımlı kinaz) inhibitörleri ve Aİ kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir. HR pozitif MMK'inde CDK 4/6 inhibitörleri (palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib) 3. jenerasyon non-steroidal Aİ ile kombine edilmiş ve tek ajan Aİ ile etkinliği karşılaştırılmıştır. PALOMA-2 çalışmasında ilk hat postmenapozal HR pozitif MMK'li hastalarda palbosiklib ve letrozol kombinasyonu tek ajan letrozol ile karşılaştırılmış, kombinasyon ile yaklaşık 10 aylık bir medyan PFS avantajı gösterilmiştir.⁷ Monaleesa-2 çalışmasında benzer hasta grubunda ribosiklib ve letrozol kombinasyonu tek ajan letrozole göre yanıt ve PFS oranlarında sırasıyla %15 ve %21 lik bir iyileşme sağlamıştır.⁸ Monarch-3 çalışmasında abemasiklibin nonsteroidal Aİ ile kombinasyonu tek ajan Aİ göre yanıt oranlarında %15 lik bir artışla sonuçlanmıştır.⁹ Her  CDK 4/6 inhibitörünün Aİ ile kombinasyonu daha yüksek nötropeni ve febril nötropeni riski ile ilişkilidir.

CDK 4/6 inhibitörü ve Aİ kombinasyonu kullanılamayacak hastalarda ilk basamak tedavide tek ajan fulvestrant veya Aİ leri tercih edilebilir. Fulvestrant, ER antagonistidir ve östrojen reseptöre bağlanmadan ER fonksiyonunu antagonize eder. Fulvestrantın 500 mg, 14 günde bir yükleme dozu ardından idame 500 mg 28 günde bir kullanımının ilk hat tedavide Aİ göre daha iyi PFS sağladığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte 250 mg ile idame yapılarak Aİ ile kombine edildiğinde PFS farkının izlenmediği çalışma da mevcuttur.¹⁰⁻¹²

3. jenerasyon non-steroidal Aİ ile tedaviye bařlanıp progresyon izledięinde ikinci hat tedavide eksemestan, tamoksifen, fulvestrant ve progesterinler dūřunūlebilir.¹³⁻¹⁷

Nonsteroidal Aİ ile progresyonda 2. hatta steroidale Aİ kullanımının etkinliği tartişmalı olmakla birlikte bir metaanalizde %2-26 yanıt oranları sağladığı gösterilmiştir.¹⁸

2.hat tedavide fulvestrant 250 mg ve eksemestan etkinliği benzerdir, letrozol ve anastrozolün yanıt oranları arasında fark yoktur.¹⁹ Fulvestrant 500 mg, fulvestrant 250 mg göre sağkalım avantajı sağlamaktadır, bu nedenle 500 mg doz standart olarak kabul edilmelidir.²⁰

ET kombinasyon etkinliği postmenapozal HR pozitif MMK'li kadınlarda iki çalışmada değerlendirilmiştir. SWOG S0226 çalışmasında metastatik 1. Hat tedavide anastrozol-fulvestrant kombinasyonu anastrozol ile karşılaştırılmış; kombinasyonda anlamlı PFS ve OS de iyileşme sağlanmıştır (15 ay vs.13.5 ay; 47.7 ay vs.43.5 ay)¹¹ FACT alışması ise benzer bir hasta grubunda aynı iki kol tedavi arasında belirgin bir farklılık gösterememiştir.¹² SWOG S0226 alışma subgrup analizleri daha önce tamoksifen almayan hastaların kombinasyondan en fazla fayda grdğnn göstermiştir. Her iki çalışmada ET naiv hasta oranının farklı olması (SWOG S0226 alışmasında %60, FACT çalışmasında hastaların 1/3 i) heterojen sonuçlara neden olmuş olabilir. şu an için ET kombinasyonları standart öneri değerildir.

İkinci hat tedavide mTOR inhibitörü everolimusun ET ile kombinasyonu sağkalım avantajı sağlamaktadır, uygun hastalarda tercih edilmelidir. BOLERO-2 çalışmasında ilk hat anastrozol tedavisi ile progrese HR pozitif MMK'inde 2. hatta eksemestanın everolimus ile kombinasyonunun tek ajan eksemestan ile karşılaştırılmasında kombinasyon tedavisi ile PFS de 4 ay, tüm sağkalımda (OS) 4.5 ay iyileşme gösterilmiştir.²¹ GINECO alışması benzer özelliklere sahip ilk hat Aİ ile progrese hastalıkta tamoksifen ve everolimusu tek ajan tamoksifen tedavisi ile karşılaştırmış, progresyon riskinde %46 azalma izlenmesine karşın OS avantajı gösterilememiştir.²² Adjuvan ET veya 1. Hat MMK'inde, ET alırken progrese olan hastalarda CDK 4/6 inhibitörlerinin de etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda bir önemli unsurda premenapozal kadınlarda LHRH analogları ile tedaviye dahil edilmesidir. PALOMA-3 çalışmasında palbosiklib-fulvestrant kombinasyonu plasebo-fulvestrant ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi ile 5.9 ay PFS avantajı sağladığı gösterilmiş, Monarch-2 çalışmasında fulvestrant- abemasiklib kombinasyonunun tek ajan fulvestranta göre 7.1 ay PFS avantajı sağladığı ortaya konmuştur.^{23,24} İlk hatta

CDK 4/6 inhibitörü almayan HR pozitif MMK'li kadınlarda 2. hatta CDK 4/6 inhibitörü-fulvestrant kombinasyonu da bir seçenek olabilir.

Postmenapozal MMK olan hastaların ET seçiminde ilaçların farklı uygulama yolları ve yan etki profilleri hesaba katılmalıdır. Üç ardışık ET ile klinik fayda sağlanamayan hastalarda veya visseral kriz geliştiği durumlarda tedaviye kimyasal tedavi olarak devam edilmesi uygun olacaktır.

Premenapozal hastalar

Hormon duyarlı premenapozal MMK olan hastaların başlangıç tedavisinde tamoxifen, ovaryan ablasyon (ooferektomi, radyoterapi veya medikal tedavi ile over ablasyonu/supresyonu) veya her ikisinin kombinasyonu uygun tedavi şekilleridir. Kombine hormonal tedavi (ovaryan ablasyon + tamoxifen) birçok klinisyen tarafından daha yüksek yanıt oranı, daha uzun progresyona kadar geçen zaman nedeniyle tercih edilmektedir. Tek başına ovaryan ablasyon tedavisi ise tamoxifen kullanamayan hastalarda düşünülebilir. Ancak "Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH)" agonisti ve tamoxifen kombinasyonun tek başına LH-RH agonistine göre daha etkili olduğu unutulmamalıdır.^{25,26}

Tamoxifen tedavisi altında progresyon gösteren hastalarda ovaryan ablasyon alternatif tedavi olabilir. Tamoxifen tedavisinin başlamasından 2 gün ile 3 hafta sonrasında hastaların %3-13'ünde tümör "flare" reaksiyonu görülebilir. Kemik ağrılarında artış, deride eritem, metastatik deri nodüllerinin sayı ya da boyutunda artış veya hiperkalsemi olarak ortaya çıkabilen bu tablo genellikle geçicidir. Ancak 4 haftadan fazla sürerse hastalık progresyonu açısından hasta incelenmelidir. Ciddi vakalarda tamoxifen kesilmeli ve destek tedavisi yapılmalıdır. Semptomlar azalınca tamoxifen tedavisine tekrar başlanabilir.²⁶

Premenapozal hastalarda ovaryan ablasyon ve Aİ kombinasyonunun kullanılması hakkında henüz yeterli veri mevcut değildir. Yapılan faz II çalışmalarda goserelin ve Aİ kombinasyonu etkinliğinin postmenapozal hastalarda elde edilen sonuçlara benzer olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle hasta bazında karar verilmelidir.^{27,28} GnRH analoglarını Aİ ile kombine kullanılan premenapozal kadında; postmenapozal kadınlarda etkinliği kanıtlanmış CDK 4/6 inhibitörleri veya everolimus kullanılabilir.

KEMOTERAPİ PRENSİPLERİ

MMK'nin tedavisinde kemoterapi (KT) önemli rol oynamaktadır. KT'nin amacı yaşam süresini uzatmak, semptomları gidermek ve hayat kalitesini arttırmaktır. Ancak ET'nin aksine KT'nin ciddi yan etkileri söz konusudur. Bu nedenle primer KT aşağıdaki şartlarda uygulanmalıdır:

- Hormona duyarlı olmayan ya da hormona dirençli hastalık
- Çok sayıda visseral organ metastazı
- Tümörle ilişkili ciddi semptom varlığı
- Hızlı progresyon gösteren hastalık

KT başlangıcında kanserle ilişkili semptomlar ve hastanın performans durumu değerlendirilmelidir. Ayrıca hastanın tümör yükünü saptamak için ayrıntılı evreleme tetkikleri yapılmalıdır. Her KT küründe hastanın semptomları ve performans durumu tekrar değerlendirilmelidir. Etkisiz KT'den kaçınmak için 2-3 kürde bir yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır. KT güvenliği için her kür öncesinde gerekli laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. KT'nin yararı, KT'nin antikanser etkisi, kanserle ilişkili semptomlarda iyileşme ve tedaviyle ilişkili yan etkiler izlenerek belirlenmelidir. Tümör progresyonu olduğunda ve belirgin toksisite varlığında var olan KT şeması sonlandırılmalıdır. Ardından yeni KT şeması için yeniden değerlendirme yapılmalıdır.

KT seçiminde tümör yükü, hastanın tercihi, daha önceki tedavilerle ilişkili devam eden toksisiteleri ve BRCA-1 veya BRCA-2 taşıyıcılığı durumu gözönüne alınmalıdır. BRCA-1 mutasyonunda faz 2 bir çalışmada cisplatinin %80 yanıt oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür.²⁹

İlk hat KT

Ardışık tek ajan tedavi ya da kombinasyon KT'si

Randomize çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda ilk hat kombinasyon KT'sinin ardışık tek ajan tedaviye göre daha yüksek yanıt oranı, daha uzun PFS sağlamakla birlikte OS de az bir avantaj getirdiği anlaşılmıştır.³⁰ Ayrıca spesifik randomize faz III çalışmalarda kombinasyon KT'sinin yanıt oranını arttırmakla birlikte sağkalım avantajı getirmediği ve toksisite artışına neden olduğu gösterilmiştir.³¹⁻³³ Yukarıda sayılan nedenlerle şu andaki günlük pratikte hızlı progresyon gösteren visseral organ

metastazlı hastalar dışındaki vakalarda tek ajan ardışık tedavilerinin uygulanması daha uygun görülmektedir.

Antrasiklinler

MMK tedavisinde antrasiklinler en etkili sitotoksik ajan grubunu oluşturmaktadır. Daha önce antrasiklin almamış hastalarda tek başına doxorubicin (60-75 mg/m² her 3 haftada bir veya 20 mg/m² haftada bir) veya epirubicin (75-100 mg/m² her 3 haftada bir veya 20-30 mg/m² haftada bir) ve antrasiklin bazlı KT kombinasyonları sıklıkla uygulanmaktadır. Antrasiklin temelli tedaviden 12 ay sonra relaps gösteren hastalarda tekrar antrasiklin uygulaması yapılabilir. Ancak bu durumda doxorubicin için kümülatif doz 450-550 mg/m²'yi ve epirubicin için 800-1000 mg/m²'yi geçmemelidir. Lipozomal doxorubicin formülasyonu ile yapılan çalışmalarda benzer antitümöral etkinlik ve düşük kardiyotoksisite saptanmıştır.^{34,35} Bu nedenle kardiyak riski olan ya da kümülatif doz eşiğini geçmiş olan hastalarda lipozomal doxorubicin formülasyonları düşünülebilir.

Taksanlar

Taksanlar; docetaxel, paclitaxel ve albumin bağlı paclitaxel (nab-paclitaxel) MMK'nin tedavisinde belirgin aktivite gösteren ajanlardır. Yapılan bir meta-analizde taksan ve antrasiklin kombinasyonlarının yanıt oranı ve PFS'da uzama sağlasa da tüm sağkalımı uzatmadığı ve daha toksik olduğu gösterilmiştir.³⁶

Diğer ajanlar

Antrasiklin ve taksanların adjuvan tedavide artan bir şekilde kullanılması relaps gösteren hastalarda kullanımlarını sınırlandırmıştır. Bu nedenle diğer yeni ajanların kullanımları ön plana çıkmıştır.

Tek ajan capecitabine'nin ilk hat tedavide yanıt oranı yaklaşık %25 civarındadır.^{37,38} Klasik cyclophosphamide, methotrexate, 5 fluorouracil (CMF) rejimi ile karşılaştırıldığı bir faz III çalışmada sağkalım avantajı göstermiştir.³⁹ Amerikan FDA (Food and Drug Administration) kurumunun onayladığı doz her 3 haftada bir 14 günlük 2500 mg/m²/gün dozu olsa da özellikle yaşlı hastalarda sıklıkla 2000 mg/m²/gün dozu uygulanmaktadır.

Tek ajan vinorelbine'nin ilk hat tedavide yanıt oranı düşüktür.⁴⁰ Ancak yaşlı popülasyonda vinorelbine ve capecitabine kombinasyonu ile %43 yanıt oranı elde edilmiştir.⁴¹ Benzer bir şekilde gemcitabine'nin ilk hat tedavide sınırlı etkisi vardır. Epirubicin ile gemcitabine'nin karşılaştırıldığı faz III çalışmada epiubicin yanıt oranı %40 iken gemcitabine'nin %16 bulunmuştur. Progresyona kadar geçen zaman epirubicin ile 6.1 ay, gemcitabine ile 3,4 ay bulunmuştur. Tüm sağkalıma bakıldığında epirubicin 19,1 ay, gemcitabine ise 11.8 ay sonucunu vermiştir.⁴²

Triple negatif veya bazal tip meme kanserinin tamamen farklı bir fenotip olduğu ve mitomycin ve platin bileşiklerine daha iyi yanıt verebileceği son zamanlardaki çalışmalarda gösterilmiştir.⁴³

Antrasiklin dirençli hastalarda KT

Taksan monoterapisi

Taksanlar antrasiklin ile tedavi sonrası progrese olan hastalarda monoterapi veya diğer ajanlarla kombine olarak en sık kullanılan ajanlardır. Cochrane analizinde taksan bazlı rejimlerin taksan bazlı olmayan rejimlere göre az da olsa sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.⁴⁴ Paclitaxel geleneksel olarak 175-225 mg/m² dozlarda 3 haftalık sikluslar halinde kullanılsa da haftalık paclitaxel (80-100 mg/m²) uygulamasının daha yüksek yanıt oranına ve daha uzun progresyona kadar geçen zamana ve sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir.⁴⁵ Buna karşın docetaxel etkinliğinin haftalık ya da 3 haftalık uygulamalarda değişmediği gösterilmiştir.⁴⁶

Docetaxel (100 mg/m²) ve paclitaxel'in (175 mg/m²) 3 haftalık uygulamalarının direkt karşılaştırıldığı faz III randomize çalışmada daha toksik olmasına rağmen docetaxel'in daha uzun progresyona kadar geçen zaman ve daha uzun sağkalım süresi sağladığı gösterilmiştir.⁴⁷

Nab-paclitaxel'in klasik paclitaxel'e göre yanıt oranı ve progresyona kadar geçen zaman açısından daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında daha az hipersentivite reaksiyonlarına ve nötropeniye neden olduğu ancak daha çok nöropatiye neden olduğu gösterilmiştir.⁴⁸ Faz II bir çalışmada da nab-paclitaxel'in 3 haftalık docetaxel uygulamasına göre daha uzun PFS gösterdiği ortaya konmuştur.⁴⁹

Taksan bazlı kombinasyon KT'si

Antrasiklinle tedavi edilmiş MMK'li hastalarda yapılan iki randomize faz III çalışmada taksan bazlı iki ilaç kombinasyonunun (docetaxel-capecitabine ve paclitaxel-gemcitabine) taksan monoterapisine göre sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.^{50,51} Ancak kombinasyon kolunda daha fazla toksisite görülmüş, taksan monoterapisi kullanan hastalara ardışık antimetabolit tedavileri çoğunlukla uygulanmamıştır. Docetaxel-capecitabine ve docetaxel-gemcitabine kombinasyonlarının karşılaştırıldığı faz III randomize çalışmada ise her iki kombinasyonun benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir.⁵²

Antrasikline dirençli MMK hastalarında hasta özellikleri ve toksisite dikkate alınarak taksan monoterapisi (3 haftalık docetaxel, haftalık paclitaxel veya haftalık nab-paclitaxel) veya taksan bazlı kombinasyonlar tercih edilmelidir.

Eribulin

Eribulin mesilat deniz yosunundan elde edilen tubulin ve mikrotübül polimerizasyonunu inhibe eden bir ajandır. Diğer mikrotübül inhibitörü ajanlara göre nörotoksitesi daha azdır. Daha önce çoklu tedavi almış 762 MMK'li hastada eribulinin klinisyenin tercih ettiği KT ile karşılaştırıldığı Faz III EMBRACE çalışmasında, eribulin istatistiksel olarak anlamlı OS artışı sağlamıştır (medyan 13.5 vs. 10.6 ay).⁵³ Buna karşın, daha önce antrasiklin- taksan almış MMK'inde 1, 2 veya 3. hat tedavi olarak eribulinin capecitabine ile karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki ajan arasında yanıt oranları, PFS ve OS açısından farklılık izlenmemiştir.⁵⁴

Antrasiklin ve taksan dirençli hastalarda KT

Antrasiklin ve taksan tedavisi sonrasında relaps olmuş veya progrese olan MMK hastalarında tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Capecitabine, lipozomal doxorubicin, vinorelbine, gemcitabine, epathilon'lar, eribulin, platin bileşikleri veya bunların kombinasyonlarının etkinlikleri gösterilmiştir.⁵⁵ Bunlar içinde capecitabine etkinliği, kullanım kolaylığı, yan etki profili ve diğer ajanlarla kombinasyonlarının mümkün olması ile ön plana çıkmaktadır.^{56,57} Bu ajanların ardışık tek ajan kullanımları veya

gerekli hastalarda kombinasyonları uygulanabilir. Ancak hangi ajanın önce ve hangi sırada kullanılacağı hakkında henüz yeterli bilgi yoktur.

PARP inhibitörleri

Poliadenozin difosfat-riboz polimeraz(PARP) inhibitörleri primer olarak tek zincir kırık tamiri yapan PARP-1 i hedefler. Tek zincir DNA kırıkları tamir edilemediğinde çift zincir DNA kırıkları gelişir ve bu fonksiyonel BRCA1 ve BRCA2 varlığında homolog rekombinasyon ile tamir edilebilir. Germline BRCA mutasyonu olan Her-2 negatif MMK'inde oral poliadenozin difosfat-riboz polimeraz (PARP) inhibitörünün etkinliği gösterilmiştir. OlympiAD çalışmasında, adjuvan veya metastatik dönemde antrasiklin ve taksan almış her-2 negatif BRCA mutant hastalarda olaparib 600 mg/gün kemoterapi ile karşılaştırıldığında PFS olaparibda KT ye göre daha iyi (7 ay vs. 4.2 ay; HR 0.58) bulunmuş, PFS deki iyileşmenin triple negatif de HR pozitif den daha iyi olduğu görülmüştür (HR:0.43 vs. HR:0.82). OS farkı yoktur.⁵⁸ Faz III EMBRACA çalışmasında, 431 metastatik Her-2 negatif BRCA mutant hastalar talazoparib veya kemoterapi (tek ajan capecitabine, eribulin, gempitabin veya vinorelbin) koluna randomize edilmiş, talazoparib ile daha iyi PFS değerlerine ulaşılmıştır (8.6 ay vs. 5.6 ay; HR 0.54) OS farkı izlenmemiştir.⁵⁹ Her-2 negatif, BRCA 1/2 mutant tümörlerde tek ajan olarak PARP inhibitörleri tercih edilebilir.

PIK3CA inhibitörleri

PIK3CA mutasyonları, HR pozitif ve Her-2 negatif hastaların %40 da izlenir ve endokrin tedavi direnciyle ilişkilidir.⁶⁰ Panisofom PI3K inhibitörü olan buparlisib ve fulvestrant kombinasyonunu fulvestrant ile karşılaştıran çalışmalarda kombinasyonla PFS avantajı gösterilmesine karşın buparlisib ile ilişkili ciddi karaciğer toksisitesi ve psikolojik yan etkiler gelişmiştir.⁶¹ Halen yürümekte olan Sandpiper çalışması HR pozitif, Her-2 negatif PIK3CA mutant lokal ileri ve MMK hastalarında fulvestrant ± taselisib etkinliğini değerlendirmektedir.

Doz yoğunluğu ve yüksek doz kemoterapi

MMK'li hastalarda kemoterapinin doz yoğunluğunun artırılması veya yüksek doz kemoterapi ve periferik kök hücre/kemik iliği nakli uygulamalarının yararı olduğunu gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Yüksek doz kemoterapi ve periferik kök hücre/kemik iliği nakli uygulamalarının yapıldığı 6 randomize çalışmayı ve 850 hastayı içeren meta-analizde olaysız sağkalımda avantaj olsa da tüm sağkalımda herhangi bir avantajın olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle klinik çalışma dışında uygulanmamalıdır.⁶²

Tedavi süresi

MMK'nin tedavisinde hastalık progresyonuna kadar tedavinin devam edilmesi ya da belli bir noktada tedavinin kesilip progresyon olduğunda tekrar tedaviye başlanması seçenekleri incelenmiştir. Bir seri randomize çalışmada kısa ve uzun süreli tedaviler karşılaştırılmıştır.⁶³⁻⁶⁶ Bu çalışmalarda uzun tedavilerin progresyona kadar geçen zamanı uzattığı ancak tüm sağkalıma fazla bir katkısının olmadığı gösterilmiştir. 11 randomize çalışmadaki 2269 hastayı içeren meta-analizde ilk hat progresyona kadar uygulanan KT'nin ölüm riskinde %9'luk sınırlı bir anlamlı bir azalma (HR:0.91, p=0.046) sağladığı gösterilmiştir.⁶⁷ Bu nedenle tedaviye progresyona kadar veya hasta tolere ettiği sürece devam edilmesinin çok güçlü bir kanıtı yoktur. Tedavi süresi hakkında semptomlar, yan etkiler, hayat kalitesi ve hasta tercihleri göz önüne alınarak karar verilmelidir.

HER-2 POZİTİF MMK'DE SİSTEMİK TEDAVİ

Trastuzumab

HER-2 aşırı ekspresyonu (İHC ile 3+ veya FISH pozitif) olan MMK hastalarında tek ajan trastuzumab kullanımının etkinliği kanıtlamıştır.^{68,69} Trastuzumab ile yapılan ilk randomize faz III çalışmada trastuzumab ve KT kombinasyonunun sadece KT'ye göre anlamlı yanıt oranı, PFS ve tüm sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.⁷⁰ Bu klinik yarar tek ajan paclitaxel kullanımına göre sadece minimal bir toksisite artışı ile elde edilmiştir. Daha sonra docetaxel ile yapılan randomize çalışmada da benzer

sağkalım avantajı sağlanmıştır.⁷¹ Trastuzumab'ın antrasiklinli rejimlerle kombinasyonu da etkindir ancak belirgin kardiyotoksisite sorunu ortaya çıkmaktadır⁶⁹. Bunun dışında trastuzumab'ın, vinorelbine, platin bileşikleri, capecitabine ve gemcitabine ile kombinasyonları da çalışılmış ve iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir.⁷²⁻⁷⁵ HER-2 aşırı eksprese eden MMK hastalarında trastuzumab'ın hangi KT ajanıyla birlikte kullanılacağına hastanın daha önce aldığı tedaviler, performans durumu ve yan etki profiline bakılarak karar verilmelidir.

Trastuzumab'ın iki KT ajanıyla birlikte kullanımı yanıt oranlarını arttırsa da anlamlı bir sağkalım avantajı sağlamadığı ve toksisite artışına neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.⁷⁶⁻⁷⁷

Trastuzumab ER pozitif ve hormon duyarlı hastalarda endokrin tedavi ile birlikte kullanımının test edildiği faz III randomize çalışmada (TAnDEM) tek başına anastrozol ile anastrozol + trastuzumab kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda kombinasyon kolunda anlamlı progresyonsuz sağkalım avantajı (2.4 ay vs 4.8 ay, p=.006) elde edilmiştir. Bu çalışmada tek başına anastrozol alan hastaların %70'i trastuzumab koluna cross-over olduğundan sağkalım avantajı gösterilememiştir.⁷⁸

Trastuzumab ve KT kombinasyonu ile optimal yanıt elde edilen hastalarda trastuzumab ile idame tedavisi düşünülebilir. Trastuzumab tedavisi sırasında olası kardiyak toksisite nedeniyle hastalar düzenli olarak ekokardiyografi ile takip edilmelidir.

Tek ajan Trastuzumab ile tedavi sırasında progresyon gelişen hastalarda trastuzumab'ın yanına bir KT ajanı eklenerek tedaviye devam edilmesi ya da trastuzumab ve KT kombinasyonu kullanımı sırasında progresyon gelişen hastalarda KT ajanının değiştirilerek trastuzumab ile tedaviye devam edilmesi genel kabul gören bir pratiktir ve klinik faydası belirgin sağkalım avantajı olmasa da gösterilmiştir.⁷⁹

Lapatinib

Lapatinib bir oral tyrosine kinase inhibitörü (TKİ) olup hem erb-B1 hem de erb-B2 (HER-2) reseptörüne karşı geliştirilmiştir. Trastuzumab'a dirençli HER-2 pozitif MMK tedavisinde etkinliğini kanıtlamıştır.^{80,81} Trastuzumaba dirençli MMK hastaları ile yapılan randomize faz III çalışmada, capecitabine-lapatinib kombinasyonunun tek

başına capecitabine kullanımına göre üstün olduğu gösterilmiştir.⁸² Paclitaxel ile yapılan çalışmada da paclitaxel-lapatinib kombinasyonunun tek ajan paclitaxel'e göre üstün olduğu gösterilmiştir.⁸³ Ancak her iki çalışmada da sağkalım avantajı gösterilememiştir.

Lapatinib'in letrozol ile kombinasyonu ile yapılan çalışmada da sadece HER-2 aşırı eksprese eden ER pozitif hastalarda kombinasyonun etkili olduğu kanıtlanmıştır.⁸⁴

HER-2 aşırı eksprese eden ve trastuzumab ile tedavi görmüş hastalarda beyin metastazı oranı artmaktadır. Bu hastaların trastuzumab tedavisi ile uzun süreli yaşamlarına ve MSS'nin ilaç etkisinden korunmuş bir bölge olmasına bağlanmıştır. Lapatinib-capecitabine kombinasyonu, progresif beyin metastazı olan 50 Her-2 pozitif kanser hastasında denenmiş, SSS de %20 objektif yanıt oranları elde edilmiştir.⁸⁵ Yine 12 çalışmadaki 799 hastayı içeren bir meta-analizde lapatinib-capecitabine ile yanıt oranları %29, medyan OS 11.2 ay saptanmıştır.⁸⁶ Mevcut bilgiler dahilinde rekürren beyin metastazlı hastalarda özellikle cerrahi ve radyoterapi seçeneklerini kaybetmiş hastada lapatinib-capecitabine kombinasyon tedavisi değerlendirilmelidir.

Pertuzumab

Pertuzumab HER-2 ekstrasellüler subdomainine bağlanarak ve HER-2 dimerizasyonunu engelleyerek etki gösteren rekombine humanize monoklonal antikordur. Faz III Cleopatra çalışmasında Her-2 pozitif MMK'inde metastatik 1. Hat tedavide dosetaksel, trastuzumab ve pertuzumab kombinasyonu ile dosetaksel, trastuzumab ve plasebo ile karşılaştırılmış, üçlü kombinasyon ile istatistiksel olarak daha iyi PFS ve OS (19 ay vs. 12 ay, 56.5 ay vs. 40.8 ay) elde edilmiştir.⁸⁷ Hastaların sadece %10 da adjuvan/neoadjuvan settingte trastuzumab kullanılmıştır. Üçlü tedaviyle %5-10 da komplet yanıt elde edilmiş, genelde 6-12 ay tedavi sonrası en iyi yanıt elde edildiğinde hastalarda sitotoksik KT kesilerek trastuzumab±pertuzumab ile idame uygulanmış, HR pozitif hastalarda tedaviye ET eklenmiştir.

Faz II PERTAIN çalışmasında HR pozitif, Her-2 pozitif postmenapozal MMK'li hastalarda ilk basamak tedavide pertuzumab-trastuzumab- A1 kombinasyonu ile trastuzumab-A1 ne göre yaklaşık 3 aylık PFS avantajı gösterilmiştir (HR:0.65,

p:0.007), henüz çalışmanın final sonuçları yayınlanmamakla birlikte primer sonlanım noktasına ulaşıldığı rapor edilmiştir. ⁸⁸

T-DM1

T-DM1 trastuzumab ve antimitotik ajan derivesi olan maytansinin kombinasyonu ile oluşan antikör ilaç konjüгатıdır. İlk hat tedavide faz III MARIANNE çalışmasında 1000 den fazla HER-2 pozitif MMK'li hastada trastuzumab-taksan, T-DM1 ve T-DM1-pertuzumab tedavileri karşılaştırılmış, her 3 kol arasında PFS ve yanıt oranları açısından bir farklılık izlenmemiştir.⁸⁹ İkinci hat tedavide ise EMILIA çalışmasında daha önce taksan ve trastuzumab almış Her-2 pozitif MMK'li hastada T-DM1 ile lapatinib-kapesitabin birleşim tedavisi karşılaştırılmış, T-DM1'nin istatistiksel olarak daha iyi PFS ve OS sağladığı gösterilmiştir (10 ay vs. 6 ay; 29.9 ay vs. 25.9 ay)⁹⁰ TH3RESA çalışmasında unrezektabl lokal ileri/MMK'de en az 2 hat Her-2 hedefleyen tedavi alan hastalarda T-DM1, klinisyenin tercih ettiği ajanla karşılaştırıldığında PFS ve OS avantajı göstermektedir (PFS 6.2 ay vs. 3.3 ay; OS 22.7 ay vs. 15.8 ay)⁹¹

Mevcut çalışmaların sonuçları ortak olarak değerlendirildiğinde, Her-2 pozitif MMK'inde tedavi naiv hastada ilk hat tedaviye pertuzumab- trastuzumab- dozetaksel kombinasyonu ile başlamak en ideal seçenek olarak görülmektedir. Adjuvan trastuzumab alıp metastatik hastalık gelişenlerde, hastaliksız interval 6 aydan kısa ise T-DM1 ile tedaviye başlamak daha uygun olabilir. İkinci ve üçüncü hatta daha önce kullanılmadıysa T-DM1 tercih edilmelidir. Kraniyal metastazlı hastalarda T-DM1 etkinliğini gösteren nadir vaka serileri rapor edilmiş olmakla birlikte çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış lapatinib-capecitabine düşünülebilir. Metastatik her basamak tedavide trastuzumab-kemoterapi, trastuzumab-lapatinib kombinasyonları da kullanılabilir.

ANTIANGİJENİK TEDAVİ

Bevasizumab

Bevasizumab humanize monoklonal bir antikör (mAB) olup vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'ne karşı geliştirilmiş antiangiogenik bir ajandır. Başlıca yan etkileri arasında hipertansiyon (HT), yara iyileşmesinde gecikme, tromboemboli ve barsak perforasyonu gelmektedir.⁹²

Bir seri çalışmalarda bevasizumab ve KT kombinasyonlarının etkinliği değerlendirilmiştir. ECOG 2100 MMK ilk hat tedavide haftalık paclitaxel-bevasizumab kombinasyonunun tek ajan paclitaxel'e göre anlamlı yanıt oranı ve progresyona kadar geçen zaman (11.8 vs. 5.9 ay, $p<.001$) avantajı sağladığı gösterilmiştir.⁹³ Benzer bir çalışmada da ilk hat tedavi olarak docetaxel-bevasizumab kombinasyonunun tek ajan docetaxel'e göre anlamlı progresyona kadar geçen zaman avantajı getirdiği gösterilmiştir.⁹⁴ RIBBON-1 çalışması; bevasizumabın capecitabine, antrasiklin veya taksan kombinasyonunu aynı KT kolları ile karşılaştırmış, bevasizumabın capecitabine (8.6 ay vs. 5.7 ay; HR:0.69, $p<.001$) , taksan veya antrasiklin ile kombinasyonu ile PFS de anlamlı artış (9.2 ay vs. 8 ay; HR:0.64, $p<.001$) sağlanmıştır. En iyi PFS ye paclitaxel- bevasizumab kombinasyonu ile ulaşılmıştır.⁹⁵ Ancak şu ana kadar bevasizumab kombinasyonlarının OS avantajı sağladığına dair bir bilgi yoktur. İlk hat tedavideki PFS avantajı dışında 2. ve 3. hat tedavilerde etkinliğine dair yeterli veri mevcut değildir. Bevasizumab-KT kombinasyonları HER-2 negatif hastaların ilk hat tedavisinde bir seçenek olarak düşünülebilir.

Gelecek Tedaviler

Antiandrojenler: Androjen reseptörü (AR) normal ve malign meme dokusunda eksprese edilmektedir.⁹⁶ AR ekspresyonu HR pozitif tümörlerde daha fazla olmakla birlikte triple negatif meme kanserlerinin (TNBC) yaklaşık %30 da mevcuttur. AR ekspresyonunun TNBC de daha fazla luminal androjen reseptör subtipinde izlenmesine karşın diğer subtiplerin de AR bağımlı olduğu gösterilmiştir. AR inhibisyonunun bazal proliferasyonu, migrasyon ve invazyonu inhibe ettiği ve apoptozu arttırdığı hücre modellerinde ortaya konmuştur.⁹⁷ HR negatif MMK'li 424 hastayı kapsayan bir çalışmada primer veya metastatik tümörün herhangi birinde AR IHC>%10 saptanan hastalarda enzalutamid 150 mg/gün peroral ile 6-ay klinik fayda oranı %19, medyan PFS 12 hafta olarak saptanmış ve grade $\frac{3}{4}$ herhangi bir yan etki izlenmemiştir.⁹⁸ Yeni yayınlanan Faz II MDV3100-11 çalışmasında lokal ileri /metastatik triple negatif meme kanserli ve immünohistokimya ile AR pozitifliği (IHC >%0) saptanan hastalarda enzalutamid 160 mg/gün ile medyan 12.7 ay OS ye ulaşılmıştır.⁹⁹ Yakın gelecekte triple negatif meme kanserinde AR ekspresyonunun değerlendirilmesi ile antiandrojenler standart bir tedavi tercihi olabilir.

İmmünoterapi: İmmünoterapi kanser tedavisinde yeni ümit verici bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. PD-1 reseptör-ligand etkileşimi, tümör tarafından immün kontrolden kaçmayı sağlayan ana yolaktır. Normal koşullarda PD-1, aktive lenfosit veya NK hücrelerden salgılanarak istenmeyen veya aşırı immün yanıtı baskılar. PD-1 ligandları (PD-L1 ve PD-L2) çeşitli kanser türlerinde aşırı miktarda salgılanarak T lenfosit inhibisyonunu sağlar. PD-L1 normal meme dokusunda saptanmaz, özellikle HR negatif, yüksek grade proliferatif meme kanserlerinin bir kısmında eksprese edilmektedir, Kanser Genom Atlas Network (TCGA) analizinde TNBC'li hastaların %20 de PD-L1 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁰ TNBC de tümör infiltre edici lenfositlerin varlığının (TILs) sistemik tedaviden bağımsız olarak daha iyi prognoza sahip olduğunun ortaya çıkması üzerine immün sistemi hedefleyen tedaviler değerlendirilmeye başlanmıştır.^{101,102} KEYNOTE-012 Faz 1b çalışmasında çoklu hat tedavi ile progrese TNBC de tek ajan pembrolizumabın antikanser etkinliği gösterilmiştir.¹⁰³ İki faz III çalışmada; KEYNOTE 355 çalışmasında metastatik TNBC de ilk hat tedavide kemoterapi ile kombinasyonda etkinliği, KEYNOTE 119 çalışmasında ise tek ajan aktivitesi kemoterapi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmektedir. Halen çalışmalara hasta alımı devam etmektedir.

BİFOSFONATLAR

Kemik metastalarında patolojik fraktür, hiperkalsemi, kemik ağrıları, cerrahi veya radyoterapi gerektiren kemik sorunları gibi iskelet ile ilişkili olay (SRE) gelişme riski yüksektir. Osteoklast inhibitörü olan bifosfonatlar ve denosumab SRE sıklığını azaltır. Bifosfonatlardan en sık tercih edilen ve en potent olan zoledronik asittir. Denosumab osteoklast fonksiyonunu düzenleyen RANK ligandına karşı geliştirilen insan monoklonal antikorudur, 120 mg 28 günde bir sc enjeksiyonlar şeklinde uygulanır ve maliyeti bifosfonatlardan daha yüksektir. Tek bir çalışmada denosumab ve zoledronik asit MMK'li hastalarda karşılaştırılmış, denosumab daha geç dönemde SRE gelişimi (HR:0.82, p=.001) ile ilişkili bulunmuştur.¹⁰⁴ Mevcut çalışmaların hiçbirinde bifosfonat veya denosumab ile metastatik hastalıkta sağkalım avantajı gösterilememiştir. Bifosfonatların prelinik ve klinik çalışmalarda antikanser etkileri

ortaya konmuştur.¹⁰⁵ Ancak halen kemik metastazı olmayan MMK hastalarının tedavisinde bifosfonatların kullanımı tartışmalıdır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda zoledronik asidin kemik metastazlı meme kanserli hastalarda 12 haftada bir kullanımının etkinliğini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. OPTIMIZE-2 çalışmasında, 400 den fazla kemik metastazlı MMK'li hastada en az 9 doz, 4 haftada bir osteoklast inhibitörü (zoledronik asit veya pamidronat) sonrası idame zoledronik asitte hasta grubu ikiye ayrılarak bir grupta 12 haftada bir idameye geçilmiş, 4 haftada bir zoledronik asit kullanılanlarla SRE açısından etkinlik karşılaştırılmıştır. SRE sıklığında her 2 kol arasında bir farklılık izlenmemiştir.¹⁰⁶ ZOOM çalışmasında benzer grup hastada 12-15 ay 4 haftada bir zoledronik asit sonrası 4 ve 12 haftada bir zoledronik asit idamesi arasında fark izlenmemiştir.¹⁰⁷ CALGB (ALLIANCE) 70604 çalışmasında ise meme, prostat ve myelom hastalarında tedavinin başlangıcından itibaren 4 ve 12 haftada bir zoledronik asit etkinliği değerlendirildiğinde her iki kolda benzer SRE ler elde edilmiştir.¹⁰⁸ Şu an için mevcut verilerin ışığı altında metastatik meme kanser hastalarında zoledronik asit 12 haftada bir veya denosumab 4 haftada bir kullanılabilir. Optimal tedavi süresi bilinmemektedir.

Bifosfonat kullanımı genel olarak iyi tolere edilir. Hastalar renal fonksiyonlar açısından düzenli takip edilmelidir. Renal yetmezliği olan veya bifosfonat kullanımı sonrası renal yan etkiler gelişen hastalarda bifosfonatlar dikkatli kullanılmalı ve gerekli doz ayarlamaları yapılmalıdır.^{109,110} Bifosfonatların uzamış kullanımlarında çene osteonekrozu gelişmesi çok sık olmasa da önemli bir yan etkidir. Özellikle oral hijyeni bozuk hastalarda ve bifosfonat tedavisi sırasında diş cerrahisi geçiren hastalarda bu probleme sık rastlanmaktadır. Bu nedenle bifosfonat tedavisine başlanacak hastalara bu konuda bilgi verilmesi ve düzenli olarak diş hekimi tarafından kontrollerinin yapılması önerilmektedir.

DESTEK TEDAVİSİ

MMK hastalarının tedavisinde başlıca amacın semptomları azaltmak, hayat kalitesini arttırmak ve eğer mümkünse sağkalımı uzatmak olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Bu nedenle MMK hastalarının tedavileri süresince gerekli destek tedavi uygulamaları anitkanser tedavi ile birlikte etkin bir şekilde sürdürülmelidir. Anemi, nötropeni

problemlerinin düzeltilmesi, bulantı-kusma, ağrı gibi sorunlarının tedavisi, beslenme problemlerine çözüm getirilmesi ve psikolojik destek verilmesi önemlidir. Hastaya olduğu kadar hasta yakınlarına da destek olunması gerekmektedir. Hasta yakınlarına gerekli bilgilendirme yapılmalı ve hasta için yapabilecekleri konusunda eğitilmelidirler. Gerekliğinde hasta yakınlarının da psikolojik destek almaları sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2197-205.
- 2- Duchnowska R, Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. *Cancer Treat Rev* 2005;31:312-18.
- 3- Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev*. 2012 Oct;38(6):708-14. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.11.006. Epub 2011 Dec 16.
- 4- de Dueñas EM, Hernández AL, Zotano AG, Carrión RM, López-Muñiz JI, Novoa SA et al. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Feb;143(3):507-15. doi: 10.1007/s10549-013-2825-2. Epub 2014 Jan 11.
- 5- Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(11):1771-85.
- 6- Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;Issue 2. Art. No: CD002747.
- 7- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936.

- 8- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1738-1748. Epub 2016 Oct 7.
- 9- Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155. Epub 2017 Oct 2.
- 10-Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):2997-3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3. Epub 2016 Nov 29.
- 11-Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):435-44. doi: 10.1056/NEJMoa1201622.
- 12-Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1919-25. doi: 10.1200/JCO.2011.38.1095. Epub 2012 Feb 27.
- 13-Thürlimann B, Paridaens R, Serin D, Bonnetterre J, Roché H, Murray R, et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicentre multinational study. Exemestane Study Group. *Eur J Cancer* 1997;33:1767-73.
- 14-Lonning PE, Bajetta E, Murray R, Tubiana-Hulin M, Eisenberg PD, Mickiewicz E, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234-44.
- 15-Bertelli G, Garrone O, Merlano M. Sequential use of aromatase inactivators and inhibitors in advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:60a.

- 16-Thürlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, Buzdar A, Bonnetterre J. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as firstline treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003;39:2310-17.
- 17-Chia S, Piccart M, Gradishar W. Fulvestrant vs exemestane following nonsteroidal aromatase inhibitor failure: first overall survival data from the EFACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007;109:(Abstr 2091).
- 18-Beresford M, Tumor I, Chakrabarti J, Barden J, Rao N, Makris A. A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 Apr;23(3):209-15. doi: 10.1016/j.clon.2010.11.005. Epub 2010 Dec 4.
- 19-Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(16):2318-27.
- 20-Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jan;106(1):djt337. doi: 10.1093/jnci/djt337. Epub 2013 Dec 7.
- 21-Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014 Dec;25(12):2357-62. doi: 10.1093/annonc/mdu456. Epub 2014 Sep 17.
- 22-Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 1;30(22):2718-24. doi: 10.1200/JCO.2011.39.0708. Epub 2012 May 7.
- 23-Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that

progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):425-439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0. Epub 2016 Mar 3.

- 24-Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585. Epub 2017 Jun 3.
- 25-Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-53.
- 26-Parton M, Smith IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2008;26:745-52.
- 27-Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, Rivera E, Chung CT, Phan SC, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2010;28(25):3917-21.
- 28-Park IH, Ro J, Lee KS, Kim EA, Kwon Y, Nam BH, et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozol plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozol alone as first-line hormone therapy *J Clin Oncol* 2010;28(16):2705-11.
- 29-Byrski T, Dent R, Blecharz P, Foszczynska-Kloda M, Gronwald J, Huzarski et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2012 Jul 20;14(4):R110. doi: 10.1186/bcr3231.
- 30-Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;Issue 2. Art. No: CD003372.

- 31-Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-92.
- 32-Soto C, Torrecillas L, Reyes S, Ramirez M, Perez L, Cervantes G, et al. Capecitabine (X) and taxanes in patients (pts) with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC): sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:(Abstr 570).
- 33-Tomova A, Brodowicz T, Tzekova V, Timcheva C, Wiltschke C, Gerges DA, et al. Concomitant docetaxel plus gemcitabine versus sequential docetaxel followed by gemcitabine. *J Clin Oncol* 2008;26:(Abstr 1106).
- 34-Biganzoli L, Coleman R, Minisini A, Hamilton A, Apro M, Therasse P, et al. A joined analysis of two European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) studies to evaluate the role of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in the treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:84-9.
- 35-Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1444-54.
- 36-Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1980-86.
- 37-Bajetta E, Procopio G, Celio L, Gattinoni L, Della Torre S, Mariani L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:2155-61.
- 38-Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1247-54.

- 39-Stockler M, Sourjina T, Grimison P, Gebiski V, Byrne M, Harvey V, et al. A randomized trial of capecitabine (C) given intermittently (IC) rather than continuously (CC) compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2007;25:(Abstr 1031).
- 40-Langkjer ST, Ejlersen B, Mouridsen H, Andersen J, Nielsen MM, Møller KA, et al. Vinorelbine as first-line or secondline therapy for advanced breast cancer: a phase I-II trial by the Danish Breast Cancer Co-operative Group. *Acta Oncol* 2008;47:735-39.
- 41-Hess D, Koberle D, Thurlimann B, Pagani O, Schonenberger A, Mattmann S, et al. Capecitabine and vinorelbine as firstline treatment in elderly patients (> or = 65 years) with metastatic breast cancer. A phase II trial (SAKK 25/99). *Oncology* 2007;73:228-37.
- 42-Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol* 2005;16:899-908.
- 43-Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235-44.
- 44-Gherzi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005;93:293-301.
- 45-Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-49.
- 46-Schröder CP, Munck L, Westermann AM, Smit WM, Creemers GJ, de Graaf H, et al. Weekly docetaxel in metastatic breast cancer patients: No superior benefits compared to three-weekly docetaxel. *Eur J Cancer*. 2011 Jan 18. [Epub ahead of print]
- 47-Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5542-51.

- 48-Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803.
- 49-Gradishar W, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, et al. Randomized comparison of weekly or every-3-week (q3w) nab-paclitaxel compared to q3w docetaxel as first-line therapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2007;25:(Abstr 1032).
- 50-O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23.
- 51- Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-57.
- 52-Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A, et al. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): results of a European phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:(Abstr 581).
- 53-Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):914-23. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6. Epub 2011 Mar 2.
- 54-Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):594-601. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4892. Epub 2015 Jan 20.
- 55-Overmoyer B. Options for the treatment of patients with taxane-refractory metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8(Suppl 2):S61-S70.
- 56-Ershler WB. Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. *Oncologist* 2006;11:325-35.

- 57-Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007;25:5210-17.
- 58-Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4.
- 59-Litton J, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz S, Goncalves A, Lee K-H et al. EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. Abstract GS6-07, San Antonio Breast Cancer Symposium 2017.
- 60-Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):61-70. doi: 10.1038/nature11412. Epub 2012 Sep 23.
- 61-Di Leo A, Johnston S, Lee KS, Ciruelos E, Lønning PE, Janni W et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):87-100. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30688-5. Epub 2017 Dec 7.
- 62-Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, Hetrick SE, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142.
- 63-Muss HB, Case LD, Richards F II, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 1991;325:1342-48.
- 64-Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, Osborne CK, Tormey D, Cummings FJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in

- complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:1669-76.
- 65-Nooij MA, de Haes JC, Beex LV, Wildiers J, Klijn J, Becquart D, et al. Continuing chemotherapy or not after the induction treatment in advanced breast cancer patients. Clinical outcomes and oncologists' preferences. *Eur J Cancer* 2003;39:614-21.
- 66-Alba E, Ruiz-Borrego M, Martín M, Margelí M, Rodríguez-Lescure A, Sánchez-Rovira P, et al. Prolongation of TTP by maintenance therapy with PLD in a multicenter phase III randomized trial following Standard chemotherapy for MBC: GEICAM 2001-01 study. *J Clin Oncol* 2007;25:(Abstr 1007).
- 67-Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 4. [Epub ahead of print].
- 68-Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-26.
- 69-Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-48.
- 70-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;344:783-92.
- 71-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;23:4265-74.
- 72-Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-

- overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-972.
- 73-O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippen JE. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5:142-7.
- 74-Pegram MD, Slamon DJ. Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptorenhanced chemosensitivity. *Semin Oncol* 1999;26:89-95.
- 75-Bartsch R, Wenzel C, AltorjAl G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-58.
- 76-Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-92.
- 77-Pegram M, Forbes J, Pienkowski T, Valero V, Eiermann W, Von Minckwitz G, et al. BCIRG 007: first overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2007;25:(Abstr LBA1008).
- 78-Clemens M, Kaufman B, Mackey JR, Bapsy P, VAld A, Wardley A, et al. Trastuzumab [Herceptin(R)] plus anastrozole may prolong overall survival in post-menopausal women with HER2-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer: results of a post hoc analysis from the TAnDEM study. *ASCO Breast Cancer Symposium, San Francisco, CA. 2007 (Abstr 231)*.
- 79-Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E, Vogel P, Schmidt M, Eidtmann H, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: the TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol* 2008;26:(Abstr 1025).
- 80-Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1068-74.

- 81-Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC, Aziz Z, Nag S, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2999-3005.
- 82-Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533-43.
- 83-Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, Zvirbule Z, Bines J, Arbushites MC, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5544-52.
- 84-Johnston S, Pegram M, Press M, Pippen J, Pivot X, Gomez H, Florance A, et al. Lapatinib combined with letrozol vs. letrozol alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): first results from the EGF30008 Trial. *Cancer Res* 2008;69:74s(Abstr 46).
- 85-Lin NU, Diéras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Feb 15;15(4):1452-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1080.
- 86-Petrelli F, Ghidini M, Lonati V, Tomasello G, Borgonovo K, Ghilardi M et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Cancer*. 2017 Oct;84:141-148. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.024. Epub 2017 Aug 12.
- 87-Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):724-34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513.
- 88-Arpio G, Ferrero J-M, de la Haba-Rodriguez J, Easton V, Schuhmacher C, Restuccia E et al. Primary analysis of PERTAIN: A randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor

- in first-line patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer. SABCS.2016;S3-04
- 89-Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 10;35(2):141-148. Epub 2016 Nov 7.
- 90-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 Jun;18(6):732-742. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1. Epub 2017 May 16.
- 91-Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):743-754. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3. Epub 2017 May 16.
- 92-Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1782-90.
- 93-Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
- 94-Miles D, Chan A, Romieu G, Dirix LY, Cortes J, Pivot X, et al. Randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 2008;26:(Abstr LBA1011).
- 95-Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic

- breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1252-60. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0982. Epub 2011 Mar 7.
- 96-Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM, Cittelly DM, Howe EN, D'Amato NC et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res.* 2014 Jan 22;16(1):R7. doi: 10.1186/bcr3599.
- 97-Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, Lind HT, Spoelstra NS, Babbs BL 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 Mar;14(3):769-78. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0926. Epub 2015 Feb 23.
- 98-Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, Ingle JN, Liu MC, Carey LA et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2013 Oct 1;19(19):5505-12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327. Epub 2013 Aug 21.
- 99-Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J et al. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 26;JCO2016713495. doi: 10.1200/JCO.2016.71.3495. [Epub ahead of print]
- 100- Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2014 Apr;2(4):361-70. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0127. Epub 2014 Jan 10.
- 101- Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AH et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 May 20;29(15):1949-55. doi: 10.1200/JCO.2010.30.5037. Epub 2011 Apr 11.
- 102- Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1;28(1):105-13. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7370. Epub 2009 Nov 16.
- 103- Nanda R, Chow L, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R et al. A phase 1b study of pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2014; abstract S1-09.*

- 104- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132-9. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101. Epub 2010 Nov 8.
- 105- Karabulut B, Erten C, Gul MK, Cengiz E, Karaca B, Kucukzeybek Y, et al. Docetaxel/zoledronic acid combination triggers apoptosis synergistically through downregulating antiapoptotic Bcl-2 protein level in hormone-refractory prostate cancer cells. *Cell Biol Int* 2009;33(2):239-46.
- 106- Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, Gradishar WJ, Chew H, Dakhil SR et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Jul 1;3(7):906-912. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6316.
- 107- Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):663-70. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70174-8. Epub 2013 May 16.
- 108- Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jan 3;317(1):48-58. doi: 10.1001/jama.2016.19425.
- 109- Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 2004;9 (Suppl 4):28-37.
- 110- Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19:420-32.