

CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO SISTEMICO

Tratamiento Sistémico en el Carcinoma de Mama Estadio IV o recurrente (CMM)

Decisión de tratamiento

Los factores que guían la decisión de tratamiento están relacionados con:

- subtipo de enfermedad: expresión de HER-2 y de receptores hormonales (RH),
- estatus de BRCA y PDL1,
- volumen tumoral y localización de enfermedad metastásica (patrón visceral versus óseo y/o partes blandas)
- síntomas y rápida necesidad de respuesta (crisis visceral)
- estatus menopáusico,
- tipo de tratamientos previos recibidos y respuesta a los mismos,
- intervalo libre de enfermedad,
- edad,
- comorbilidades.

Siempre que sea posible debe tomarse biopsia del sitio metastásico. La discordancia inmunohistoquímica (IHQ) entre el tumor primario y la metástasis varía del 5 al 30% .

Se sugiere que, al momento de la realización de la IHQ de la nueva biopsia, se debe revisar y rehacer, cuando sea posible, la IHQ del tumor primario, simultáneamente.

Se deben agregar los tratamientos necesarios para las complicaciones y/o síntomas según la evolución y las localizaciones de las MTTs (cirugía, radioterapia).

En el primer diagnóstico de CMM, se debe realizar una biopsia para confirmar la histología y reevaluar la biología del tumor (ER, PgR, HER2) [I, B].

Otros biomarcadores terapéuticamente relevantes que deben evaluarse como parte de la práctica clínica habitual incluyen el estado de mutación germinal (gBRCAm) de BRCA1 / 2 en CMM HER2 negativo, el estado de PD-L1 en cáncer de mama triple negativo (TNBC) y fosfatidilinositol-4,5 subunidad catalítica alfa de bisfosfato 3-quinasa (PIK3CA) en CMM luminal HER 2 -

Enfermedad HER2 negativa, RH positivos

Tratamiento de primera línea

Pacientes premenopáusicas: sin tratamiento previo: ablación ovárica (ooforectomía) o análogos LHRH y se continúa con las guías de tratamiento de las pacientes posmenopáusicas.

La combinación de ribociclib + inhibidores de la aromatasa no esteroideos (NSAI) + goserelina en mujeres pre / peri-menopáusicas, es la mejor opción de tratamiento para mujeres independientemente del intervalo libre de enfermedad. ⁽¹¹⁾

Pacientes postmenopáusicas sin tratamiento previo, en tratamiento con tamoxifeno o SLE > 12 meses post-suspensión de NSAI: la combinación de inhibidores de ciclinas (CDKi) e inhibidor de aromatasa no esteroideos es el estándar de cuidado

En las pacientes previamente tratadas con NSAI (anastrozol o letrozol) en adyuvancia y recaídas durante el tratamiento hormonal con IA o antes de los 12 meses de finalizado, debe proponerse CDKi y fulvestrant

Si bien no ha habido comparaciones directas de los tres CDKi aprobados, la eficacia de los tres fármacos en el contexto metastásico parece similar. Palbociclib y ribociclib no han demostrado eficacia como agentes únicos y deben combinarse con hormonoterapia (HT); sin embargo, abemaciclib ha demostrado una eficacia limitada como agente único.

En pacientes que requirieron quimioterapia de primera línea debido a una falla orgánica inminente, es clínicamente aceptable usar HT más CDKi a la progresión. En general, la HT de mantenimiento (agente único) después de la quimioterapia puede ser una opción en pacientes clínicamente estables según el criterio del médico.

En pacientes con crisis visceral se necesitan regímenes iniciales con tasa alta de respuesta para paliación rápida: tratamiento quimioterápico: opciones utilizadas: paclitaxel semanal y bevacizumab. Se debe tratar hasta obtener respuesta máxima o toxicidad limitante. En este punto, suspender la QMT (en general no más de 6-8 ciclos) y continuar mantenimiento con bevacizumab.

Tratamiento de segunda línea

En las pacientes con enfermedad hormonorespondedora, sin crisis visceral y sin haber demostrado hormono-resistencia, se deben agotar

las líneas de terapia hormonal. Si no hubiesen recibido un CDKi en primera línea, deben ofrecerse en segunda línea.

Después de la progresión con un CDK4i, la secuencia óptima de la terapia endocrina es incierta, depende de los agentes que se usaron previamente, la duración de la respuesta a la HT anterior y la carga de enfermedad. La determinación de mutaciones somáticas de PIK3CA y del receptor de estrógeno 1 (ESR1) (aún no disponible rutinariamente) y germinal de BRCA1 / 2 son mandatorios.

Las opciones disponibles basadas para la terapia de segunda línea incluyen: fulvestrant-alpelisib , NSAI-alpelisib, (para tumores con mutación de PIK3CA), exemestane - everolimus, , inhibidores de aromatasa, tamoxifeno, fulvestrant, quimioterapia, o inhibidores del PARP (talazoparib, olaparib) para tumores gBRCAm.

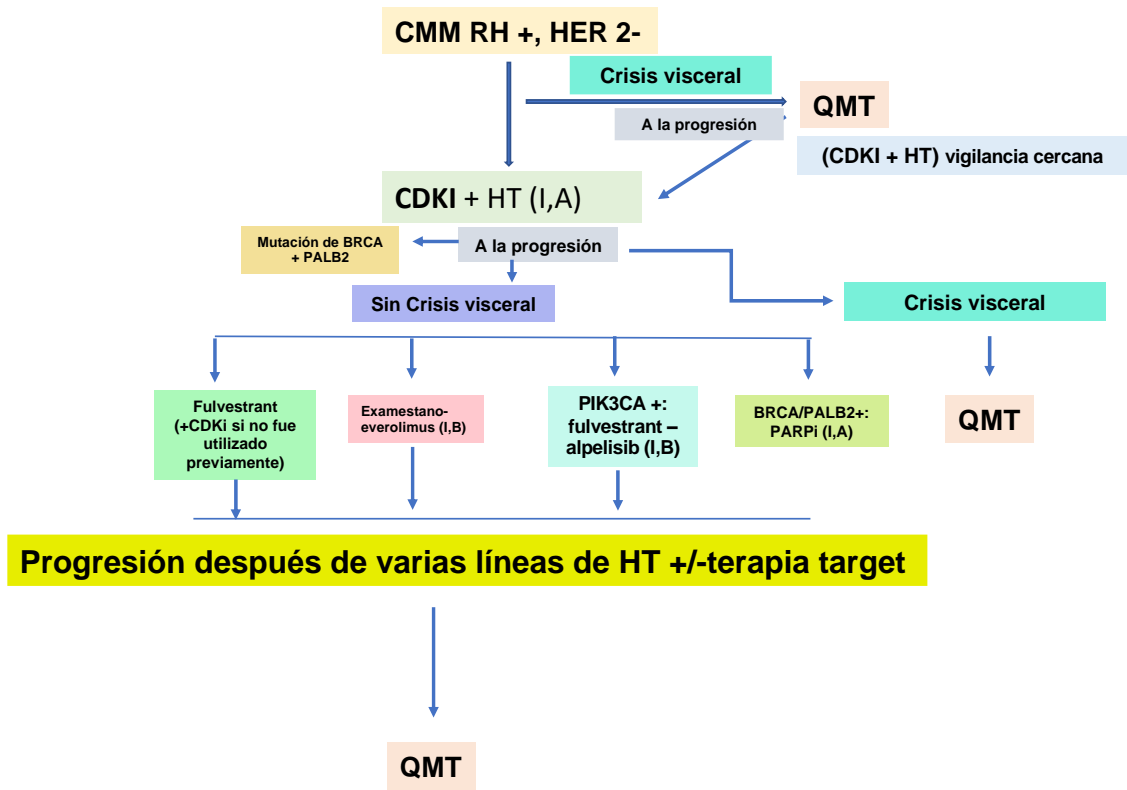
En relación a la selección de los agentes quimioterápicos que se deben usar en líneas ulteriores no existen pautas establecidas, el concepto es priorizar la calidad de vida, minimizar la toxicidad y evitar la resistencia cruzada. Se utiliza mono-QMT dado que los esquemas de poli-QMT no han demostrado ventajas.

La capecitabina representa una excelente alternativa en aquellas que no aceptan la alopecia y luego de varias líneas de tratamiento hormonoterápico.

El paclitaxel semanal, o docetaxel, cada 3 semanas, son opciones utilizadas frecuentemente.

Otros agentes con actividad en este contexto son: vinorelbina en forma metronómica, gemcitabina, platinos, ixabepilona, eribulina y doxorubicina liposomal.

Resumen de secuencia de tratamiento en CMM luminal HER2 -



Enfermedad HER2 +

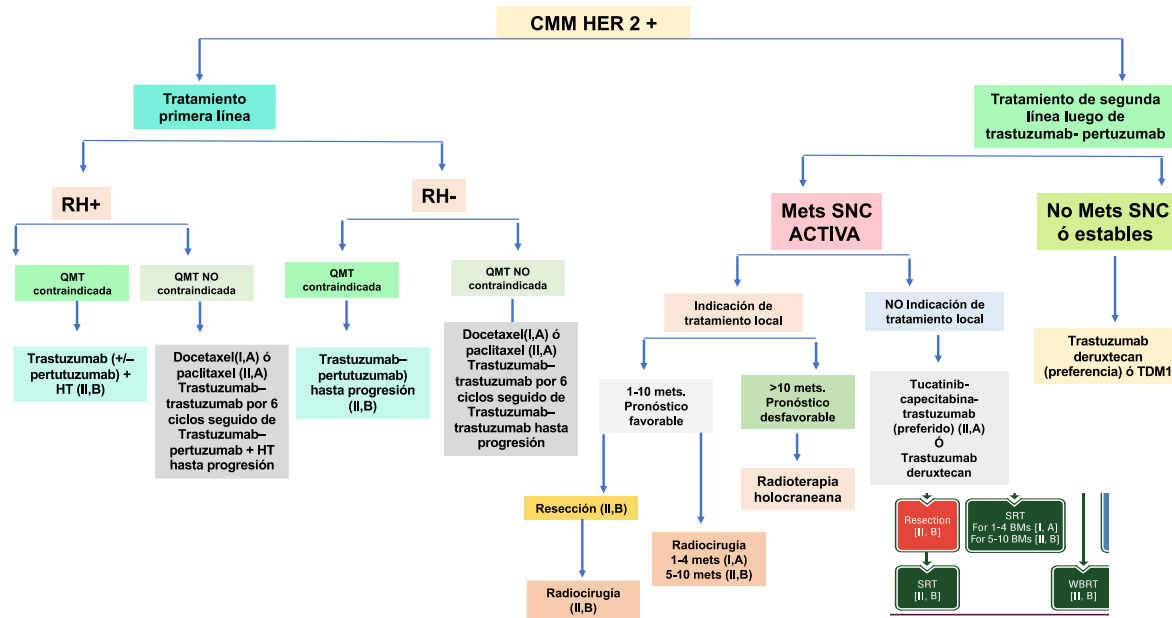
Primera línea

Para pacientes sin exposición previa a trastuzumab en la adyuvancia o con trastuzumab adyuvante finalizado hace más de 6 meses, el estándar de cuidado es trastuzumab, pertuzumab y docetaxel. Se puede considerar también paclitaxel semanal en lugar de docetaxel. Se debe tratar hasta obtener respuesta máxima o toxicidad limitante. En este punto, suspender la QMT (en general no más de 6-8 ciclos), manteniendo el trastuzumab y el pertuzumab. En caso de expresar RH, se adiciona hormonoterapia.

En las pacientes recaídas antes de los 6 meses de finalizada la adyuvancia con trastuzumab, la primera línea de tratamiento es TDM1. Se estima que luego de la disponibilidad de trastuzumab-deruxtecan, se transformará en la primera línea de los pacientes resistentes .

En pacientes con RH positivos y contraindicación para recibir taxanos se puede considerar tratar con HT asociada a doble bloqueo del HER-2

Enfermedad HER 2 +. Primera y segunda línea de tratamiento



Tratamientos ulteriores

La terapia de segunda línea se realiza con trastuzumab emtansina aunque, en base a los resultados del estudio DESTINY III, trastuzumab deruxtecan se ha transformado en la nueva segunda línea.

Los datos del ensayo aleatorizado de fase II HER2CLIMB respaldan la actividad de tucatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) selectivo para HER2 con inhibición mínima del receptor del factor de crecimiento epidérmico, en combinación con capecitabina-trastuzumab para pacientes con metástasis cerebrales. Aunque este ensayo se realizó en pacientes que habían recibido previamente trastuzumab y T-DM1, los beneficios de SLP y SG demostrados en pacientes con metástasis del

SNC activas o estables, justifican la consideración de su uso de segunda línea para pacientes seleccionados con metástasis cerebrales:

Terceras líneas y ulteriores

Tucatinib-capecitabina-trastuzumab, trastuzumab-deruxtecan y T-DM1 parecen ser las opciones de tratamiento más activas en el entorno de tercera línea. La elección del tratamiento depende del tratamiento previo de segunda línea, las características del paciente, el perfil de toxicidad y la disponibilidad.

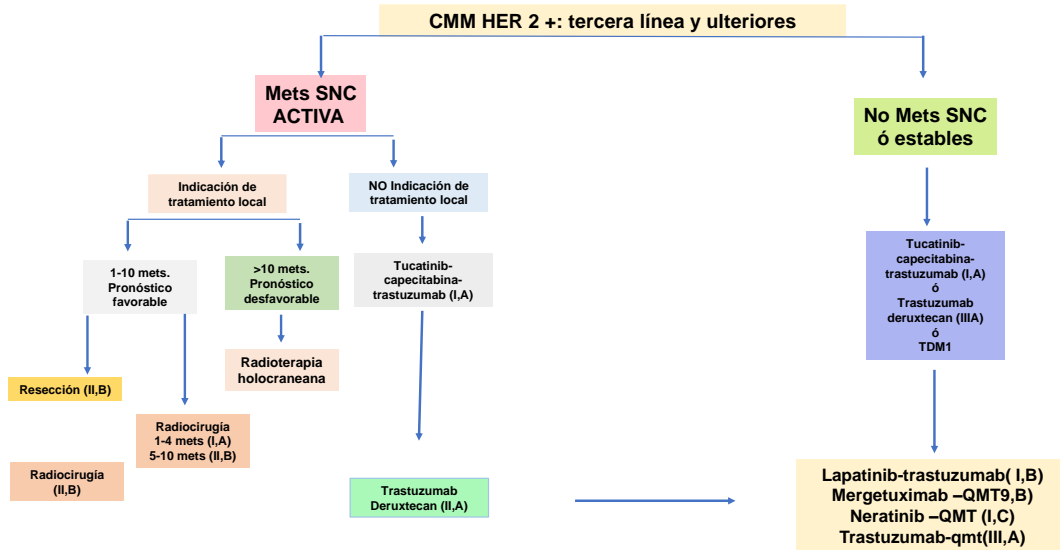
En líneas posteriores de terapia, lapatinib es una opción de terapia basada en la evidencia que se usa preferiblemente en combinaciones (capecitabina, trastuzumab u HT)

Neratinib-capecitabina y margetuximab pueden considerarse enfoques razonables en el escenario de la línea tardía.

La terapia continúa basada en anti-HER2 es el estándar clínico actual para los pacientes con tumores positivos para HER2.

A pesar de la ausencia de estudios aleatorizados, en las pacientes que progresan después de varias líneas con un agente anti-HER 2, se recomienda mantener el bloqueo del HER 2 con trastuzumab y combinar con otros agentes citotóxicos no usados anteriormente: vinorelbina, gemcitabina.

Enfermedad HER 2 +. Tercera línea de tratamiento y ulteriores



Metástasis cerebrales

Para pacientes que reciben tratamiento local (cirugía/radioterapia/radiocirugía) que están con terapia anti-HER2 y la enfermedad sistémica no progresa al momento del diagnóstico de la metástasis cerebral no debe cambiarse el tratamiento. Si hubiera progresión sistémica también debe continuarse según el algoritmo planteado.

Enfermedad HER-2 negativa, RH negativos

A toda paciente triple negativa debe pedirles el test de BRCA y el PDL1.

El test de PDL1 por IHQ debe realizarse de preferencia en tejido mamario o ganglionar en el tumor primario o a la recurrencia.

Primera línea

Enfermedad PDL1 positiva: la opción preferida es quimioterapia más inmunoterapia

- En caso de positividad de células inmunitarias PD-L1 (Ventana SP142), atezolizumab más nab-paclitaxel con DFI \geq 12 meses
- En el caso de CPS $>$ 10, pembrolizumab más paclitaxel, nab-paclitaxel o carboplatino-gemcitabina con DFI $>$ 6 meses

Enfermedad PDL1 negativa

Si gBRCAm y el PD-L1 es negativo, las opciones preferidas son olaparib o talazoparib o quimioterapia con carboplatino, aunque, si es posible, nuestra opción es indicar el carboplatino luego de los inhibidores de PARP.

- Si el PD-L1 es negativo y el gBRCA no mutado, la opción preferida depende de la exposición al tratamiento previo, la presentación de la enfermedad, la SLE y las consideraciones del paciente. En general utilizamos taxano (paclitaxel semanal) y bevacizumab.
- Se debe tratar hasta obtener respuesta máxima o toxicidad limitante. En este punto, suspender la QMT (en general no más de 6-8 ciclos).

- Se podrían utilizar regímenes poliquimioterápicos iniciales con tasa alta de respuesta para paliación rápida en casos seleccionados, con SLE < 12 meses: carboplatino/gemcitabina, capecitabina /docetaxel ó gemcitabina/paclitaxel ⁽⁸⁾⁽⁹⁾

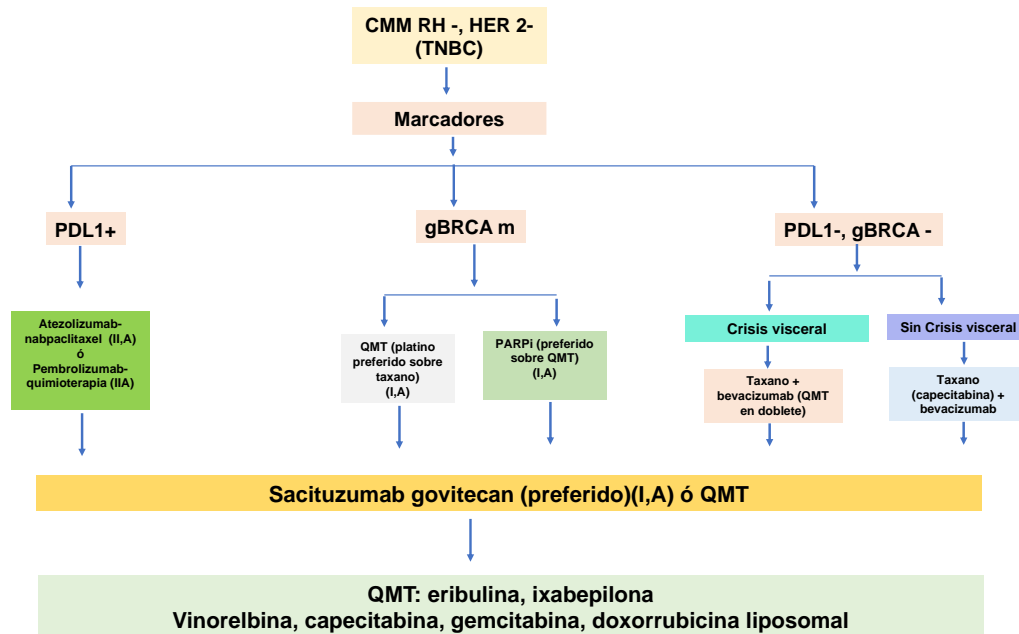
De preferencia taxano o capecitabina (intervalo menor a 12 meses desde el taxano adyuvante) con bevacizumab en lugar de dobles por ser menos tóxicos.

Sacituzumab-govitecan, cuando esté disponible es la opción de tratamiento preferida después de los taxanos, dado que ha demostrado aumento de la SLP y de la SG¹

Después de la progresión, todas las recomendaciones de quimioterapia para la enfermedad HER2 negativa también se aplican a los TNBC destacando la ixabepilona, y la eribulina (superior a la capecitabina).

No hay datos que respalden la terapia con antiandrógenos o inhibidores dirigidos a PI3K, HER2 o AKT para TNBC avanzado y, por lo tanto no se pueden recomendar para uso rutinario fuera de un ensayo clínico.

Secuencia terapéutica del TNBC



Rol de los bifosfonatos en el cáncer de mama

El esqueleto es el sitio más común de metástasis en el cáncer de mama. Se debe considerar el uso de bisfosfonatos para reducir la morbilidad en pacientes con metástasis ósea. Estudios en Fase II y III randomizados muestran que el uso de bifosfonatos (en comparación con placebo), en combinación con QMT y/u HT, redujo el dolor óseo (reducción del uso de analgésicos) y retrasó el desarrollo de complicaciones, manteniendo o mejorando la calidad de vida.

A toda paciente portadora de metástasis óseas líticas ó mixtas, además del tratamiento que le correspondiere (HT ó QMT), se le deben agregar bisfosfonatos (Pamidronato o zoledronato) para disminuir la incidencia de complicaciones óseas. Los bifosfonatos demostraron ser seguros en tratamientos de hasta 24 meses. Lapsos mayores pueden valorarse individualmente si hay estabilización de la enfermedad ósea y no se

evidencia toxicidad, es decir, la duración del tratamiento es controversial, pero de no existir complicaciones puede mantenerse mientras se obtiene beneficio. Estudios recientes sugieren que, en pacientes con metástasis óseas de bajo riesgo, con marcadores de remodelado óseo bajo, luego de 3-12 meses de tratamiento con zoledronato mensual, puede espaciarse el tratamiento (cada 3 meses) sin detrimento de los resultados.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se liga al RANKL (receptor activador of nuclear factor-B ligand), un mediador importante en la actividad osteoclástica. El denosumab es superior al ácido zoledrónico en el retraso de la aparición al primer evento esquelético. Ambas moléculas están asociadas a osteonecrosis de mandíbula, principalmente después de manipulación dentaria: denosumab versus zoledronato: (2.0 versus 1.4%, $p=0.39$). El denosumab es una alternativa para pacientes con deterioro de función renal, o para los casos que evidencian pobre respuesta a bifosfonatos (marcadores de remodelado elevados, SRE o progresión de la enfermedad ósea), generalmente fue bien tolerado y se aplica en forma subcutánea.

BIBLIOGRAFIA

1. Albain K. Gemcitabine Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Monotherapy in Patients with Metastatic Breast Cancer and Prior Anthracycline Treatment J Clin Oncol 2008; 26: 3950, (The ASCO Post, Jan 2017).
- 2- Arpino G, Ferrero J-M, de la Haba-Rodriguez J, 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. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2016; Abstract S3-04.
- 3- Baselga J, Cortés J, Swain S, for the CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2012; 366:109-119. January 12, 2012
- 4- Baselga J. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2011; 366:520.
- 5- Finn RS et al. Palbociclib and Letrozol in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1925-1936.

- 6- Gradishar et al, Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) versus T + AI versus L + AI in postmenopausal women with HER2 +, HR + metastatic breast cancer: ALTERNATIVE, J Clin Oncol, May 2017.
- 7- Hortobagyi G.et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer, N Engl J Med, 375:1738-1748, 2016.
- 8- Johnston S. Lapatinib Combined with Letrozole Versus Letrozole and Placebo As First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer J Clin Oncol 27:5538, 2009
- 9- Kaufman B. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Tan DEM Study J Clin Oncol 27:5529, 2009.
- 10- Miller K. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer N Engl J Med 2007; 357:2666-2676
- 11- Miller K. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007; 357;2666-2676.
- 12- O'Shaughnessy, J. 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,

- 13- Puztai L. Estrogen and HER-2 Receptor Discordance between Primary Breast Cancer and Metastasis. *The Oncologist* 2010; 15:1164-1168
- 14- Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, et al: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 388:2997-3005,
- 15- Swain S, Sung-Bae Kim, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 2013; 14 (6), 461 - 471,
- 16- Tripathy et al. The 2017 SABCS. Monaleesa 7 phase III clinical trial (abstract GS2-05)
- 17- Puztai L. Estrogen and HER-2 Receptor Discordance between Primary Breast Cancer and Metastasis. *The Oncologist* 2010; 15:1164-1168
- 18- Baselga J, Cortés J, Swain S, for the CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:109-119.
- 19- Swain S, Sung-Bae Kim, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 2013; 14, (6): 461 - 471

- 20- Johnston S. Lapatinib Combined with Letrozole Versus Letrozole and Placebo as First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5538
- 21- Kaufman B. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women with Human Epidermal Growth Factor Receptor2–Positive, Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study *J Clin Oncol* 2009; 27: 5529
- 22- Gradishar et al, Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) versus T + AI versus L + AI in postmenopausal women with HER2 +, HR + metastatic breast cancer: ALTERNATIVE, *J Clin Oncol*, 2017; (The ASCO Post, Jan 2017).
- 23- Arpino G, Ferrero J-M, de la Haba-Rodriguez J, 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. *San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S3-04. December 8, 2016.*
- 24- O'Shaughnessy, J. 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

- 25- Albain K. Gemcitabine Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Monotherapy in Patients with Metastatic Breast Cancer and Prior Anthracycline Treatment J Clin Oncol 2008; 26:3950,
- 26- Miller K. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer N Engl J Med 2007; 357:2666-2676
- 27- Tripathy et al at the 2017 SABCS. Monalesa 7 phase III clinical trial (abstract GS2-05)
- 28- Finn RS et al. Palbociclib and Letrozol in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1925-1936.
- 29- Hortobagyi G. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med, 2016; 375:1738-1748.
- 30- Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, et al: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomized, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2017; 388:2997-3005
- 31- Baselga J. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2011; 366:520.
- 32- Miller K. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007; 357: 2666-2676.

- 33- Addison CL, Bouganim N, Hilton J et al. A Phase II multicentre trial evaluating the efficacy of de-escalated bisphosphonate therapy in metastatic breast cancer patients at low risk-of skeletal-related events. *Breast Cancer Res Treat* 2014, apr (144); 3:615-624
- 34- Amadori D, Aglietta M, Alessi B et al. Efficacy and safety of 12-weekly vs 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): phase 3, open-label, randomised non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013; jun 14(7): 663-670
- 24 André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*. 2021;32(2):208-217.
- 35- Blackwell K. Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study *J Clin Oncol* 30:2585, 2012

- 25 Cortés J, Kim S, Chung W, et al. LBA1dtrastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2⁺ metastatic breast cancer (mBC): results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol.* 2021;32(suppl_5): S1283-S1346.
- 36- Cristofanilli M, 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;17:425- 39.
- 37- Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study
- 26 Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638- 3646.
- 27 Hortobagyi GN, Stemmer SM, III HAB, et al. LBA17_PRdoverall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of post- menopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR⁺/HER2⁻) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ribociclib (RIB). *Ann Oncol.* 2021;32(suppl 5):S1283-S1346.
- 28 Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously

- treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2610-2619.
- 29 Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multi-centre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4): 489-498.
- 30 Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514- 524.
- 38- Stopeck A. 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* 28:5132, 2010
- 39- Verma S. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783-91
- 31 Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):44-59.
- 32 Rugo HS, Cortés J, Cescon DW, et al. LBA16dKEYNOTE-355: final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab þ chemotherapy vs placebo þ

chemotherapy for metastatic TNBC. *Ann Oncol.* 2021;32(suppl_5):S1283-S1346

- 33 Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018;24(5):628-637.
- 34 Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558- 566.
- 35 Ettl J, Quek RGW, Lee KH, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol.* 2018;29(9):1939-1947.