

❖ CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO SISTEMICO

Tratamiento Sistémico en el Carcinoma de Mama Estadio IV

Autores: Valeria Caceres

Colaboración: Ana Cagnoni, Zapata Caamaño Gabriela

Introducción:

Estadificación:

Decisión de tratamiento:

Tratamiento de primera línea:

Principios generales:

Enfermedad HER-2 positiva, RH negativos:

Enfermedad HER-2 positiva, RH positivos:

Enfermedad HER-2 negativa, RH negativos:

Enfermedad HER2 negativa, RH positivos:

Tratamientos ulteriores:

Tumores HER-2 positivos:

Metástasis cerebrales:

Tumores HER-2 negativos:

Rol de los bifosfonatos en el cáncer de mama:

Introducción: La adopción generalizada de los exámenes de detección aumenta la incidencia de cáncer de mama temprano y disminuye la enfermedad metastásica de novo, sin embargo, esta sigue siendo un problema importante en la salud pública. El tratamiento de la enfermedad sistémica tiene fines paliativos y sus metas son mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG)

Estadificación: La evaluación de la paciente con sospecha de metástasis debe incluir: hemograma, exámenes de función hepática, calcemia, tomografía computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis y centellograma óseo. La resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro en todas las pacientes sintomáticas y eventualmente en las asintomáticas si el tumor es HER-2 positivo o triple negativo. La incidencia de metástasis cerebrales en pacientes HER-2 + y triples negativas es semejante y oscila entre el 21 y 48%.

Datos de tres estudios fase III que evaluaron el uso de trastuzumab en la adyuvancia, demostraron que no aumenta la incidencia de metástasis cerebrales comparadas con pacientes que no lo recibieron.

En casos seleccionados, la tomografía computada por emisión de positrones (PET-TC) puede ser útil; en la detección de recurrencia presenta una sensibilidad del 86 al 92% y especificidad entre 75 y 90%. Los marcadores tumorales (CA15-3), si son elevados, pueden ayudar en el seguimiento de las pacientes, como un parámetro agregado para evaluación de respuesta, especialmente en sitio de difícil valoración (enfermedad ósea, retroperitoneal, etc.).

Decisión de tratamiento:

Estos tratamientos son aplicables por igual a los estadios IV de inicio como a los estadios I, II y III progresados con MTTTS a distancia.

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

- subtipo de enfermedad (expresión de HER-2 y de receptores hormonales).
- volumen tumoral y localización de enfermedad metastásica (patrón visceral versus óseo y/o partes blandas),
- síntomas y rápida necesidad de respuesta (crisis visceral)
- status menopáusico,

- tipo de tratamientos previos recibidos y respuesta a los mismos,
- el 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% ⁽¹⁾. Aunque pueda representar una evolución biológica, puede ser también un fenómeno metodológico, relacionado con la determinación, la condición del tejido en el bloque de parafina e incluso a un problema de muestreo, ya que el tumor es conocidamente heterogéneo. Para reducir el riesgo de un problema metodológico, 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 MTTTS (cirugía, radioterapia)

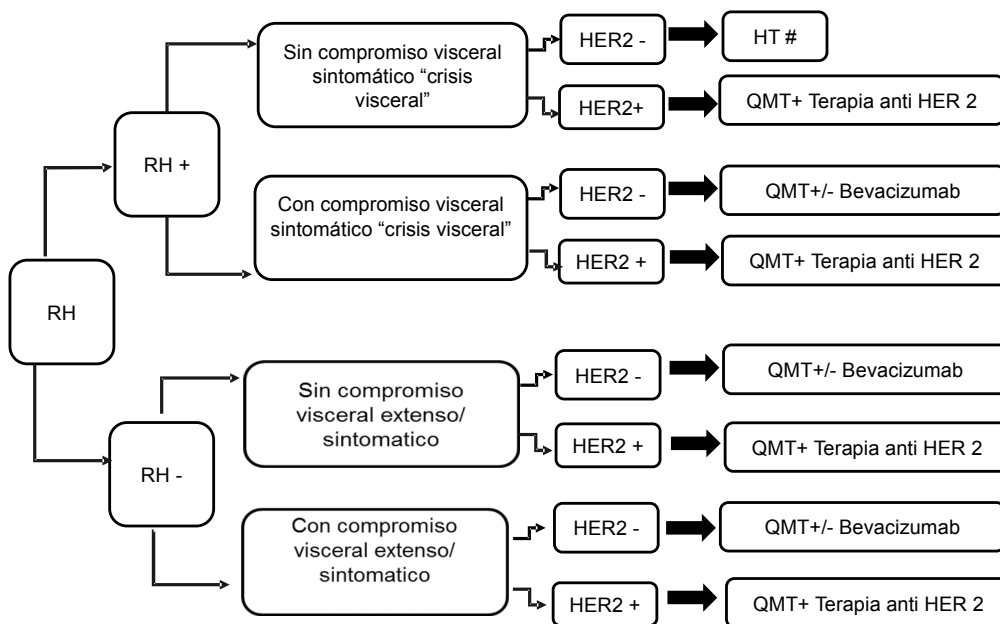
Tratamiento de primera línea

Principios generales:

- La terapia endócrina es la opción preferida para los tumores con receptores hormonales positivos aún en presencia de enfermedad visceral, excepto que exista una prueba de resistencia a la HT o enfermedad rápidamente progresiva.
- Si las pacientes tienen RE negativo o patrón visceral o presentan resistencia a la hormonoterapia se utiliza QMT, preferentemente mono-quimioterapia, excepto en crisis visceral.
- En la enfermedad HER 2 + siempre debe bloquearse el HER 2

Gráfico 1: Resumen de la propuesta terapéutica de la enfermedad metastásica en 1ª línea

Gráfico 1: Resumen de la propuesta terapéutica de la enfermedad metastásica en 1ª línea



monoquimioterapia en caso de hormonoresistencia

Enfermedad HER-2 positiva, RH negativos

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. La recomendación del uso de pertuzumab está basada en el estudio de fase III CLEOPATRA, el cual evaluó el doble bloqueo anti HER2 con la adición del pertuzumab al trastuzumab, asociado a QMT. El tiempo libre de progresión fue de 18.5 meses para el grupo que recibió pertuzumab versus 12.4 meses para el grupo control (HR=0.62; IC del 95%: 0.51-0.75; $p < 0.001$)⁽²⁾. El análisis final de la (SG)⁽³⁾, con un seguimiento mediano de 50 meses, mostró también un aumento significativo a favor del brazo del pertuzumab 56.5 meses versus 40.8 meses (HR=0.68; IC del 95%: 0.56-0.84; $p = 0.0002$). Un análisis exploratorio en pacientes previamente tratadas con trastuzumab en adyuvancia o neoadyuvancia, sugirió beneficio similar en este subgrupo (HR=0.68).

En las pacientes recaídas antes de los 6 meses de finalizada la adyuvancia con trastuzumab la primera línea de tratamiento es TDM1.

Enfermedad HER-2 positiva, RH positivos

Si la paciente no tiene contraindicación para recibir taxanos, debe tratarse con QMT en combinación con trastuzumab y pertuzumab hasta máxima respuesta y/o toxicidad y luego continuar con HT manteniendo el doble bloqueo anti HER-2 hasta la progresión de la enfermedad. Esta estrategia aplica a pacientes sin exposición previa a trastuzumab en adyuvancia o con trastuzumab adyuvante finalizado hace más de 6 meses.

En pacientes con contraindicación para recibir taxanos se puede considerar tratar con HT asociada al bloqueo del HER-2 con trastuzumab o lapatinib. Varios estudios randomizados fase III evaluaron el impacto del bloqueo del HER-2 en combinación con un inhibidor de la aromatasa en pacientes postmenopáusicas.

El estudio EGF 30008 comparó letrozol asociado a lapatinib versus letrozol monoterapia. La adición de lapatinib a letrozol aumentó la SLP de 3 a 8.2 meses (HR=0.71; IC del 95%: 0.53-0.96; $p = 0.019$), la tasa de respuesta del 15 al 28% ($p = 0.021$) y el beneficio clínico del 29 al 48% ($p = 0.003$)⁽⁴⁾. El estudio TAnDEM comparó el anastrozol con trastuzumab versus anastrozol⁽⁵⁾. La adición de trastuzumab a anastrozol aumentó la SLP de 2.4 a 4.8 meses (HR=0.63; IC del 95%: 0.47-0.84; $p = 0.016$). Hubo también aumento en el beneficio clínico 27.9 al 42.7%, $p = 0.026$.

En el caso de una paciente que tuviera contraindicada la quimioterapia, podrían emplearse las siguientes alternativas que utilizando el doble bloqueo demostraron superioridad sobre bloquo único y terapia hormonal:

- Lapatinib + trastuzmab + inhibidor de aromatasa: El estudio ALTERNATIVE comparó el doble bloqueo con lapatinib + trastuzmab + inhibidor de aromatasa vs trastuzumab + inhibidor de aromatasa vs lapatinib + inhibidor de aromatasa en pacientes postmenopáusicas. El doble bloqueo demostró superioridad en cuanto a sobrevida libre de

progresión (L+T vs T (mPFS, 11 vs 5.7 mo; HR = 0.62, 95% CI [0.45, 0.88], $P= 0.0064$), presentándose así como una alternativa en pacientes no aptas para realizar quimioterapia (6).

-Pertuzumab + trastuzumab + inhibidores de aromatasa: En el estudio fase II PERTAIN, el agregado de pertuzumab prolongó la supervivencia libre de progresión por 3 meses con respecto a la combinación de trastuzumab + inhibidores de aromatasa (HR = 0.65, $P = 0.0070$) (7).

Enfermedad HER-2 negativa, RH negativos

Para pacientes con enfermedad triple negativa ó con crisis visceral se necesitan regímenes iniciales con tasa alta de respuesta para paliación rápida: tratamiento poliquimioterápico: opciones utilizadas: (capecitabina /docetaxel) (8) ó gemcitabina/paclitaxel (9) o la combinación de paclitaxel semanal y bevacizumab (10). Si la paciente no hubiera recibido antraciclinas en adyuvancia pueden indicarse en combinación con paclitaxel. Se debe tratar hasta obtener respuesta máxima o toxicidad limitante. En este punto, suspender la QMT (en general no más de 6-8 ciclos).

De ser posible indicamos taxano o capecitabina con bevacizumab en lugar de dobles por ser menos tóxicos.

El paclitaxel semanal es más activo que paclitaxel administrado cada 3 semanas. Vale resaltar que esto no se aplica al docetaxel, el cual mostró eficacia mayor y menor toxicidad cuando fue utilizado cada 3 semanas en lugar de semanalmente

Enfermedad HER2 negativa, RH positivos:

En pacientes con enfermedad visceral asintomática, o patrón óseo, ganglionar y partes blandas el tratamiento de elección es la HT.

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

Actualmente se ha publicado el estudio FASE III, MONALEESA-7 (11) que comparó la combinación de ribociclib + tamoxifeno / NSAI + goserelina versus placebo + tamoxifeno/NSAI + goserelin en mujeres pre / peri-menopáusicas, con un claro beneficio del agregado de ribociclib con una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 23,8 meses vs 10 meses; hazard ratio=0,553; $p=0,0000000983$. Esta combinación es una opción de tratamiento potencial para mujeres premenopáusicas independientemente del intervalo libre de enfermedad o combinación hormonal.

Pacientes postmenopáusicas sin tratamiento previo, bajo tratamiento con tamoxifeno o SLE > 12 meses post-suspensión de inhibidores de la aromatasa: la combinación de palbociclib- letrozol en pacientes que no recibieron tratamiento endocrino previo fue evaluado en el estudio FASE III PALOMA 2 (12) que comparo la combinación de letrozol-

palbociclib vs letrozol – placebo en el tratamiento de primera línea de cáncer de mama avanzado RH positivos , HER2 negativo, observándose un aumento significativo de la sobrevida libre de progresión (SLP), con una diferencia de 10 meses (HR 0,58, 24,8 versus 14,5 meses , $p < 0,00001$). Los eventos adversos más frecuentes observados en la rama de estudio fueron neutropenia (80%), leucopenia (39%) y fatiga (37 %). Con un diseño similar, el estudio MONALEESA 2 ⁽¹³⁾, donde se evaluó la combinación de ribociclib-letrozol versus letrozol – placebo . En el análisis interino preplaneado a los 15,3 meses, se evidenció un claro beneficio en la rama con ribociclib con una mediana de SLP no alcanzada en el grupo de terapia combinada versus 14,7 meses con letrozol-placebo (HR 0,556, $p < 0,000003$). En un análisis posterior con 11 meses de seguimiento, la mediana de SLP fue de 25,3 meses para la combinación ribociclib-letrozol vs 16 meses con letrozol-placebo .(HR 0,568, $p < 0,0001$.) Los eventos adversos más frecuentes fueron la neutropenia (74%), náuseas (52%) e infecciones (50%). Tanto en el caso del palbociclib como del ribociclib, la neutropenia es el principal evento adverso. La mielotoxicidad NO es acumulativa, la mediana de presentación es 14 días de iniciado el tratamiento y su duración de aproximadamente 7 días, su manejo esta estandarizado para la molécula . No se utilizan factores estimulantes de colonia con el uso de palbociclib o ribociclib. (inhibidores selectivos de las quinasas dependientes de ciclinas: CDK4 y CDK6). El estudio Monaleesa 7, demuestra la efectividad de ribociclib en pacientes premenopáusicas en combinación con análogos LHRH =tamoxifeno ó IA.

O sea, los inhibidores de CDK pueden utilizarse junto a hormonoterapia en pacientes premenopáusicas junto a maniobras de supresión ovarica, en combinación con letrozol, anastrozol, tamoxifeno ó fulvestrant

Otras opciones de monoterapia: fulvestrant (FALCON) ⁽¹⁴⁾, inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol), exemestano.

En las pacientes previamente tratadas con inhibidor de aromatasa no esteroideo (anastrozol o letrozol) en la adyuvancia y recaídas durante el tratamiento hormonal con IA, una alternativa antes de la prescripción de quimioterapia es la reversión de la hormono-resistencia

Las alternativas son:

Fulvestrant y palbociclib: Pacientes pre y posmenopáusicas con tratamiento previo o progresadas a terapia endócrina previa (inhibidor de aromatasa), el estudio PALOMA 3 ⁽¹⁹⁾ demostró un aumento en SLP con la combinación de palbociclib-fulvestrant vs fulvestrant-

placebo.(HR0,46, 9,5 vs 4,6 meses, $p<0,0001$).Los eventos adversos más frecuentes en la rama palbociclib fueron la neutropenia (81%),leucopenia (50%) e infecciones (42%) y el principal evento adverso grado 3-4 fue la neutropenia (64%).

Exemestano en combinación con everolimus. BOLERO 2 ⁽¹⁵⁾ .Los resultados finales de este estudio FASE III reportaron luego de una mediana de seguimiento de 18 meses, que la mediana de SLP es significativamente mayor con everolimus-exemestane versus exemestane-placebo (11 meses versus 4,1 meses, respectivamente (HR 0,38- $p < 0,0001$).

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 ⁽¹⁶⁾ o capecitabina /bevacizumab. Si la paciente no hubiera recibido antraciclinas en adyuvancia pueden indicarse en combinación con paclitaxel. 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.

❖ **Tratamientos ulteriores:**

• **Tumores HER-2 positivos:**

La terapia de segunda línea debe realizarse con trastuzumab emtansina en base a los resultados del estudio EMILIA fase III, en el que se compara trastuzumab emtansina en monoterapia con la combinación de lapatinib y capecitabina en cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico que habían recibido previamente trastuzumab y QMT basada en taxanos. Después de un seguimiento mediano de 19 meses, se observó el aumento significativo en la SG (30.9 versus 25.1 meses; HR=0.68; IC del 95%: 0.55-0.85; $p< 0.001$), así como en la tasa de RG (43.6 versus 30.8%, $p<0.001$) y TLP (9.6 versus 6.4 meses; HR=0.65; IC del 95%: 0.53-0.77; $p<0.001$). ⁽¹⁷⁾

Luego de la progresión considerar una de las opciones a continuación: lapatinib y capecitabina ó trastuzumab y capecitabina

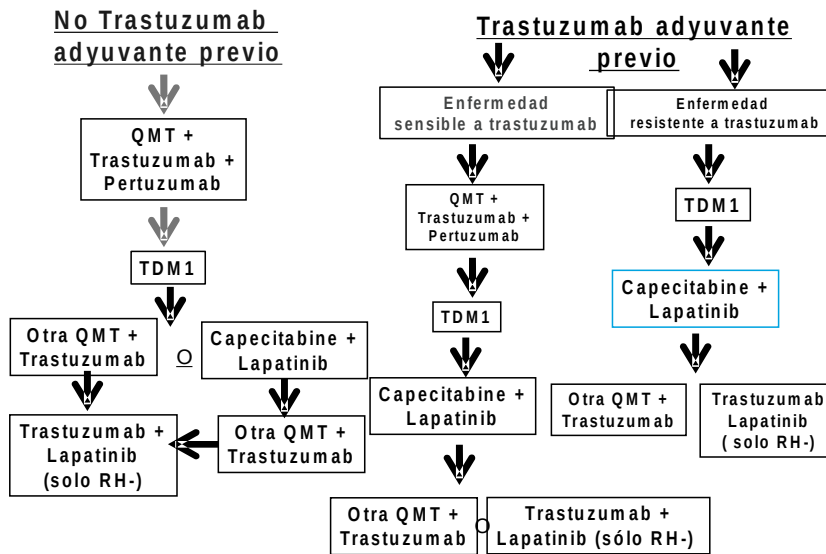
Otra opción a ser considerada es el bloqueo doble del HER-2 con trastuzumab y lapatinib en pacientes con progresión a antraciclinas, taxanos y trastuzumab. Un estudio fase III comparó lapatinib versus lapatinib en combinación con trastuzumab en pacientes extensamente pretratadas con esquemas conteniendo QMT y trastuzumab. Aunque la tasa de respuesta haya sido semejante entre los brazos (6.9 para lapatinib versus 10.3% para la combinación), se observó aumento significativo en la tasa de beneficio clínico (RC+RP+DS > 6 meses) del 12.4 a 24.7% ($p=0.01$), en el TMP (HR=0.73; IC del 95%: 0.57-0.93; $p=0.008$) y en la SG 9.5 a 14 mese, HR=0.74; IC del 95%: 0.57-0.97; $p=0.026$ a favor de la combinación⁽¹⁸⁾. Este esquema de tratamiento ha sido aprobado en la Argentina, para pacientes con receptores hormonales negativos.

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.

Gráfico 2 Secuencia terapéutica en el cáncer de mama metastásico HER2 +

Grafico 2: Secuencia terapéutica en el cáncer de mama metastásico HER2 +



3

1

- **Metástasis cerebrales**

Para pacientes que reciben tratamiento local (cirugía/radioterapia/radiocirugía) y 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

Tumores HER-2 negativos:

En las pacientes con enfermedad hormonorespondedora, sin crisis visceral y sin haber demostrado hormono-resistencia, se deben agotar las líneas de terapia hormonal.

Pacientes pre y posmenopáusicas con tratamiento previo o progresadas a terapia endócrina previa (inhibidor de aromatasa), el estudio PALOMA 3 ⁽¹⁹⁾ demostró un aumento en SLP con la combinación de palbociclib-fulvestrant vs fulvestrant-placebo. (HR0,46, 9,5 vs 4,6 meses, p<0,0001). Los eventos adversos más frecuentes en la rama palbociclib fueron la neutropenia (81%), leucopenia (50%) e infecciones (42%) y el principal evento adverso grado 3-4 fue la neutropenia (64%).

- Pacientes Posmenopáusicas: se utilizan inhibidores de la aromatasas: Anastrozol, Letrozol, Examestano; ó Fulvestrant.
- Everolimus, un inhibidor del m-TOR ha sido efectivo en combinación con exemestano, en mujeres postmenopáusicas que hayan demostrado resistencia ó refractariedad a la HT
- Pacientes Premenopáusicas: considerar castración + inhibidores de la aromatasas: Anastrozol, Letrozol, y Examestano; ó Fulvestrant

Si las pacientes tienen RE negativo o patrón visceral o presentan resistencia a la HT se utiliza la QMT

En relación a la selección de los medicamentos que se debe usar en la segunda línea ó 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.

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

Sin embargo, otros agentes pueden ser usados en este contexto, y la decisión debe ser individualizada: la capecitabina representa una excelente alternativa en aquellas que no aceptan la alopecia y luego de varias líneas de tratamiento hormonoterápico ó everolimus.

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

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 bisfosfonatos (en comparación con placebo), en combinación con Quimioterapia (QMT) y/u Hormonoterapia (HT), redujeron el dolor óseo (reducción del uso de analgésicos) y retrasaron 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 bisfosfonatos 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. ^(20,21)

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se liga al RANKL (receptor activator of nuclear factor-B ligand), un mediador importante en la actividad osteoclástica, aprobado en noviembre de 2010 por el FDA, para pacientes con metástasis óseas. La superioridad del denosumab fue demostrada en un estudio fase III que incluyó 2046 pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama, en el cual se observó un significativo retraso en el tiempo de aparición al primer evento esquelético cuando fue comparado con ácido zoledrónico (HR=0.82; IC del 95%: 0.71-0.95; p=0.01) ⁽²²⁾. 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 .

Bibliografía:

- 1- Puzstai L. Estrogen and HER-2 Receptor Discordance between Primary Breast Cancer and Metastasis. *The Oncologist* 2010; 15:1164-1168
- 2- [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](#)
- 3- [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*, Volume 14, Issue 6, Pages 461 - 471, May 2013](#)
- 4- 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
- 5- 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 TANDEM Study *J Clin Oncol* 27:5529, 2009.
- 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. (The ASCO Post, Jan 2017).
- 7- 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. 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S3-04. Presented December 8, 2016.

- 8- 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* 20:2812, 2002
- 9- Albain K. Gemcitabine Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Monotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer and Prior Anthracycline Treatment *J Clin Oncol* 26:3950, 2008
- 10- Miller K. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer *N Engl J Med* 2007; 357:2666-2676
- 11- Tripathy et al. at the 2017 SABCS .Monalessa 7 phase III clinical trial (abstract GS2-05)
- 12- Finn RS, et al. Palbociclib and Letrozol in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-1936.
- 13- Hortobagyi G. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer, *N Engl J Med*, 375:1738-1748, 2016.
- 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, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 388:2997-3005, 2017
- 15- Baselga J. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 366:520, 2011.
- 16- Miller K. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2666-2676.
- 17- 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
- 18- Verma S. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783-91
- 19- 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.

- 20- 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
- 21- 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
- 22- 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