

# Sistemsko zdravljenje razsejanega raka dojk

Doc. dr. Erika Matos, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

---

## Povzetek

Razsejani rak dojk je neozdravljiva bolezen. Kljub številnim novim spoznanjem in novim oblikam zdravljenja ima še vedno slabo prognozo. Preživetje bolnic z razsejanim rakom dojk se je v zadnjih letih le malo izboljšalo. Ob ustreznem zdravljenju pa nekatere bolnice dosežejo dolgotrajno remisijo bolezni in imajo dobro kakovost življenja. Uspešnost zdravljenja je večja pri tistih bolnicah, ki imajo možnost tarčnega zdravljenja, to so bolnice s hormonsko odvisnim in/ali HER2-pozitivnim rakom dojk. Izid zdravljenja večine bolnic z razsejanim, trojno negativnim rakom dojk je še vedno zelo slab. Iščejo se novi načini zdravljenja, raziskave so usmerjene predvsem v posamezni bolnici oziroma značilnostim njenega tumorja usmerjeno zdravljenje. Zavedanje, da je bolezen neozdravljiva, predstavlja za bolnice in njihove svojce težko psihično breme in stigma.

## Uvod

V nasprotju z zgodnjim rakom dojk (RD) je razsejani RD neozdravljiva bolezen. Srednje preživetje bolnic z razsejanim RD je kljub številnim novim spoznanjem in novim oblikam zdravljenja manj kot tri leta in se je v zadnjem desetletju le malo podaljšalo. Le približno ena četrtnina bolnic je živih pet let po postavitvi diagnoze, približno 5 % pa jih ima možnost dolgotrajnega preživetja. Bolnice, ki imajo že ob postavitvi diagnoze prisotne zasevke, imajo v primerjavi s tistimi, pri katerih do razsoja pride kasneje, nekoliko boljše preživetje. Po nekaterih podatkih je srednje preživetje teh bolnic okrog 5 let. Odstotek bolnic s primarno razsejanim RD je nižji v bolj razvitih deželah in višji v deželah v razvoju. V Sloveniji je po podatkih Registra raka Republike Slovenije v zadnjih desetih letih število stabilno, okrog 90 bolnic letno, kar predstavlja okrog 7 % vseh bolnic z novo odkritim invazivnim RD.

Bolnice z razsejanim RD imajo najboljši izid zdravljenja, če so obravnavane v ustanovi, kjer je možna multidisciplinarna obravnava. Glavni namen zdravljenja je upočasniti napredovanje bolezni, podaljšati čas do njenega napredovanja, zmanjšati simptome bolezni in izboljšati kakovost življenja. Zelo malo je zdravil, ki so dokazala izboljšanje preživetja bolnic z razsejanim RD. Zato se zdi toliko bolj pomembno, da z izbranim zdravljenjem bolnicam omogočimo čim boljše kakovost življenja. Ocena kakovosti življenja je zato eden od pomembnih ciljev vseh vidnejših kliničnih raziskav.

Zelo pomembna je odkrita komunikacija med zdravnikom in bolnico ter njenimi svojci. Bolnico je treba seznaniti z dejstvom, da je bolezen neozdravljiva. Ti pogovori so pogosto za bolnico, svojce in tudi za zdravnika psihično naporni. Mnogi zdravniki in zdravstveni delavci se zato temu izogibajo z izgovorom, da takšna dejstva za bolnico predstavlja preveliko psihično breme, kar je velika napaka.

### **Priporočila za zdravljenje razsejanega RD**

Bolnice z razsejanim RD potrebujejo od vsega začetka multidisciplinarno obravnavo, ki mora biti v skladu s smernicami in mora hkrati upoštevati tudi želje bolnice. Razsejan RD je heterogena skupina bolezni, ki imajo različen potek, prognozo in različne načine zdravljenja. Zdravljenje je praviloma bolj učinkovito, če je usmerjeno, to je, če deluje na določeno tarčo v/na tumorski celici. Glede na prisotnost tarče priporočila za zdravljenje lahko razdelimo v štiri skupine: zdravljenje luminalnega RD, zdravljenje trojno negativnega RD (TNRD), zdravljenje HER2-pozitivnega RD in zdravljenje BRCA-pozitivnega RD.

#### *Zdravljenje luminalnega RD (pozitivni hormonski receptorji in negativen HER2)*

Hormonsko zdravljenje (HZ) je najpomembnejša oblika zdravljenja razsejanega, hormonsko odvisnega RD. To velja tudi za bolnice z zasevki v visceralnih organih. Izjema so bolnice v »visceralni krizi«, to so bolnice z velikim bremenom bolezni v visceralnih organih, pri katerih je potreben hiter odgovor na zdravljenje. Za te bolnice ima prednost KT in po doseženem zmanjšanju obsega bolezni nadaljevanje zdravljenja s HZ. Hormonsko zdravljenje se nekoliko razlikuje glede na to, ali je bolnica predmenopavzna ali pomenopavzna.

V večino raziskav, v katerih so preučevali učinkovitost različnih oblik HZ pri bolnicah z razsejanim RD, so vključevali le pomenopavzne bolnice. Zato za

vse predmenopavzne bolnice svetujemo popolno zavoro delovanja jajčnikov in s tem vzpostavitev pomenopavznega statusa. Hormonsko aktivnost jajčnikov lahko zavremo z agonisti LH-RH (z zdravili povzročena menopavza ali supresija jajčnikov), ki jih mora za doseg zadostne zavore aktivnosti bolnica prejemati enkrat mesečno. V vsakodnevni klinični praksi večinoma postopamo tako, da bolnica prične z agonisti LH-RH, sočasno pa začnemo z dogovorom o kirurški odstranitvi jajčnikov. Zelo pomembno je, da dosežemo pomenopavzno stanje. Če bi ženski, ki ima še funkcionalno aktivne jajčnike, predpisali zaviralec aromataze v monoterapiji, bi s tem izzvali povečano tvorbo gonadotropinov, posledično povečano tvorbo estrogenov in s tem dosegli ravno obratno od namena HZ. Zato je za predmenopavzne bolnice zdravljenje z zaviralci aromataze v monoterapiji ne le neučinkovito, ampak celo škodljivo. Ostala priporočila glede zdravljenja predmenopavznih bolnic z razsejanim luminalnim RD sledijo priporočilom zdravljenja pomenopavznih bolnic.

Za zdravljenje prvega razsoja ali primarno razsejane bolezní so priporočene različne možnosti HZ: tamoksifen, zaviralci aromataze 3. generacije (nesteroidni: anastrozol, letrozol in steroidni: eksemestan) ali fulvestrant. Izbira je odvisna od tega, katero zdravilo je bilo predpisano v okviru dopolnilnega zdravljenja in kakšen je bil interval od uvedbe oziroma zaključka dopolnilnega zdravljenja do razsoja ter od spremljajočih bolezní. Predklinične raziskave so pokazale, da je v tumorskih celicah luminalnega RD pogosto prekomerno aktivna signalna pot, v katero so vključene od ciklina odvisne kinaze 4 in 6 (CDK4/6). To so enicimi, ki imajo pomembno vlogo pri nadzoru celičnega cikla. Po vezavi s ciklinom D sledi fosforilacija retinoblastomskega proteina, kar povzroči njegovo inaktivacijo in s tem je sproščen prehod celice iz mirujoče faze G<sub>1</sub> v fazo S, to je faza podvajanja DNK. Raziskave so pokazale, da je dodatek zaviralca CDK4/6 k zaviralcu aromataze za zdravljenje prvega razsoja ali primarno razsejanega RD pomembno podaljšal čas do napredovanja bolezní (PFS). Rezultati raziskav vseh treh ciklibov (palbociklib, ribociklib in abemaciclib), kot jih tudi na kratko poimenujemo, so bili zelo enotni. Dodatek cikliba k zaviralcu aromataze je PFS statistično pomembno podaljšal, za okrog 10 mesecev, ne glede na uporabljeni ciklib. V kombinaciji s fulvestrantom so bili ciklibi preučevani v drugi liniji zdravljenja razsejane bolezní, po napredovanju bolezní ob zdravljenju z zaviralcem aromataze. Dodatek cikliba je PFS podaljšal za 6 do 7 mesecev, kakovost življenja pa je bila primerljiva s kakovostjo, ki so jo imele bolnice, zdravljene samo s HZ. Ena izmed raziskav s ciklibi v prvem redu zdravljenja je pokazala tudi podaljšanje preživetje v

primerjavi s HZ samim, na rezultate ostalih še čakamo. Glede na te ugotovitve v vsakodnevni klinični praksi danes mnogim bolnicam predpišemo enega od ciklibov v kombinaciji z zaviralcem aromataze, če gre za prvi red zdravljenje razsejane bolezni, ali v kombinaciji s fulvestrantom, če gre za bolnico, pri kateri je bolezen že napredovala ob zdravljenju z zaviralcem aromataze in cikliba predhodno še ni prejela. Ali res vse bolnice z razsejanim hormonsko odvisnim RD potrebujejo dodatek cikliba in če ne, katere bolnice ga potrebujejo, na to vprašanje ne znamo odgovoriti, saj napovednih dejavnikov odgovora na zdravljenje s ciklibi ne poznamo. Pri predpisovanju smo nekoliko zadržani pri starejših bolnicah zaradi neželenih učinkov. Ti se med posamezni ciklibi nekoliko razlikujejo, glavni pa so nevtropenija, porast jetrnih encimov in driska (abemaciclib). Nadaljevanje zdravljenja s ciklibom po progresu se ne priporoča, saj za enkrat še ni podatkov, ki bi potrjevali učinkovitost.

Optimalen vrstni red zdravljenja za naslednje linije ostaja nedorečen. Velika težava hormonsko odvisnih RD je rezistenca na HZ. Ta je lahko primarna ali pa izhodiščno hormonsko odvisni RD postanejo kasneje hormonsko neodvisni (sekundarna rezistenca). Možna razlaga za ta pojav je aktivacija vzporednih signalnih poti, ki so neodvisne od aktivnosti estrogenskih receptorjev (ER). Ugotovili so, da je v celicah RD pogosto prekomerno aktivna signalna pot, v katero je vključena fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K). Najpogostejši razlog za prekomerno aktivnost je mutacija v genu *PIK3CA*, ki nosi zapis za podenoto  $\alpha$ . Prisotna naj bi bila pri približno 30 % bolnic s hormonsko odvisnim RD. Zato se je zdela zavora te signalne poti mamljiva terapevtska tarča. Rezultati nedavno objavljenih raziskav s selektivnim zaviralcem *PIK3CA*, alpelisibom v kombinaciji s fulvestrantom, so pokazali daljši PFS bolnic, ki so prejemale kombinirano zdravljenje, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale samo fulvestrant. Med neželenimi učinki je bila najpogostejša hiperglikemija in driska. Podatkov o vplivu dodatka apelisiba na podaljšanje OS še ni. Glede na te izsledke je verjetno zdravljenje izbora po napredovanju bolezni ob zdravljenju s kombinacijo zaviralca aromataze s ciklibom kombinacija fulvestranta in alpelisiba, če je v tumorju ali metastazi prisotna mutacija v genu *PIK3CA*. Zdravilo še ni na voljo v vsakodnevni klinični praksi, v kratkem pričakujemo možnost dostopa do zdravila v okviru sočutne uporabe. Druga že znana z rezistenco na HZ povezana signalna poti naj bi potekala preko mTOR. V takšnih celicah naj bi zaviralci mTOR obnovili občutljivost tumorskih celic za HZ. Kombinirano zdravljenje z everolimusom in zaviralcem aromataze (eksemestanom) je ena od možnih oblik zdravljenja bolnic s hormonsko odvisnim razsejanim RD po napredovanju bolezni ob nesteroid-

idnem zaviralcu aromataze. Ta kombinacija se prav tako omenja kot možna po napredovanju bolezni po zdravljenju s ciklibi. Vendar strokovnjaki opozarjajo na previdnost, saj je kombinacija pomembno bolj toksična, zlasti za starejše, poleg tega dodatek everolimusa prinese le izboljšanje PFS, ne tudi izboljšanja OS.

Zlasti za kasnejše linije zdravljenja, ko je pogosto splošno stanje zmogljivosti bolnic slabše, je smiselno zdravljenje z megestrol acetatom. Bolnice ga večinoma dobro prenašajo, povrne jim apetit in s tem posredno tudi boljše počutje. Praviloma je vsaka naslednja linija zdravljenja učinkovita krajši čas. Velja pravilo, da je hormonsko odvisne RD smiselno čim dalj časa zdraviti s HZ, bodisi samostojno ali v kombinaciji z zgoraj omenjenimi tarčnimi zdravili.

Izhodiščno hormonsko odvisne tumorske celice postopoma postajajo vse manj občutljive na HZ. Ko izčrpamo vse možnosti HZ, te bolnice zdravimo enako kot bolnice s TNRD, to je s kemoterapijo (KT), čeprav je odziv pogosto slab.

### *Zdravljenje TNRD*

Edina standardna možnost zdravljenja bolnic z razsejanim TNRD je zaenkrat zdravljenje s KT. Za prvo linijo je priporočeno zdravljenje z antraciklini. Če je bolnica antracikline že dobila v okviru dopolnilnega zdravljenja, so za naslednji red priporočeni taksani in ob nadaljnjih napredovanjih zaporedno eden od naštetih citostatikov: kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin, eribulin, liposomalni doksorubicin, kombinacija CMF in drugi. Optimalen vrstni red ni poznan in je odvisen od številnih dejavnikov, ki jih je treba upoštevati pri izbiri: stanje zmogljivosti bolnice, spremljajoče bolezni, odziv in prenašanje predhodnega zdravljenja, obseg maligne bolezni, značilnost maligne bolezni (prisotnost mutacije v genu *BRCA1/2*), dostopnost do zdravljenja v okviru kliničnih raziskav, dostopnost do zdravljenja glede na oddaljenost od bivališča ter želja bolnice (terapija per os, alopecija ...). Navedeni dejavniki so dinamični, zato je tudi izbira optimalnega zdravljenja dinamičen proces. Zdravljenje praviloma poteka do napredovanja bolezni oziroma do pojava neželenih učinkov, ki omejujejo nadaljnje zdravljenje.

Ko govorimo o TNRD, je treba poudariti, da je to heterogena skupina bolezni. Pri odločitvi o zdravljenju je glede na današnje poznavanje te podvrste RD pomembno, ali gre za bolezen, ki je povezana z mutacijo gena *BRCA*. Nekaj raziskav je pokazalo, da so ti raki morda bolj občutljivi na zdravljenje s KT na osnovi platine (npr. karboplatin, cisplatin).

Prva novost, ki se obeta na področju zdravljenja TNRD, je atezolizumab v kombinaciji z nab-paklitakselom za prvo linijo zdravljenja razsejane bolezni. Gre za kombinacijo citostatika iz skupine taksanov in zaviralca imunskih nadzornih točk, to je protitelesa, usmerjenega na ligand za programirano celično smrti 1 (PD-L1). PD-L1 ima, s svojim receptorjem, proteinom programirane celične smrti 1 (PD1), pomembno vlogo pri aktivnosti imunskega sistema. V normalnih okoliščinah signalna pot PD-L1 pomaga pri vzdrževanju imunskega ravnovesja. Tumorska celica pa se lahko preko prekomernega izražanja PD-L1 izogne imunskemu odgovoru. PD-L1 je izražen pri približno 40 % TNRD. Vežava atezolizumaba na PD-L1 »odklene« imunski sistem in omogoči nemoteno citotoksično delovanje celic T, ki prepoznajo tumorske celice kot tuje in jih uničijo. Rezultati raziskave kažejo, da je kombinacija atezolizumaba z nab-paklitakselom bolnicam s pozitivnimi tumorji PD-L1 pomembno podaljšala PFS, za kar 10 mesecev je bilo daljše tudi OS. Zdravilo je v fazi pridobivanja dovoljenj za uporabo v vsakodnevni klinični praksi. Pričakujemo, da bo pri nas na voljo v letu 2020. Za bolnice, ki so prejele že več linij KT, in za tiste v slabšem splošnem stanju zmogljivosti je primerna metronomična KT. To je neprekinjeno zdravljenje z nizkimi odmerki KT. Največ je podatkov o učinkovitosti kombinacije metotreksata in ciklofosfamida ter kapecitabina in ciklofosfamida. Raziskave potekajo tudi za druge citostatike in njihove kombinacije.

### *Zdravljenje HER2-pozitivnega RD*

Prihod zdravil anti-HER2 je močno spremenil naravni potek HER2-pozitivnega RD. Nekoč hitro napredujoča in agresivna bolezen je danes postala obvladljiva in mnoge bolnice z razsejanim HER2-pozitivnim RD danes živijo vrsto let, njihova kakovost življenja pa je dobra.

Trenutno standardno zdravljenje bolnic z razsejanim HER2-pozitivnim RD, ki predhodno še niso bile zdravljene z zdravili anti-HER2 (primarno razsejana bolezen ali prvi razsoj bolezni brez predhodnega zdravljenja anti-HER2), je kombinacija dveh zdravil anti-HER2 (pertuzumaba in trastuzumaba) in KT na osnovi taksanov (paklitaksel, doceteksel, nab-paklitaksel).

Za bolnice s t. i. trojno pozitivnim RD (pozitivni ER in progesteronski receptorji (PR) in pozitiven HER2) je za prvi red zdravljenja razsejane bolezni primerna kombinacija zdravila anti-HER2 in KT, po zaključenem zdravljenju s KT pa je smiselno nadaljevati s kombinacijo zdravila anti-HER2 in HT. Za

izbrane bolnice (starejše in asimptomatske bolnice z majhnim bremenom bolezni) je lahko ustrezna izbira tudi samo kombinacija zdravila anti-HER2 (trastuzumab z ali brez pertuzumaba ali lapatinib) in HZ (brez predhodne KT).

V naslednji liniji sistemskega zdravljenja je priporočen trastuzumab-emtanzin (ki je kombinacija citostatika in trastuzumaba<sup>9</sup>; citostatik se sprosti v tumorski celici, ki prekomerno izraža HER2).

Podatkov o optimalnem zdravljenju v nadaljnjih redih je malo. Priporočeno je nadaljevanje zdravljenja z zdravili anti-HER2 v kombinaciji z različnimi citostatiki: taksani (če niso bili predpisani že predhodno), navelbinom, kapecitabinom, cisplatinom. Ena od možnosti je tudi kombinacija samo dveh zdravil anti-HER2 brez KT (trastuzumab in lapatinib), ki je pri predhodno obsežno zdravljenih bolnicah celo izboljšala OS.

Čas trajanja zdravljenja z zdravili anti-HER2 ni dorečen. Priporočeno je zdravljenje do napredovanja bolezni, nato menjava KT oz. HT in nadaljevanje z enakim ali drugim zdravilom anti-HER2. Za bolnice, pri katerih je dosežena popolna remisija bolezni in ta traja več let, nekateri menijo, da je ena od možnosti tudi prekinitve zdravljenja, vendar le ob predpogoju, da je zdravljenje anti-HER2 možno ponovno uvesti ob ponovitvi bolezni. Pred tako odločitvijo je potreben izčrpen pogovor z bolnico, ki jo je treba seznaniti s pomanjkljivimi dokazi o varnosti takšnega ukrepa.

### **Zdravljenje BRCA-pozitivnega RD (dokazana zarodna mutacija v genu *BRCA1* ali *BRCA2*)**

Dokazana mutacija v genu *BRCA1/2* bolnicam prinaša večje tveganje za pojav novega RD ali raka jajčnikov. Glavna vloga proteina, ki ga kodirata, je popravi- lo dvo-verižnih prelomov DNK. Zarodna mutacija v genu *BRCA1/2* se pojavlja pri približno 5 % bolnic. Odstotek je višji pri mlajših bolnicah, pri bolnicah s TNRD (po nekaterih ocenah 16 %), v nižjem odstotku se pojavlja tudi pri luminalnem raku (po nekaterih ocenah pri 6 %). Sistemsko zdravljenje bolnic, nosilk mutiranega gena, se do sedaj ni razlikovalo od zdravljenja ostale populacije bolnic z RD. Raziskave, opravljene v zadnjih letih, pa so pokazale, da je za bolnice z zarodno mutacijo v genu *BRCA1/2* učinkovito zdravljenje z zaviralci PARP (angl. poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase). Z njimi zavremo dodaten popravljalni sistem, ki ga ima celica za popravilo prelomov. Ob že

okrnjeni zmožnosti celice z mutiranim genom *BRCA* za popravilo prelomov v njenem dednem zapisu se ti v njej kopičijo, kar vodi v propad celice. V raziskavi OlympiAD so imele bolnice, ki so prejemale olaparib, pomembno daljši čas do napredovanja bolezni, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale KT (kapecitabin, vinorelbin ali eribulin). Razlike v OS ni bilo, imele pa so bolnice, ki so prejemale olaparib, boljšo kakovost življenja. Olaparib je na Onkološkem inštitutu Ljubljana bolnicam z razsejanim RD in dokazano zarodno mutacijo v genu *BRCA1/2* na voljo v okviru sočutne uporabe. Poleg olapariba je svojo učinkovitost v kliničnih raziskavah že dokazal tudi talazoparib. Zdravilo je v postopku pridobivanja soglasij za uporabo v redni klinični praksi. Kakšna je učinkovitost zaviralcev PARP v primerjavi z derivati platine pri tej podskupini bolnic z razsejanim RD, odgovora na to vprašanje še ni.

## **Dodatne dileme pri bolnicah z razsejanim RD**

### *Zasevki v možganih, centralnem živčnem sistemu (CŽS)*

Zasevki v CŽS se razvijejo pri 15–30 % bolnic z razsejanim rakom dojke, pogostejše so pri trojno negativnem in HER2-pozitivnem RD. Če ima bolnica solitaren zasevek ali oligometastatsko bolezen v CŽS, je smiselno lokalno zdravljenje: klasična operativna odstranitev zasevka ali stereotaktično obsevanje, čemur sledi obsevanje cele glave. Za bolnice s HER2-pozitivnim RD velja, da se sistemsko zdravljenje ne spreminja, če napredovanja bolezni drugje, to je zunaj CŽS, nismo potrdili. Če je CŽS prvo mesto razsoja, pa je potrebna uvedba zdravil anti-HER2 ob predhodnem/sočasnem lokalnem zdravljenju. Takšen pristop je pokazal izboljšanje OS.

### *Uporaba bisfosfonatov ali denosumaba (»bone modifying agents«)*

Pri bolnicah z obsežnimi skeletnimi zasevki je poleg specifičnega onkološkega zdravljenja svetovana uporaba zdravil, ki vplivajo na kostno premeno (bisfosfonati ali denosumab). Če ni kontraindikacij, je dodatno priporočen tudi vitamin D in kalcij. Infuzije zolendronske kisline na tri mesece se niso pokazale za slabše v primerjavi z mesečnimi. Denosumab enkrat mesečno naj bi bil nekoliko bolj učinkovit in zaradi podkožnega vnosa lažje prenosljiv. Optimalen čas trajanja zdravljenja zaenkrat ni znan, vendar daljše trajanje pomeni več zapletov (eden najtežjih je osteonekroza čeljusti).



## Zaključek

Razsejani RD je neozdravljiva bolezen, vendar ob ustreznem zdravljenju nekatere bolnice lahko dosežejo dolgotrajno remisijo bolezni. Uspešnost zdravljenja je večja pri tistih bolnicah, ki imajo možnost tarčnega zdravljenja, to so bolnice s hormonsko odvisnim in/ali HER2- pozitivnim RD. Razvoj novih zdravil je usmerjen predvsem v posamezni bolnici oziroma značilnostim njegovega tumorja usmerjeno zdravljenje. Kljub številnim možnostim zdravljenja zavedanje, da je bolezen neozdravljiva, za bolnice in njihove svojce predstavlja težko psihično breme in stigmo.

## Priporočena literatura

1. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29:1634-1657.
2. Montagna E, Cancellato G, Dellapasqua S, Munzone E, Colleoni M. Metronomic therapy and breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014; 40:942-50.
3. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek S, Masuda N et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:523-533.
4. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2108-2121.
5. Murphy CG. The Role of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20:52.
6. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929-1940.