

Lignes directrices Centre des maladies du sein CHU de Québec

Cancer du sein métastatique récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2 négatif (Her2-).

Les médecins du Centre des maladies du sein du CHU de Québec - Université Laval se sont réunis pour définir les options d'investigation et de traitement issues des standards éprouvés dans la littérature. Le document qui en découle est une aide guidant notre pratique.

Cependant, le jugement est toujours de mise selon les conditions médicales particulières, l'opinion de la patiente et l'évolution des thérapies dans la littérature. En effet, dans un contexte de cancer métastatique et de traitement palliatif, il est important de discuter des objectifs de soins de chaque patiente. Bien que plusieurs thérapies existent, il convient d'évaluer individuellement si une nouvelle ligne de traitement est souhaitée et appropriée selon le statut de performance, les comorbidités et la réponse aux traitements antérieurs. D'ailleurs, pour les patientes plus frêles, il est intéressant d'impliquer l'oncogériatrie pour nous aiguiller sur la trajectoire de soins la plus appropriée et l'optimisation des comorbidités.

Également, la gestion des symptômes liés au cancer n'est pas abordée ici, mais il est primordial de les soulager le mieux possible et d'impliquer l'équipe des soins palliatifs au besoin pour optimiser le confort des patientes.

Il est à noter que le guide est rédigé au féminin mais la prise en charge des hommes avec cancer du sein métastatique est similaire. Si un inhibiteur de l'aromatase (IA) est utilisé, un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) doit aussi être ajouté.

Ce guide de pratique cible les thérapies systémiques recommandées en cancer du sein métastatique récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif.

La participation à un essai clinique est encouragée lorsque la patiente y est éligible.

DÉFINITIONS [1]

Crise viscérale : dysfonction sévère d'organe (symptômes, biochimique, progression rapide à l'imagerie ou clinique).

Naïf à l'hormonothérapie : n'a jamais reçu d'hormonothérapie.

Résistance primaire à l'hormonothérapie : rechute pendant les premières 2 années d'hormonothérapie en adjuvant ou progression pendant les 6 premiers mois en métastatique 1^e ligne.

Résistance secondaire (acquise) à l'hormonothérapie : toutes les autres situations, par exemple :

- Rechute après 2 ans d'adjuvant
- Progression après 6 mois de 1^e ligne
- Progression en 2^e ligne
- ESR1 muté

Insensibilité à l'hormonothérapie : progression en moins de 2 mois d'hormonothérapie de ligne avancée et aucune autre option hormonale susceptible d'apporter un bénéfice clinique.

N.B. : définitions sans égard aux autres traitements comme inhibiteur du CDK4-6 (iCDK4-6), inhibiteur du PIK3CA (iPIK3CA), etc.

Maladie oligométastatique : faible volume de maladie métastatique (faible nombre-volume des métastases solides, jusqu'à 5, pas nécessairement dans le même organe). **Ce sujet n'est pas abordé ici mais l'approche doit être discutée au cas par cas.**

Biopsie [1]

- Une biopsie d'une lésion métastatique est suggérée, si accessible, pour confirmer le diagnostic de maladie métastatique et refaire les récepteurs hormonaux et le HER2 et, au besoin, certains biomarqueurs.

Chirurgie du primaire [1]

- En cas de cancer du sein métastatique de novo, la chirurgie du primaire n'a pas été associée à une prolongation de la survie. Elle peut être considérée dans des cas sélectionnée, après discussion en équipe. Exemples de situation :
 - o Primaire symptomatique
 - o Progression du primaire lorsque la maladie à distance est contrôlée
 - o « *No evidence of disease* » (NED) à l'exception de la tumeur primaire.

Traitement systémique

Il est à noter que l'approbation et l'accès aux médicaments évoluent dans le temps. La liste des médicaments et l'approbation des critères de la RAMQ en cancer du sein sont mis à jour sur le site : <https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/algorithmes-d-investigation-de-traitement-et-de-suivi-du-cancer-du-sein>

1^e ligne de traitement [1, 2]

Il est à noter que nous utilisons les termes anglais OS pour « overall survival » (survie globale) et PFS pour « progression-free survival » (survie sans progression) car ce sont les termes couramment utilisés en oncologie.

Préménopausée (ou périménopause):

Suppression ovarienne (agoniste LHRH) + hormonothérapie + iCDK4-6

- Si pré- ou périménopause : ribociclib + IA + gosereline a démontré bénéfice OS et PFS [3].

NB : Malgré que 26% des patientes dans MONALEESA-7 aient reçu comme traitement endocrinien du tamoxifène, il n'est pas recommandé en raison du nombre plus important de patientes avec prolongation de l'intervalle QTcF dans ce groupe (une prolongation du QTcF de plus de 60 ms a été observée chez 16% des patientes recevant le tamoxifène contre 7% des patientes recevant un IA) [4].

Ménopausée :

- 1^{er} choix : ribociclib + IA non stéroïdien (letrozole ou anastrozole) est la seule combinaison ayant démontré bénéfice d'OS [5, 6].
- Palbociclib + letrozole (ou anastrozole) peut aussi être utilisé car les données de PFS sont très bonnes [7].
- Abemaciclib + letrozole ou anastrozole aussi possible vu que la PFS est très bonne et qu'il y a une tendance pour un meilleur OS [8], mais pas approuvé au Québec.
- Le choix doit donc se faire en considérant les différents profils de toxicités, mais le ribociclib est à présent supérieur en termes d'efficacité selon les données disponibles.

1^e ligne hormonorésistant et iCDK4-6 non reçu en maladie métastatique:

- Si le PI3K est non-muté, fulvestrant + ribociclib [9] est l'option de choix (bénéfice OS aussi pour fulvestrant + abemaciclib mais pas approuvé au Québec) [10, 11].
- Si Pi3K muté dans le tissu ou ctDNA : Inavolisib + palbociclib + fulvestrant [12]
 - o Indication : récidive pendant ou dans les 12 mois suivant la fin du traitement endocrinien adjuvant.

Nouveautés

Deux études randomisées récentes vont possiblement changer la pratique.

INAVO-120 : Palbociclib + fulvestrant + inavolisib contre palbociclib + fulvestrant + placebo.

Retenons :

- Patientes qui ont eu une récurrence pendant ou dans les 12 mois suivant la fin du traitement endocrinien.
- Mutation PI3KCA (testée sur le tissu ou ctDNA)
- Patientes exclues si glycémie à jeun > 7 ou HbA1c >6.0%, diabète de type 2 sous traitement systémique ou diabète type 1.

L'étude a montré une augmentation de la PFS de 15.0 contre 7.3 mois (SS). Toxicité de grade 5 (décès : 3.7 vs. 1.2% - non relié au traitement selon les investigateurs).

SERENA-6 : iCDK4-6 + IA vs iCDK4-6 + camizestrant si une mutation ESR1 apparaît au suivi et maladie stable

Retenons :

- Patientes en 1^{ère} ligne sous un IA + iCDK4-6 x au moins 6 mois et pas de progression.
- Suivi aux 2-3 mois avec recherche de mutation ESR1 (ctDNA avec la technologie Guardant360® CDx). Si mutation détectée (16.8% des patientes) et que pas de progression, patientes randomisées à poursuite du même traitement ou changer l'IA pour le camizestrant.

Une analyse intérimaire avec un suivi médian de 12.6 mois a montré une augmentation de la PFS dans le groupe camizestrant (16.0 contre 9.2 mois) avec un bénéfice de la qualité de vie.

Cas sélectionnés :

Pour certaines patientes plus frêles, avec un faible volume de maladie métastatique, un long intervalle entre le primaire et la récurrence ou récurrentes à un traitement avec l'iCDK4-6, on peut envisager une monothérapie d'hormonothérapie avec un IA en 1^{ère} ligne basé sur l'étude SONIA [13, 14]. Cette étude clinique randomisée a démontré une non-infériorité de l'inhibiteur de l'aromatase seul en première ligne (en utilisant fulvestrant + iCDK4-6 à la progression) contre la combinaison l'IA + l'iCDK4-6 en 1^{ère} ligne et fulvestrant à la progression. Cependant 91% des patientes avaient reçu le palbociclib comme iCDK4-6 à l'époque [13, 14].

Tableau 1 : Résumé des paramètres d'efficacité des différentes combinaisons d'hormonothérapie et de iCDK4-6

	mPFS (mois)	mOS (mois)	Réponse	QOL
1^{ÈRE} LIGNE				

Palbociclib + letrozole PALOMA2 [7, 15, 16]	27.6 vs 14.5 (SS)	53.9 vs 51.2 (NSS)	ORR 42.1% contre 34.7% Bénéfice clinique 84.9% contre 70.3%	Similaire
Ribociclib + letrozole MONALEESA-2 [5, 6, 17]	25.3 vs 16.0 (SS)	63.9 vs 51.4 (SS)	ORR 40.7% contre 27.5% Bénéfice clinique 79.6% contre 72.8%	Similaire, mais Ribociclib favorable pour amélioration douleur
Abemaciclib + IANS MONARCH-3 [8, 18, 19]	28.2 vs 14.8 (SS)	63.7 vs 48.8 (NSS)	ORR 48.2% contre 34.5% Bénéfice clinique 59.2% contre 43.8%	Similaire mais placebo favorable pour sx liés aux diarrhées
Ribociclib + tamoxifène ou IANS + gosereline vs placebo + tamoxifène ou IANS + gosereline (NB 26% des patientes ont reçu tamoxifène) MONALEESA-7 [4, 20]	23.8 vs 13.0 (SS)	58.7 vs 48.0 HR 0.76 (0.61- 0.96)(SS)	ORR 41% contre 30% Bénéfice clinique 79% contre 70%	Temps ad détérioration de la qualité de vie en faveur ribociclib
Fulvestrant + palbociclib + inavolisib vs fulvestrant + palbociclib + placebo INAVO-120 [12]	15.0 vs 7.3 m. (SS)	Non atteinte vs 31.1 m (p = NSS) Toxicité grade 5 = 3.7% vs 1.2% (aucun décès relié au traitement selon l'investigateur)	58.4% contre 25.0% ORR Durée médiane réponse 18.4 contre 9.6 mois	Temps de détérioration de la douleur (BPI-SF) : 30.9 m. vs 18.1 m. HR 0.74 (0.48- 1.13). Pas d'impact sur la Qualité de

				vie globale, « physical functioning » et « role functioning » (EORTC QLQ-C30)
iCDK4-6 + IA vs iCDK4-6 + camizestrant si mutation ESR1 apparait au suivi et maladie stable SERENA 6 [21]	16.0 vs. 9.2 m. (SS)	Données immatures	ORR 11% contre. 3% (SS) CBR à 24 sem. 72.0% contre. 51.3%	Temps à la détérioration de la QOL globale 21.0 m. vs 6.4 m. (SS)
1IERE LIGNE SI HORMONORESISTANT OU 2IEME LIGNE SI ICDK4-6 PAS REÇU EN 1IERE LIGNE				
Palbociclib + fulvestrant vs fulvestrant PALOMA-3 [22-24]	9.5 vs. 4.6 m. (SS)	34.9 vs. 28.0 (NSS)	ORR 10.4% contre 6.3% (NSS) CBR 34.0% contre 19.0% SS	Temps de détérioration de la QOL globale + long avec le palbociclib (SS)
Ribociclib + fulvestrant vs. fulvestrant (NB inclut aussi 1 ^e ligne de novo ou récidive plus de 12 mois après tx endocrinien adjuvant) MONALEESA-3 [25-27]	20.5 vs. 12.8 m (SS)	Non atteinte vs. 40.0 m. (SS)	ORR 32.4% contre 21.5% (SS)	Pas de différence.
Abemaciclib + fulvestrant vs. fulvestrant Monarch-2 [10, 28, 29]	16.4 vs. 9.3 m. (SS)	46.7 vs. 37.3 (SS)	ORR 48.1% contre 21.3%	Temps de détérioration de la douleur et temps de détérioration de la QOL soutenue plus

				long dans le bras abemaciclib.
--	--	--	--	--------------------------------

IANS : inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, mPFS : survie sans progression médiane, mOS : survie globale médiane, QOL = qualité de vie, ORR = réponse globale, Bénéfice clinique : ORR ou maladie stable pour 24 semaines et plus

2^e ligne (ou 1^{ère} ligne si récurrence pendant la thérapie endocrinienne adjuvante)

Selon l'intention de traitement en 2^{ème} ligne (patiente doit être une candidate pour le traitement ciblé testé), une recherche de biomarqueurs ciblée peut être effectuée pour PI3K, PTEN, AKT, et ESR1 (si accès). La recherche de mutation BRCA peut être effectuée dans certaines circonstances pour les patientes avec critères (ex. cancer du sein en jeune âge) mais aussi si la patiente pourrait être éligible à un inhibiteur PARP. À savoir :

- Mutation Pi3K ne change pas habituellement dans le temps donc peut être effectuée sur le spécimen métastatique ou sur la tumeur primaire selon le cas. Cependant, il devrait tout de même être testé sur le spécimen le plus récent si possible.
- NTRK : dans carcinome sécrétoire du sein, > 80% ont une fusion du gène NTRK, le plus souvent ETV6-NTRK3. Cancer très rare mais si une patiente a ce sous-type, considérer la possibilité de tester lorsque les lignes standard de traitement sont épuisées et si on a accès au larotrectinib [30].

Si recherche de mutation négative ciblée négative:

- Si la patiente n'a pas eu de iCDK4-6 en 1^{ère} ligne : fulvestrant combiné avec ribociclib [9]. Si contre-indication au ribociclib, la combinaison avec palbociclib [11] est une option.
- Everolimus + exemestane [31-33] à privilégier pour une deuxième ligne standard.
- Fulvestrant seul est aussi une option avec un profil d'effets secondaires plus favorable [34] *mais en général non disponible si n'a pas reçu de tamoxifène et exemestane* (patiente d'exception).
- Tamoxifène seul pour patientes pour frêles [35]

NB : si la patiente est préménopausée, toujours garder la gosereline à bord.

Si ESR1 muté :

- Pour le moment ne change pas la pratique
- SERDs oraux (elacestrant et imlunestrant) à venir éventuellement [36, 37].

Si PI3K/PTEN/AKT muté :

- Capivasertib + fulvestrant [38]

- Indication : récurrence pendant un IA +/- iCDK4-6 en métastatique ou adjuvant ou dans les 12 mois suivant la fin du traitement adjuvant. ECOG 0-1.
- Mutation sur le tissu: PIK3CA, AKT1 et PTEN (dans l'étude, utilisait FoundationOneCDx)
- Alpelisib + fulvestrant [39, 40]
 - Indication : progression après iCDK4-6 et IA. ECOG 0-2. (NB : non remboursé par RAMQ-patient d'exception)
 - N.B. : excluait diabétiques de type 1, diabétiques de type 2 mal contrôlé (glycémie à jeun > 7.7, HbA1c > 6,4%)

Si BRCA germlinal muté (N.B. : test disponible même si pas d'histoire familiale, si on envisageait un traitement avec olaparib):

- Olaparib en 2^e ligne ou plus [41].
 - Indication : Avoir reçu anthracycline et taxane en néoadjuvant, adjuvant ou métastatique, pas plus de 2 lignes de chimiothérapie en métastatique. Au moins une ligne de thérapie endocrinienne et progression durant le traitement (adjuvant ou métastatique). Mutation BRCA germline+.
 - Patient d'exception à la RAMQ.

Tableau 2 : Résumé des paramètres d'efficacité des différentes combinaisons de traitements de 2^e ligne ou 1^{ère} ligne résistant à l'hormonothérapie

		mPFS (mois)	mOS (mois)	ORR	QOL
Exemestane + everolimus vs exemestane + placebo	+	6.9 contre 2.8 HR 0.43 SS (local) (10.6 contre 4.1 HR 0.36 p = SS) central)	31.0 contre 26.6 NS	12.6% contre 1.7% SS	Temps ad détérioration QOL 8.3 contre 5.8 mois SS en faveur de l'Everolimus
BOLERO-2 [31-33]					
Fulvestrant + alpelisib vs fulvestrant + placebo	+	11.0 contre 5.7 SS (groupe pi3K muté)	39.3 contre 31.4 (groupe pi3K muté)	35.7 contre 16.2 SS	QOL globale semblable mais pire pour échelle sociale, diarrhée, NoVo, baisse appétit et fatigue dans groupe alpelisib
SOLAR-1 [39, 40]					

<p>Fulvestrant + capivasertib vs fulvestrant + placebo</p> <p>CAPItello-291 [38]</p>	<p>7.3 contre 3.1 SS (groupe AKT altéré)</p>	<p>À 18 mois, 73.2% contre 62.9 % HR 0.69 (0.45-1.05) groupe AKT altéré</p>	<p>22.9% contre 12.2% (28.8% contre 9.7% groupe AKT altéré)</p> <p>SD pour > 8 sem 52.7% contre 43.1%</p>	<p>Temps médian détérioration QOL 24.9 contre 12.0 mois</p>
<p>Olaparib vs chimiothérapie (capecitabine, eribuline ou vinorelbine)</p> <p>OlympiAD [41]</p>	<p>7.0 contre 4.2 HR 0.58 SS</p>	<p>Pas de différence (8.2% des patients ont reçu un iPARP ensuite)</p>	<p>59.9 contre 28.8%</p>	<p>Temps ad détério QOL non atteint contre 15.3 mois (HR 0.44) SS</p>

Lignes avancées/hormonorésistance

Si HER2 faible (low):

- Trastuzumab deruxtecan (TDXD) en 2e ligne ou plus-Destiny Breast-04 [42]
 - o Souvent on l'utilise après avoir épuisé les lignes d'hormonothérapie +/- une ou deux lignes de chimiothérapie.
 - o Indication minimale : Avoir reçu chimiothérapie pour cancer métastatique ou récidive dans les 6 mois de la chimiothérapie adjuvante. Avoir reçu au moins une ligne de traitement endocrinien.
 - o N.B. : l'étude Destiny Breast 06 [43] a utilisé le TDXD en 1ere ligne de chimiothérapie métastatique (patientes devaient avoir reçu au moins une ligne de traitement anti-hormonal). Les patientes devaient être Her2low ou « ultra-low ». Non-disponible actuellement pour cette indication.

Si au moins 2 lignes de chimio et hormonorésistant :

- Sacituzumab govitecan (SG) – TROPicS-02 [44]
 - o Indication : Avoir reçu au moins un traitement endocrinien incluant un iCDK4 et une taxane (adjuvant ou métastatique), 2 à 4 lignes de chimiothérapie.
 - o Selon INESS accessible même si a reçu TDXD.

Séquence ADC : Étude rétrospective [45] : 71 patientes avec récepteurs hormonaux +. Elles avaient reçu TDXD en 1^{er}. Celles qui ont reçu SG ont montré une PFS médiane de 2.3 mois.

Pour les lignes de chimio :

- Monochimiothérapie séquentielle préférée par rapport à combinaison de chimiothérapies (sauf en cas de progression clinique rapide/métastases viscérales menaçant la vie ou si besoin de contrôle rapide de la maladie).
- Les anthracyclines et taxanes sont les agents de choix. La taxane peut être réutilisée en maladie métastatique si déjà utilisé en adjuvant/néoadjuvant, particulièrement s'il y a eu une année entre la fin des traitements et la récurrence métastatique. D'autres options telles que la capécitabine et la vinorelbine peuvent être utilisées, particulièrement si la patiente souhaite éviter la perte de cheveux. Également, l'eribuline a démontré un bénéfice d'OS par rapport aux autres chimiothérapies de ligne avancée et peut être considérée, souvent en 3^e ligne et plus [46].
- D'autres possibilités sont : gemcitabine, dérivés du platinoïde, et la doxorubicine liposomale. La décision est à individualiser selon le profil de toxicité, expositions antérieures et préférences du patient.

Tableau 3 : Résumé des paramètres d'efficacité des différents ADC de ligne avancée

	mPFS	mOS	ORR	QOL
TDXD vs chimio de choix de l'investigateur Destiny-Breast04 [47, 48]	RH+ : 10.1 contre 5.4 m (HR 0.51) SS	RH+ : 23.9 contre 17.5 m. HR 0.64 SS	RH+ ORR 52.6% contre 16.3% Durée médiane de la réponse 10.7 contre. 6.8 m. CBR 71.2% contre 34.3%	Temps à a détérioration de la qualité de vie globale 11.4 contre 7.5 m HR 0.69 (0.52- 0.92). Dans les sous-échelle, TDXD favorisé sauf pour nausées- vomissements.
SG vs chimio de ligne avancée au choix de l'investigateur (eribuline, vinorelbine,	Groupe qui avait eu iCDK4-6 en 1ere ligne : 4.6 contre 3.1 m. HR 0.64 (0.43-0.94)	14.4 contre 11.2m HR 0.79 SS	ORR 21% contre 14% SS CBR 34% contre. 22%	Temps à a détérioration de la qualité de vie globale 4.3 contre. 3.0 m. HR 0.75 NS

capecitabine ou gemcitabine)				
TROPiCS-02 [44]				

CBR = CR + PR + SD pour au moins 6 mois

N.B. : Maladie viscérale

1^e ligne standard peut être utilisée car il y avait présence de maladie viscérale chez environ 50% des patients dans les études et elles ont bien fait quand même [2]. D'ailleurs, une étude a spécifiquement étudié la comparaison de ribociclib + IA versus chimio en 1^e ligne chez des patientes avec maladie très agressive/progression rapide/atteinte organique importante (chimio indiquée selon jugement du médecin) et les résultats sont en faveur de la thérapie endocrinienne sur la chimiothérapie autant sur l'efficacité que les toxicités [49].

Cependant il demeure parfois des situations où on a besoin d'une action rapide et incisive (ex : progression fulminante ou dysfonction organique = crise viscérale). Dans ces situations, on peut débiter par la chimiothérapie et lorsqu'on a atteint une réponse satisfaisante, on peut considérer un relai au traitement hormonal si patiente hormonosensible.

Références

1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024;76:103756.
2. Jerzak KJ, Bouganim N, Brezden-Masley C, Edwards S, Gelmon K, Henning J-W, et al. HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Treatment in the First-Line Setting: Expert Review. *Current Oncology*. 2023;30(6):5425-47.
3. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):307-16.
4. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(7):904-15.
5. Hortobagyi Gabriel N, Stemmer Salomon M, Burris Howard A, Yap Y-S, Sonke Gabe S, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(10):942-50.
6. Hortobagyi Gabriel N, Stemmer Salomon M, Burris Howard A, Yap Y-S, Sonke Gabe S, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(18):1738-48.
7. Finn Richard S, Martin M, Rugo Hope S, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20):1925-36.
8. Goetz MP, Toi M, Huober J, Sohn J, Trédan O, Park IH, et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2-; advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. *Annals of Oncology*. 2024;35(8):718-27.
9. Slamon Dennis J, Neven P, Chia S, Fasching Peter A, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(6):514-24.
10. 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;35(25):2875-84.
11. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(20):1926-36.
12. Turner NC, Im S-A, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K, et al. INAVO120: Phase III trial final overall survival (OS) analysis of first-line inavolisib (INAVO)/placebo (PBO) + palbociclib (PALBO) + fulvestrant (FULV) in patients (pts) with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–), endocrine-resistant advanced breast cancer (aBC). *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16_suppl):1003-.
13. Sonke GS, Van Ommen - Nijhof A, Wortelboer N, van der Noort V, Swinkels ACP, Blommestein HM, et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6)

inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(17_suppl):LBA1000-LBA.

14. Sonke GS, van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N, van der Noort V, Swinkels ACP, Blommestein HM, et al. Early versus deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer. *Nature*. 2024;636(8042):474-80.

15. Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, Harbeck N, Im S-A, Gelmon KA, et al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(9):994-1000.

16. Harbeck N, Dieras V, Gelmon KA, Finn RS, Martin M, Neven P, et al. Effect of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: extended follow-up of the PALOMA-2 trial. *ESMO Open*. 2025;10(4).

17. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;170(3):535-45.

18. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(32):3638-46.

19. Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, Park IH, Huober J, Toi M, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an Aromatase Inhibitor as Initial Therapy in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist*. 2020;25(9):e1346-e54.

20. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2022;28(5):851-9.

21. Bidard FC, Mayer EL, Park YH, Janni W, Ma C, Cristofanilli M, et al. First-Line Camizestrant for Emerging ESR1-Mutated Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2025;393(6):569-80.

22. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-36.

23. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19.

24. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1047-54.

25. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-72.

26. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-24.
27. Fasching PA, Beck JT, Chan A, De Laurentiis M, Esteva FJ, Jerusalem G, et al. Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: Health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study. *Breast.* 2020;54:148-54.
28. Kaufman PA, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke EM, Andre V, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. *Oncologist.* 2020;25(2):e243-e51.
29. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116-24.
30. Bebb DG, Banerji S, Blais N, Desmeules P, Gill S, Grin A, et al. Canadian Consensus for Biomarker Testing and Treatment of TRK Fusion Cancer in Adults. *Current oncology (Toronto, Ont).* 2021;28(1):523-48.
31. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris Howard A, Rugo Hope S, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 366(6):520-9.
32. Burris HA, 3rd, Lebrun F, Rugo HS, Beck JT, Piccart M, Neven P, et al. Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial. *Cancer.* 2013;119(10):1908-15.
33. 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;25(12):2357-62.
34. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(30):4594-600.
35. Thürlimann B, Robertson JFR, Nabholz JM, Buzdar A, Bonnetterre J. Efficacy of tamoxifen following anastrozole (‘Arimidex’) compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *European Journal of Cancer.* 2003;39(16):2310-7.
36. Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(28):3246-56.
37. Jhaveri Komal L, Neven P, Casalnuovo Monica L, Kim S-B, Tokunaga E, Aftimos P, et al. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2025;392(12):1189-202.

38. Turner Nicholas C, Oliveira M, Howell Sacha J, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno Henry L, et al. Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(22):2058-70.
39. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo Hope S, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(20):1929-40.
40. Ciruelos EM, Rugo HS, Mayer IA, Levy C, Forget F, Delgado Mingorance JI, et al. Patient-Reported Outcomes in Patients With PIK3CA-Mutated Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer From SOLAR-1. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):2005-15.
41. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek Susan M, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2018;377(6):523-33.
42. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20.
43. Bardia A, Hu X, Dent R, Yonemori K, Barrios Carlos H, O’Shaughnessy Joyce A, et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(22):2110-22.
44. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;402(10411):1423-33.
45. Poumeaud F, Morisseau M, Cabel L, Goncalves A, Rivier C, Tredan O, et al. Efficacy of administration sequence: Sacituzumab Govitecan and Trastuzumab Deruxtecan in HER2-low metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2024;131(4):702-8.
46. 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. *The Lancet*. 2011;377(9769):914-23.
47. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(1):9-20.
48. Ueno NT, Cottone F, Dunton K, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, et al. Patient-reported outcomes from DESTINY-Breast04: trastuzumab deruxtecan versus physician's choice of chemotherapy in patients with HER2-low mBC. *Oncologist*. 2025;30(5).
49. Lu Y-S, Mahidin EIBM, Azim H, Eralp Y, Yap YS, Im S-A, et al. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women With Clinically Aggressive Hormone Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(23):2812-21.