

Metastatik Meme Kanseri Hastalarının Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Metastatic Breast Cancer: A Single-center Experience

Öz

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve bir numaralı kansere bağlı ölüm nedenidir. Bu çalışmada merkezimizde takip edilen metastatik meme kanseri (MMK) tanılı hastaların klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çukurova Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2011–2017 yıllarında takip edilen 65 MMK'li hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve tedavi verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların çoğunda sadece kemik metastazı vardı. Sonradan metastatik evreye geçen 45 hastanın %66,6'sında yeniden biyopsi yapılmıştı; bu hastaların %20'sinde tümör biyolojisi değişmişti ve değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0056$). Metastatik evrede progresyonsuz sağkalım 10 ay, ortalama sağkalım 34 ay olarak hesaplandı.

Tartışma ve Sonuç: Hastaların sağkalım verileri literatürle uyumluydu. Yeni kullanıma giren ajanlar, hedefleyici tedavilerdeki gelişmeler ve tümör biyolojisindeki olası değişimler göz önünde bulundurularak, relapslarda yeniden biyopsi yapılması kritik önemdedir.

Anahtar Sözcükler: hedefleyici tedaviler; kemoterapi; metastatik meme kanseri; sağkalım sonuçları

Abstract

Aim: Breast cancer is the most common cancer and the leading cause of cancer-related death among women. In this study, we aimed to investigate the clinical characteristics and treatment outcomes of patients who were diagnosed with metastatic breast cancer (MBC) and followed up at our center.

Materials and Methods: The study included a total of 65 patients with MBC who were followed up at the Medical Oncology Department of the Çukurova University during the years 2011 to 2017. Clinical and treatment data of the patients were reviewed retrospectively.

Results: Most of the patients had only bone metastases. Re-biopsy was performed in 66.6% of 45 patients who subsequently progressed to metastatic stages; in 20% of these patients there had been statistically significant changes in the tumor biology ($p=0.0056$). The metastatic-stage progression-free survival was calculated to be 10 months and the overall survival was 34 months.

Discussion and Conclusion: The patient survival data were consistent with the literature. Considering the recently introduced agents, developments in targeted treatments, and possible changes in the tumor biology, it is crucial that a re-biopsy be performed in relapses.

Keywords: chemotherapy; metastatic breast cancer; survival results; targeted treatments

Mahmut Büyüksimşek¹, Semra Paydaş¹, Servet Başdoğan², Mustafa Toğun², Abdullah Evren Yetişir¹, Cem Mirili³, Ali Oğul⁴, Mert Tohumcuoğlu¹

- ¹ Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı
- ² Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
- ³ Erzurum Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı
- ⁴ Adana Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Geliş/Received : 02.11.2019

Kabul/Accepted: 25.02.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.641856

Yazışma yazarı/Corresponding author

Mahmut Büyüksimşek

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, 01130 Adana, Türkiye
E posta: mahmutbuyuksimsek@gmail.com

ORCID

Mahmut Büyüksimşek: 0000-0001-6356-9059
Semra Paydaş: 0000-0003-4642-3693
Servet Başdoğan: 0000-0001-5437-2350
Mustafa Toğun: 0000-0003-0955-0781
Abdullah Evren Yetişir: 0000-0001-7214-8184
Cem Mirili: 0000-0002-5986-5493
Ali Oğul: 0000-0003-4886-7060
Mert Tohumcuoğlu: 0000-0003-3653-4429

GİRİŞ

Meme kanseri (MK) kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve bir numaralı kansere bağlı ölüm nedenidir. Eldeki veriler insidans ve mortalitenin gelişmiş ülkelerde azalırken diğer bölgelerde arttığını göstermektedir (1). Erken evre MK'de primer ve adjuvan tedavilerdeki gelişmelere rağmen hala birçok hastada sistemik relaps gelişmektedir. En yaygın metastaz bölgeleri kemik, akciğer, karaciğer ve yumuşak dokulardır. Son yirmi yılda metastatik meme kanseri (MMK) tedavisinde kaydedilen önemli gelişmelere rağmen hastaların ancak %14 kadarında 5 yıllık sağkalım sağlanabilmektedir (2). Geç tanı, metastatik evrede başvuran hastalarda mortaliteyi artıran en önemli faktördür. Sağlık tesislerine ulaşımında güçlükler, tarama programlarının yetersizliği veya bazı bölgelere hiç ulaştırılamaması, hastalık hakkında farkındalık yetersizliği ve sosyokültürel davranışlar geç tanının en önemli nedenleridir (3). MK, hormon reseptör (HR) ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) durumuna göre 4 klinik alt tipe ayrılır: HR+/HER2-, HR+/HER2+, HR-/HER2+ ve tripl-negatif (HR-/HER2-). MMK'de sistemik tedavi yaklaşımları alt tipe göre değişmektedir. Tripl-negatif tümörler öncelikle kemoterapi ile tedavi edilir. HER2+ tümörler, HER2-hedefli tedavi ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilirken, HR+ tümörlerde tipik olarak endokrin tedavi uygulanır ve endokrin tedaviye direnç gelişince kemoterapiyle devam edilir (4,5).

Bu çalışmada merkezimizde tedavi ve takip edilmiş olan MMK tanılı bir dizi hastanın metastatik evre tedavi ve sağkalım verilerini ve relaps durumunda tümör biyolojisindeki değişiklikleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2011—2017 yıllarında Çukurova Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda MMK nedeniyle takip edilmiş olan 142 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Laboratuvar ve sağkalım verilerine ulaşılabilen, biyopsi ve ameliyat materyalleri merkezimizde değerlendirilmiş olan 65 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta yaş aralığı 32 ila 77

yaş idi. Adjuvan olarak veya metastatik evrede kullanılan kemoterapi rejimleri şu şekildeydi: AC+P (doksorubisin 60 mg/m², siklofosfamid 600 mg/m² [üç haftada bir] + paklitaksel 80 mg/m² [haftalık]), DC (dosetaksel: 75 mg/m², karboplatin AUC 5-6 [üç haftada bir]), ya da TC (dosetaksel: 75 mg/m², siklofosfamid: 600 mg/m² [üç haftada bir]). HER2 ekspresyonu pozitif hastalarda; trastuzumab AC+P rejimine eklendi ya da TCH rejimiyle (dosetaksel: 75 mg/m², karboplatin AUC 5, trastuzumab: 8 mg/kg yükleme sonrası 6 mg/kg [üç haftada bir]) kullanıldı. Pertuzumab metastatik evrede PTD rejiminde (pertuzumab 840 mg yükleme sonrası 420 mg, dosetaksel: 75 mg/m², trastuzumab: 8 mg/kg yükleme sonrası 6 mg/kg [üç haftada bir]) kullanıldı. Östrojen reseptörü (ÖR) ve progesteron reseptörü (PR) durumu immünohistokimya (İHK) ile değerlendirildi ve >%1 pozitif boyanan tümör çekirdeği varsa pozitivite olarak kabul edildi (6). Tümör gradelemesi Scarff-Bloom-Richardson şemasına göre yapıldı (7). HER2 ekspresyon durumu İHK ve/veya floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) ile değerlendirildi. Skorun İHK ile +++ olması veya tümör hücrelerinde CEP17 sinyalleri kadar en az 2,2 kat HER2 sinyali olması pozitivite olarak kabul edildi (8). Hastaların klinikopatolojik ve sağkalım verileri analiz edildi. Hastaların yaşı, menopoz durumu, hormon profili, HER2 ekspresyonları, gördükleri tedaviler ve metastaz bölgeleri kaydedildi. Progresyonsuz sağkalım (PS), metastatik hastalık tanı tarihinden hastalık progresyonuna veya diğer nedenlerden ölüme kadar olan süre olarak değerlendirildi. Ortalama sağkalım (OS), MMK tanısı tarihinden MMK nedeniyle ölüm tarihine kadar olan süre olarak değerlendirildi. Hayatta kalan hastalar son takip tarihinde sansürlendi. Çalışmamız lokal üniversite etik kurulu tarafından onaylandı (10.6.2016-54) ve 1964 Helsinki Bildirgesi ilkelerine ve daha sonraki değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapıldı. İstatistiksel analiz için SPSS (v. 23) programı kullanıldı.

BULGULAR

Verileri incelenen 65 hasta için ortanca yaş 52 (32–77) yıl, ortanca hasta takip süresi 36 aydı. Hastaların

Tablo 1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Yaş, min.-maks. (medyan)	32-77 (52)
Menopozal durum, n (%)	
Premenopozal	27 (41,5)
Postmenopozal	38 (58,5)
Tanıdaki evre, n (%)	
Erken evre	30 (46)
Lokal ileri	15 (23)
Metastatik	20 (31)
Histoloji, n (%)	
İnvaziv duktal karsinom	55 (84,6)
İnvaziv lobüler karsinom	10 (15,4)
Grade, n (%)	
1	0 (0)
2	36 (55)
3	29 (45)
HER-2 ekspresyonu, n (%)	
0	28 (43)
1	17 (26,2)
2	10 (15,4)
3	10 (15,4)
Hormon reseptörleri, n (%)	
ÖR (+) /PR (+)	29 (45)
ÖR (+) /PR (-)	12 (18)
ÖR (-) /PR (+)	7 (11)
ÖR (-) /PR (-)	17 (26)

maks.: maksimum; min.: minimum; ÖR: östrojen reseptörü; PR: progesteron reseptörü

klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların %31'inde tanı anında MMK vardı. Geri kalan hastalar erken evre ve lokal ileri evrede olup takip sürecinde relaps gelişmişti. Hastaların %58,5'i tanı anında postmenopozal olup premenopozal ve postmenopozal hasta grupları arasında hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,18$). Hastaların %84,6'sı invaziv duktal karsinom, %15,4'ü invaziv lobüler karsinom alt tipindendi ($p=0,0026$). Metastatik dönemde östrojen ve/veya progesteron reseptörü hastaların %74'ünde pozitif. Hastaların %15,4'ünde HER2 ekspresyonu

İHK ile 3+ olarak saptandı. HER2 ekspresyonu 2+ olan 10 hastanın 2'sinde FISH yöntemi ile pozitiflik saptandı. Metastatik evrede total olarak hastaların %18'i HER2-pozitif bulundu. Hastaların %20'si tripl-negatif (ÖR, PR ve HER2 ekspresyonu negatif) alt tipindendi. Sonradan metastatik evreye geçen 45 hastanın 30'unda (%66,6) yeniden biyopsi yapıldı, diğer hastalar yeniden biyopsi yapılmasını kabul etmedi. Bu hastaların 6'sında (%20) tümör biyolojisi değişmişti ve değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0056$). Altı hastanın 3'ünde hormon reseptörleri (ÖR, PR) pozitifken negatifleşmiş, 2 hastada HER2 ekspresyonu negatifken pozitifleşmiş, 1 hasta ise tripl-negatif alt tipten iken hormon reseptörleri pozitifleşmişti. Erken evre veya lokal ileri hastalığı olan 45 hastanın 42'sinde adjuvan olarak kemoterapi veya endokrin tedavi uygulandı. Adjuvan kemoterapi gören 40 hastanın %60'ı AC+P, %20'si AC, %15'i TC, %5'i P ile tedavi edildi. HER2 ekspresyonu pozitif olan 8 hastada buna hedefleyici tedavi olarak trastuzumab eklendi. Altmış beş hastanın çoğunda (%34) sadece kemik metastazı vardı. Yanı sıra, %31'inde sadece viseral metastaz, %29'unda birden çok bölgede metastaz (kemik+viseral+yumuşak doku), %6'sında yumuşak doku metastazı vardı. Viseral metastazlı 20 hastanın %40'ında karaciğer metastazı, %20'sinde akciğer metastazı, %15'inde beyin metastazı, %25'inde multipl viseral metastaz vardı. Metastatik hastalara uygulanan ilk tedaviler ve alınan yanıtlar Tablo 2'de özetlenmiştir. Viseral krizi olmayan, sadece kemik metastazı veya yumuşak doku metastazı olan hastalarda tedaviye endokrin tedavi ile başlandı (%31). Aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, eksemestan) bu amaçla en sık kullanılan ajanlar oldu. Hastaların çoğunda tedaviye multiajan kemoterapi ile başlandı (%51). AC+P, TC, DC kullanılan rejimlerdi. Hastaların %18'inde trastuzumab ve/veya pertuzumab gibi hedefleyici tedaviler tek ajan kemoterapiye eklenerek (dosetaksel, paklitaksel, vinorelbin gibi ajanlarla kombine) uygulandı. İlk tedavi sonrası progresyonsuz sağkalım 10 ay olarak hesaplandı. Ortalama sağkalım 34 ay olarak hesaplandı. Hastaların 40'ı takip sırasında öldü; 39 ölüm hastalık progresyonuna bağlı iken 1'i tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyleydi. Progrese hastalarda ikinci basamak tedavi olarak tek-ajan kemoterapiler (gem-

sitabin, vinorelbin, kapesitabin, paklitaksel, eribulin, dosetaksel), *BRCA* mutasyonu olanlarda talazoparib veya endokrin tedaviler (eksemestan, fulvestrant, ribosiklib) uygulandı. HER2 ekspresyonu pozitif olan hastalarda buna hedefleyici tedaviler (lapatinib, trastuzumab, trastuzumab emtansin) eklendi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya genelinde MK kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri içinde ilk sıradadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde MK'li hastaların çoğu erken evrede tanı alırken sadece %5 kadar hasta metastatik evrede başvurmaktadır. MMK'de 5 yıllık yaşam beklentisi %25 kadarken aynı oran erken evrede tanı alan hastalarda %82-98 kadar yüksektir (9). Çalışmamızda metastatik evrede başvuran hasta oranı %31 olarak hesaplanmıştır ve bu durum tarama programlarının yetersiz oluşu ve hastalıkla ilgili farkındalığın istenen düzeyde olmayışı ile ilgili olabilir. Literatürle uyumlu olarak (10) hastalarımızın çoğunda hormon reseptörü pozitif ve sadece kemik metastazı olan hastalar en geniş hasta grubunu oluşturmaktadır.

Son 15-20 yılda yapılan çalışmaların analizlerinde MMK'de sağkalım sürelerinin uzadığı saptanmıştır. Bu kazanım kullanıma giren güvenli yan etki profiline sahip, etkili, yeni nesil ajanlar ve destek tedavideki önemli gelişmelerle elde edilmiş olsa da MMK hala kür sağlanamayan bir hastalıktır (11,12). Kullanıma giren yeni ajanlar ile 1-2 yıl olan ortalama sağkalım süreleri ancak 3-4 yıla çıkmıştır (13-16). HER2'yi hedefleyen sistemik tedaviler, HER2-pozitif MK'li hastalarda tedavi sonuçlarını oldukça iyileştirmiş ve hastalığın doğal seyrini değiştirerek MMK'de sağkalıma önemli bir katkıda bulunmuştur (17). Günümüzde HER2'yi hedefleyen trastuzumab ve pertuzumab gibi monoklonal antikorlar, ado-trastuzumab emtansin (*T-DM1*) gibi ilaç-antikor konjugatları ve neratinib ile lapatinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri rutin kullanım için değerlendirilmekte, daha fazla ajan klinik kullanım için araştırılmaktadır (18).

Hayatı tehdit edici viseral hastalık olmadığına kemoterapiden önce endokrin direnç gelişene kadar endokrin tedavilerin uygulanması önerilmektedir.

Tablo 2. Metastatik evrede hastalara uygulanan ilk tedaviler ve alınan yanıtlar

1. basamak tedavi, n(%)	
Endokrin tedavi	20 (31)
Kemoterapi	33 (51)
Kemoterapi+Trastuzumab	8 (12)
Kemoterapi+Pertuzumab	4 (6)
1. basamak tedaviye yanıt, n (%)	
Tam yanıt	8 (12)
Parsiyel yanıt	26 (40)
Stabil hastalık	18 (28)
Progresif hastalık	13 (20)

Son zamanlarda endokrin tedavi alanı everolimus gibi rapamisinin memeli hedefi inhibitörlerinin ve ribosiklib, palbosiklib gibi siklin-bağımlı kinaz 4/6 inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle genişlemiştir (19). Poli(ADP-riboz) polimeraz inhibitörü talazoparib, *BRCA1* ve *BRCA2 germ-line* mutasyonu olan ileri evre MK hastalarında antitümöral aktivite göstermiş ve 2018'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (20). Biz ise hastalarımızda endokrin ajan olarak ribosiklib, *BRCA* mutasyonu durumunda talazoparib ve HER2 ekspresyonuna yönelik olarak da trastuzumab emtansin ve pertuzumab gibi onkoloji pratiğinde yeni ajanları kullanma imkanı bulduk. Hasta grubumuzda ortalama sağkalım 34 ay olup ribosiklib ve talazoparib erken erişim kapsamında hastalara ulaştırılabildi.

HER2 ekspresyonu ve hormon reseptör durumu, MMK'de tedavi seçiminde ve tedaviye yanıtın öngörülmesinde en önemli parametrelerdir (21). Yapılan çalışmalarda primer ve metastatik alandaki hormon reseptör durumu ve HER2 ekspresyonu değerlendirildiğinde östrojen reseptöründe %13, progesteron reseptöründe %30 ve HER2 ekspresyonunda %3-5'lik bir diskordans tespit edilmiştir (22). Bizim çalışmamızda metastatik evreye geçen hastaların %66,6'sında yeniden biyopsi yapıldı ve %20'sinde tedavi değişikliğine neden olacak biyolojik değişiklikler tespit edildi. Buna göre, tedavi yaklaşımı primer tümöre göre belirlenmemelidir ve hastalar yeniden biyopsi yapılması konusunda mutlaka cesaretlendirilmelidir.

Çalışmamızın başlıca limitasyonları ise hasta sayımızın azlığı ve bu nedenle hasta alt gruplarında sağkalım analizi yapılamamış olmasıdır. Sonuç olarak, hastalarımızda MMK tedavisindeki gelişmelere paralel, literatürle uyumlu, uzun sağkalım süreleri kaydedilmiştir. Yeni kullanıma giren ajanların tüm hastalara ulaştırılabilmesi MMK tedavisinde başarıyı oldukça artıracaktır. Hedefleyici ajanların artan önemi ve hastalık biyolojisindeki olası değişiklikler göz önünde bulundurularak, relapslarda yeniden biyopsi yapma seçeneği mutlaka gözden geçirilmelidir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast cancer epidemiology, prevention, and screening. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;151:1–32.
2. Güth U, Elfgen C, Montagna G, Schmid SM. Long-term survival and cure in distant metastatic breast cancer. *Oncology.* 2019;97(2):82–93.
3. Raina V, Bhutani M, Bedi R, Sharma A, Deo SV, Shukla NK, ve ark. Clinical features and prognostic factors of early breast cancer at a major cancer center in North India. *Indian J Cancer.* 2005;42(1):40–5.
4. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnani M, Dubsy P, Loibl S, ve ark. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1700–12.
5. Corona SP, Sobhani N, Ianza A, Roviello G, Mustacchi G, Bortul M, ve ark. Advances in systemic therapy for metastatic breast cancer: future perspectives. *Med Oncol.* 2017;34(7):119.
6. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Haggerty KL, Badve S, ve ark. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(7):e48–72.
7. Bansal C, Singh US, Misra S, Sharma KL, Tiwari V, Srivastava AN. Comparative evaluation of the modified Scarff–Bloom–Richardson grading system on breast carcinoma aspirates and histopathology. *Cytojournal.* 2012;9:4.
8. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736–47.
9. Ogiya R, Sagara Y, Niikura N, Freedman RA. Impact of subtype on survival of young patients with stage IV breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(3):200–7.
10. Leone BA, Vallejo CT, Romero AO, Machiavelli MR, Pérez JE, Leone J, ve ark. Prognostic impact of metastatic pattern in stage IV breast cancer at initial diagnosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;161(3):537–48.
11. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985–2016. *Breast.* 2017;31:46–50.
12. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, ve ark. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634–57.
13. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, ve ark. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3302–8.
14. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(11):2169–74.
15. Pal SK, Dehaven M, Nelson RA, Onami S, Hsu J, Waliyany S, ve ark. Impact of modern chemotherapy on the survival women presenting with de novo metastatic breast cancer. *BMC Cancer.* 2012;12:435.
16. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmoortel F, Smilde TJ, ve ark. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol.* 2016;27(2):256–62.
17. Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, ve ark. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer.* 2017;110(5):973–9.
18. Ponde N, Brandao M, El-Hachem G, Werbruck E, Pic-

- cart M. Treatment of advanced HER2-positive breast cancer: 2018 and beyond. *Cancer Treat Rev.* 2018;67:10–20.
19. Le Saux O, Lardy-Cleaud A, Frank S, Debled M, Cotu PH, Pistilli B, ve ark. Assessment of the efficacy of successive endocrine therapies in hormone receptor-positive and HER2-negative metastatic breast cancer: a real-life multicenter national study. *Eur J Cancer.* 2019;118:131–41.
20. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, ve ark. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753–63.
21. Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, ve ark. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(6):708–14.
22. de Dueñas EM, Hernández AL, Zotano AG, Carrión RM, López-Muñiz JI, Novoa SA, ve ark. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(3):507–15.