

À propos des auteurs



Samitha Andrahennadi, M.D.

Le Dr Samitha Andrahennadi est résident en médecine interne à l'Université de la Saskatchewan. Tout au long de ses études de premier cycle et de médecine, le Dr Andrahennadi a cherché à acquérir de l'expérience en matière de recherche sur le cancer et l'oncologie. Il espère franchir la prochaine étape de sa formation en tant que boursier (fellow) en oncologie médicale.

Affiliation de l'auteur : Médecine interne, Collège de médecine, Université de la Saskatchewan



Mita Manna, M.D., FRCPC

La Dre Mita Manna est oncologue médicale au *Saskatoon Cancer Centre*, à Saskatoon, en Saskatchewan, et professeure adjointe au département d'oncologie de l'Université de la Saskatchewan. Elle est la responsable provinciale des tumeurs malignes du sein et présidente de la *REAL Alliance Breast Cancer Canada* (excellence en recherche et leadership actif). Ses intérêts de recherche portent notamment sur l'amélioration de la qualité et les preuves issues du monde réel. Elle est également activement impliquée dans l'enseignement médical.

Affiliations de l'autrice : Oncologue médicale, *Saskatoon Cancer Center*, *Saskatchewan Cancer Agency*
Professeure adjointe, Département d'oncologie, Université de la Saskatchewan

Avancés dans le traitement adjuvant du cancer du sein à haut risque : une approche clinique canadienne

Samitha Andrahennadi, M.D.
Mita Manna, M.D., FRCPC

Introduction

Le cancer du sein demeure la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Canada¹. Au stade précoce de la maladie, l'objectif des traitements adjuvants, après résection chirurgicale, est de réduire le risque de récurrence. L'avènement de l'hormonothérapie (HT) adjuvante a permis de réduire considérablement la récurrence et la mortalité liées au cancer du sein. Par contre, certaines patientes présentent une récurrence de la maladie même 20 ans après le diagnostic initial². Plusieurs avancées ont donc été réalisées afin d'optimiser les taux de guérison et améliorer les résultats à long terme. Les issues du cancer du sein, en tant que maladie hétérogène, sont influencées par des caractéristiques cliniques, histologiques et génomiques, qui guident le pronostic et la sélection du traitement adjuvant³⁻⁵. Cette revue se concentrera sur les traitements adjuvants récents et émergents, en particulier pour les patientes à haut risque, pour tous les sous-types de cancer du sein : cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+), cancer du sein à récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain positif (HER2+) et cancer du sein triple négatif (CSTN).

Cancer du sein RH+, HER2-

La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein à RH+, HER2 négatif (HER2-) et de stade précoce sont d'abord traitées par chirurgie suivie d'une HT adjuvante. La durée de l'HT est généralement de cinq ans pour la plupart des patientes, mais certaines peuvent bénéficier d'un traitement prolongé pouvant aller jusqu'à 10 ans². Celles dont la maladie est à haut risque peuvent

avoir besoin d'une chimiothérapie supplémentaire, des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK 4/6) et/ou des inhibiteurs de la poly (adénosine diphosphate-ribose) polymérase (PARP) pour réduire le risque de récurrence.

De nombreux tests de biomarqueurs ont été développés pour guider les décisions concernant la chimiothérapie adjuvante. Le test Oncotype Dx^{MC} est un test de 21 gènes permettant de calculer un indice de récurrence (*Recurrence Score*, RS), qui est pronostique et qui a été validé pour prédire le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante. L'essai TAILORx a démontré que les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+, HER2-, T1 à T2, sans atteinte ganglionnaire axillaire, ne bénéficiaient pas de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante si l'indice de récurrence à 21 gènes était ≤ 25 ³. L'essai RxPONDER a étudié le test chez les patientes atteintes de 1 à 3 ganglions. Dans cet essai, les patientes ménopausées ayant un indice ≤ 25 n'ont pas bénéficié de la chimiothérapie adjuvante, alors que les patientes non ménopausées en ont bénéficié, quel que soit leur indice de récurrence⁴. Récemment, un nouvel outil pronostique, le RSClin, a été développé à partir des données de l'essai TAILORx afin de fournir des prédictions pronostiques individuelles concernant le risque de récurrence à distance et le bénéfice potentiel de la chimiothérapie adjuvante⁶. Ces outils sont couramment utilisés dans la pratique clinique canadienne pour aider à prendre des décisions thérapeutiques spécifiques aux patientes.

Les inhibiteurs de CDK 4/6 (p. ex. le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib) ont été initialement approuvés en association avec l'HT pour le cancer du sein métastatique RH+ et HER2-. Des essais récents ont évalué leur efficacité en tant que

traitement adjuvant dans la maladie de stade précoce. L'essai NATALEE a étudié le ribociclib en association avec l'HT pendant trois ans chez des patientes atteintes d'un cancer de stade III ou de stade II à haut risque. L'essai a révélé une réduction de 25,1 % du risque de récurrence après un suivi médian de 33,3 mois (rapport de risques instantanés [RRI] : 0,749, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,628 à 0,892; $p = 0,0012$)^{7,8}. L'essai monarchE a quant à lui examiné l'abémaciclib associé à l'HT pour 2 ans chez les patientes sans atteinte ganglionnaire et a montré une réduction du risque de récurrence de 32,0 % à 54 mois (RRI : 0,680, IC à 95 % : 0,599 à 0,772; $p < 0,001$)⁹. Aucun des deux essais n'a démontré un bénéfice de survie globale (SG) lors du suivi rapporté (RRI ribociclib : 0,892, RRI abémaciclib : 0,903), bien que des données à plus long terme soient attendues^{8,9}. Ces essais mettent en évidence les bénéfices du ribociclib et de l'abémaciclib pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque RH+, HER2-. À l'inverse, les essais PALLAS et Penelope-B n'ont montré aucun bénéfice du palbociclib, qui n'est par conséquent pas utilisé dans le cadre du traitement adjuvant^{10,11}. Le **tableau 1** détaille l'admissibilité et les résultats des essais sur les inhibiteurs de CDK4/6 en adjuvant^{7-9,12}.

L'essai OlympiA a étudié un an de traitement adjuvant avec l'inhibiteur des PARP olaparib chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce porteuses d'une mutation germinale d'un gène BRCA (*BReast CAncer*). Parmi les participantes, 18 % étaient atteintes d'un cancer du sein RH+ et HER2-¹³. L'admissibilité incluait une maladie résiduelle après la chimiothérapie néoadjuvante dont le score CPS-EG (*clinical and pathological stage, estrogen receptor status and tumor grade*) est ≥ 3 ou ≥ 4 ganglions axillaires ipsilatéraux après la chirurgie¹³. Après 6,1 ans de suivi, l'olaparib a amélioré la survie sans maladie invasive (SSMI) à 6 ans (79,6 % contre 70,3 %; RRI : 0,65; IC à 95 % : 0,53 à 0,78) et la SG (87,5 % contre 83,2 %; RRI : 0,72; IC à 95 % : 0,56 à 0,93)¹⁴. L'olaparib en adjuvant est une option bien tolérée pour les patientes à haut risque présentant des mutations germinales d'un gène BRCA. Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recommande le dépistage d'un cancer héréditaire pour les patientes présentant des facteurs de risque spécifiques tels qu'un cancer du sein à ≤ 50 ans ou une maladie triple négative à ≤ 60 ans¹⁵. Au Canada, les critères

de dépistage des gènes *BRCA* varient selon les provinces.

Plusieurs études de phase III sont en cours pour comparer l'efficacité des dérégulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (SERD, *selective estrogen receptor degrader*) par voie orale à l'HT adjuvante standard, ou en tant que traitement prolongé après l'HT adjuvante standard. Celles-ci incluent le girédestrant (IidERA *Breast Cancer*, NCT04961996), l'imlunestrant (EMBER-4, NCT05514054), le camizestrant (CAMBRIA-2, NCT05952557) et l'élacestrant (ELEGANT, NCT06492616).

Cancer du sein HER2+

Le traitement standard des patientes atteintes d'une maladie HER2 positive (HER2+) associe une chimiothérapie systémique à un traitement ciblant le HER2. Les efforts se poursuivent pour optimiser les traitements afin d'obtenir une réponse pathologique complète (RPC) et de réduire la récurrence chez les patientes qui présentent une maladie résiduelle.

L'essai KATHERINE a démontré que le trastuzumab emtansine (T-DM1) améliore significativement la SSMI et la SG chez les patientes présentant une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant (SSMI à 7 ans : 80,8 % contre 67,1 %; RRI : 0,54; IC à 95 % : 0,44 à 0,66; $p < 0,0001$; SG à 7 ans : 89,1 % contre 84,4 %; RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,51 à 0,87; $p = 0,003$)¹⁶. L'essai APHINTY a inclus des patientes n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant préalable et a montré que l'ajout du pertuzumab au trastuzumab et à la chimiothérapie en adjuvant améliorait la SSMI à 8 ans chez les patientes avec atteinte ganglionnaire (86,1 % contre 81,2 %; RRI : 0,72 (IC à 95 % : 0,60 à 0,87))¹⁷. Ces résultats montrent un bénéfice potentiel de la bithérapie anti-HER2 chez les patientes avec atteinte ganglionnaire, bien que des données de SG à long terme soient nécessaires. On ne sait toujours pas si les patientes obtenant une RPC ont encore besoin d'une double thérapie anti-HER2 en adjuvant.

L'essai ExteNET a montré que l'ajout du neratinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase, pendant un an après le trastuzumab améliorait la SSMI, en particulier chez les patientes RH+ (SSMI à 5 ans : 90,8 % contre 85,7 %; RRI : 0,58; IC à 95 % : 0,41 à 0,82; $p = 0,002$)¹⁸. Chez les patientes RH+ présentant une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant, un bénéfice de

Inhibiteur de CDK 4/6 (essai)	Abémaciclib (essai monarchE)	Ribociclib (essai NATALEE)
Traitement	2 ans d'abémaciclib + HT	3 ans de ribociclib + HT (anastrozole ou létrozole)
Histologie	RH+, HER2-	RH+, HER2-
Statut ménopausique	Non ménopausée ou ménopausée	Non ménopausée ou ménopausée
Admissibilité de la maladie	≥ 4 ganglions axillaires ipsilatéraux ou 1 à 3 ganglions axillaires ipsilatéraux et : • Tumeur ≥ 5 cm ou • Tumeur de grade 3 ou • Ki-67 ≥ 20 %	Maladie de stade III ou IIIB ou Stade IIA avec ≥ 1 ganglion axillaire ipsilatéral ou Stade IIA avec 0 ganglion axillaire ipsilatéral et : • Tumeur de grade 3 ou • Tumeur de grade 2 avec Ki67 ≥ 20 % ou caractéristiques génomiques à haut risque^a
Effets indésirables (de tout grade)	Diarrhée (83,5 %), neutropénie (45,8 %), anémie (24,4 %), hausse des transaminases hépatiques (15,5 %)	Neutropénie (62,5 %), hausse de l'ALT (19,5 %), hausse de l'AST (16,9 %), allongement de l'intervalle QT (5,3 %)
SSMI RRI (IC à 95 %)	0,680 (0,599 à 0,772) ^b	0,749 (0,628 à 0,892) ^c
SSRD RRI (IC à 95 %)	0,675 (0,588 à 0,774) ^b	-
SSMD RRI (IC à 95 %)	-	0,749 (0,623 à 0,900) ^c
SG RRI (IC à 95 %)	0,903 (0,749 à 1,088) ^b	0,892 (0,661 à 1,203) ^c

Tableau 1 . Admissibilité et efficacité du traitement adjuvant par abémaciclib ou ribociclib; avec l'aimable autorisation de Samitha Andrahennadi, M.D. et Mita Manna, M.D., FRCPC

^a Indice de récidence OncotypeDx (RS) ≥ 26; ou indice de haut risque par Prosigna PAM50, MammaPrint ou EndoPredict

^b À 54 mois de suivi médian

^c À 33 mois de suivi médian

Abréviations : ALT : alanine aminotransférase, AST : aspartate aminotransférase, CDK : cyclin-dependent kinase (kinases dépendantes des cyclines), HT : hormonothérapie, IC : intervalle de confiance, RRI : rapport des risques instantanés, SG : survie globale, SSMD : survie sans maladie à distance, SSMI : survie sans maladie invasive, SSRD : survie sans récidence à distance.

SG à 8 ans a été observé (91,3 % contre 82,2 %; RRI : 0,47; IC à 95 % : 0,23 à 0,92; $p = 0,031$)¹⁸. Cependant, ces résultats ont précédé l'utilisation systématique du T-DM1 et de la bithérapie anti-HER2. Le rôle étendu du neratinib dans ce contexte reste incertain.

Les patientes qui présentent une maladie résiduelle après une thérapie néoadjuvante ont un risque élevé de récurrence, ce qui a donné lieu à des études en cours. L'essai CompassHER2RD (NCT04457596) évalue l'ajout du tucatinib, un inhibiteur oral de la tyrosine kinase ciblant le HER2, au T-DM1, en raison de ses bénéfices dans le cancer du sein métastatique¹⁹. De façon semblable, l'essai DESTINY-Breast05 (NCT04622319) compare le conjugué anticorps-médicament (CAM) trastuzumab déruxécane au T-DM1, puisqu'il a apporté une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) dans la maladie métastatique²⁰. Des progrès sont réalisés pour identifier les patientes à haut risque et personnaliser la prise de décision clinique pour les patientes atteintes d'une maladie HER2+. Par exemple, le score de risque HER2DX et le score pCR HER2DX, utilisent les signatures génétiques et la pathologie tumorale pour prédire le pronostic et la probabilité d'obtenir une RPC après un traitement néoadjuvant⁵. Bien qu'ils ne soient pas utilisés systématiquement dans la pratique clinique, ces scores pourraient être utilisés pour stratifier les patientes en fonction de leur risque élevé ou faible afin d'intensifier ou d'alléger le traitement.

CSTN

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) se caractérise par l'absence de récepteurs œstrogéniques et progestatifs, ainsi qu'une absence d'expression du HER2. Il est associé à une biologie agressive, un risque de récurrence plus élevé et une survie globale plus faible. Par le passé, la chimiothérapie systémique était le traitement standard en raison des limites de la thérapie ciblée. L'arrivée de l'immunothérapie dans le traitement du cancer du sein triple négatif métastatique a montré une activité antitumorale prometteuse, ce qui a conduit à l'essai pivot KEYNOTE-522²¹. Cet essai a démontré une amélioration des taux de RPC avec le pembrolizumab, un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, associé à une chimiothérapie néoadjuvante dans le CSTN de stade précoce

(64,8 % contre 51,2 %; $p < 0,001$), quel que soit le statut du ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1)²¹. Récemment, des données ont également montré une amélioration de la survie globale à 60 mois (86,6 % contre 81,7 %; $p = 0,002$)²². Le bénéfice à continuer le traitement adjuvant avec le pembrolizumab chez les patientes ayant obtenu une RPC reste incertain et fait l'objet d'une étude dans le cadre de l'essai de phase III optimICE-PCR (NCT05812807).

Les patientes avec une maladie résiduelle peuvent bénéficier d'un traitement adjuvant à la capécitabine, comme l'a montré l'essai CREATE-X, avec une amélioration du taux de SSMI à 5 ans dans la cohorte de patientes atteintes de cancer du sein triple négatif recevant la capécitabine (69,8 % contre 56,1 %; RRI : 0,58; IC à 95 % : 0,39 à 0,87)²³. Des études futures sont nécessaires pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'association capécitabine et pembrolizumab en adjuvant, car les patientes à haut risque pourraient bénéficier de cette approche pour réduire davantage leur risque de récurrence. L'essai OlympiA a en outre démontré qu'une année d'olaparib améliorait significativement la SG et la SSMI¹³. Parmi les participantes, 82 % étaient atteintes d'un CSTN et étaient admissibles si elles présentaient une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant ou une maladie $\geq T2$ ou avec atteinte ganglionnaire en adjuvant (voir la section RH+)¹³. Ainsi, un an d'olaparib en adjuvant est indiqué dans ce groupe de personnes atteintes d'un CSTN et porteuses des mutations germinales du gène *BRCA*. Le bénéfice de l'olaparib avec le pembrolizumab et/ou la capécitabine reste cependant incertain.

Le sacituzumab govitécan a été le premier conjugué anticorps-médicament approuvé pour le cancer du sein triple négatif métastatique, car il a démontré une amélioration de la SSP et de la SG par rapport à la monochimiothérapie chez des patientes lourdement prétraitées²⁴. L'essai de phase III SASCIA (NCT04595565) étudiera l'efficacité de cet agent chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2- qui présentent une maladie résiduelle après une chimiothérapie néoadjuvante. De même, l'essai ASCENT-05/OptimICE-RD (NCT05633654) comparera le sacituzumab govitécan et le pembrolizumab en adjuvant par rapport au pembrolizumab et capécitabine et au pembrolizumab seul chez des patientes atteintes d'un CSTN qui présentent une maladie invasive résiduelle après une chimiothérapie néoadjuvante.

Orientations futures

Un nouveau domaine de recherche en émergence est celui de l'utilisation de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) pour la surveillance et le suivi de la progression de la maladie de même que la réponse au traitement. Le fondement de cette approche est que la détection de l'ADNtc dans le sérum peut refléter une récurrence précoce de la maladie en l'absence de signes cliniques ou de métastases révélées par imagerie, ce que l'on appelle la maladie résiduelle minimale (MRM)²⁵. Ainsi, les personnes chez lesquelles la surveillance de l'ADNtc identifie une MRM peuvent être candidates à un traitement intensifié pour réduire le risque de développer des métastases cliniques. Des études démontrant le bénéfice clinique de cette approche sont toutefois nécessaires. L'essai c-TRAK TN était un essai de phase II portant sur la surveillance de l'ADNtc et l'intervention chez 161 patientes atteintes d'un CSTN à haut risque avec des mutations identifiables²⁶. L'essai visait à traiter la MRM avec le pembrolizumab. La surveillance initiale de l'ADNtc après le traitement adjuvant a toutefois identifié un taux élevé de MRM de 72 %²⁶. Seules cinq patientes ont débuté le pembrolizumab, et elles n'ont pas maintenu la clairance de l'ADNtc²⁶. L'essai TREAT ctDNA (NCT05512364) est un essai de phase III qui étudiera le bénéfice de l'intensification de l'HT adjuvante avec l'élaçestrant chez les patientes présentant un ADNtc détectable (positif), suggérant une MRM. L'essai DARE (NCT04567420) est un essai de phase II qui étudiera l'intensification du traitement au palbociclib et au fulvestrant dans ce même contexte.

Résumé

La dernière décennie a été marquée par des innovations remarquables dans les options de traitement en adjuvant du cancer du sein à haut risque, notamment les inhibiteurs des CDK4/6, les inhibiteurs des PARP, les thérapies ciblant HER2 et l'immunothérapie. Le traitement adjuvant intensifié continue d'apporter un bénéfice aux patientes à haut risque tout en évitant aux patientes à faible risque des traitements inutiles. Les efforts visant à mieux stratifier et identifier les personnes à haut risque se poursuivent, ce qui inclut une stratification pour utiliser les CAM et les SERD oraux. De plus, l'utilisation de l'ADNtc pour suivre et identifier les patientes à risque de récurrence précoce constitue une approche émergente. Les

recherches sont en cours pour en démontrer les avantages cliniques. Ces avancées mettent en évidence un avenir axé sur la précision et l'individualisation des thérapies adjuvantes en vue d'obtenir les meilleurs résultats.

Autrice correspondante

Mita Manna, M.D., FRCPC

Courriel : Mita.Manna@saskcancer.ca

Divulgations des liens financiers :

S. A. : Aucune déclarée.

M. M. : Honoraires de conférencière :

AstraZeneca, Gilead Sciences, Merck, Pfizer, Eli Lilly, Novartis, Knight Therapeutics,

Daichii-Sankyo, and Seagen; **Honoraires de**

consultation : Gilead Sciences, Eli Lilly, Novartis,

Merck, Pfizer, Daichii-Sankyo, AstraZeneca,

Roche, and Seagen; **Subventions/Soutien à**

la recherche : AstraZeneca, RUH Women Leading Philanthropy

Références

1. Brenner DR, Poirier A, Woods RR, Ellison LF, Billette JM, Demers AA, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *CMAJ*. 2022 May 2;194(17):E601-7.
2. Bekes I, Huober J. Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Breast Cancer Patients—Review and Perspectives. *Cancers*. 2023 Aug 21;15(16):4190.
3. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-21.
4. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16;385(25):2336-47.
5. Prat A, Guarneri V, Pascual T, Brasó-Maristany F, Sanfeliu E, Paré L, et al. Development and validation of the new HER2DX assay for predicting pathological response and survival outcome in early-stage HER2-positive breast cancer. *EBioMedicine*. 2022 Jan;75:103801.
6. Sparano JA, Crager MR, Tang G, Gray RJ, Stemmer SM, Shak S. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):557-64.
7. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukiela-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Mar 21;390(12):1080-91.

8. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann of Oncol.* 2024 Oct;S092375342404064X.
9. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *J Clin Oncol.* 2024 Mar 20;42(9):987–93.
10. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2022 Jan 20;40(3):282–93.
11. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer—The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol.* 2021 May 10;39(14):1518–30.
12. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, Toi M, Broom R, Blancas I, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol.* 2022 Jun;33(6):616–2.
13. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Jun 24;384(25):2394–405.
14. Garber J. GS1-09: OlympiA—Phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1 and/or BRCA2 pathogenic variants and high risk HER2-negative primary breast cancer: longer term follow-up. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; 2024 Dec 10-13; San Antonio, TX.
15. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCC.* 2021 Jan 6;19(1):77–102.
16. Geyer CE, Untch M, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2025 Jan 15;392(3):249–57.
17. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. *J Clin Oncol.* 2024 Nov;42(31):3643–51.
18. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlersen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer.* 2021 Feb;21(1):80–91.e7.
19. O'Sullivan CC, Ballman KV, McCall L, Kommalapati A, Zemla T, Weiss A, et al. Alliance A011801 (compassHER2 RD): Postneoadjuvant T-DM1 + Tucatinib/Placebo in Patients with Residual HER2-Positive Invasive Breast Cancer. *Future Oncol.* 2021 Dec;17(34):4665–76.
20. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023 Jan;401(10371):105–17.
21. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):810–21.
22. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Nov 28;391(21):1981–91.
23. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 Jun;376(22):2147–59.
24. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1529–41.
25. Lipsyc-Sharf M, De Bruin EC, Santos K, McEwen R, Stetson D, Patel A, et al. Circulating Tumor DNA and Late Recurrence in High-Risk Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Aug 1;40(22):2408–19.
26. Turner NC, Swift C, Jenkins B, Kilburn L, Coakley M, Beaney M, et al. Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2023 Feb;34(2):200–11.