



Principais drogas no tratamento do câncer de mama



Aline Coelho Gonçalves

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Gustavo Bretas

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Ana Carolina Pires

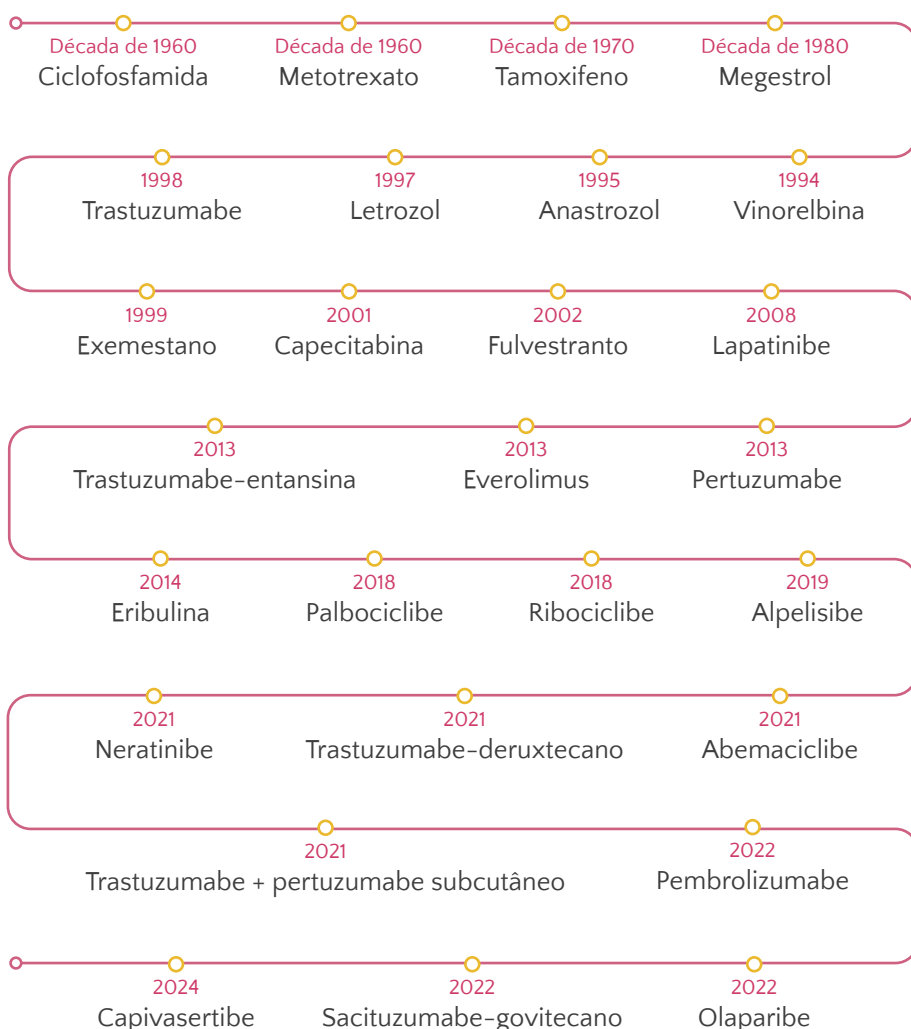
Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

O tratamento farmacológico do câncer de mama evoluiu ao longo dos últimos 50 anos. O tamoxifeno, ainda muito usado nos dias de hoje, foi aprovado para uso na década de 1970, sendo considerado uma das drogas que mudou a história da Oncologia¹. Hoje, dispomos de um arsenal terapêutico envolvendo agentes hormonais, quimioterapias, drogas-alvo, imunoterapia e conjugados anticorpo-droga. Este capítulo revisará os mecanismos de ação e os efeitos colaterais de cada uma das principais classes de medicamentos mais utilizadas.

Figura 1. Aprovações regulatórias no Brasil



2. O ciclo celular

É necessário fazer uma breve revisão do ciclo celular para entender o mecanismo de cada uma das drogas que serão apresentadas a seguir. O ciclo celular é dividido em fases:

G0 – célula quiescente, com baixa atividade do DNA;

G1 – crescimento de pré-replicação do DNA e produção de RNA, proteínas e organelas celulares;

S – chamada de síntese, na qual ocorre replicação do DNA;

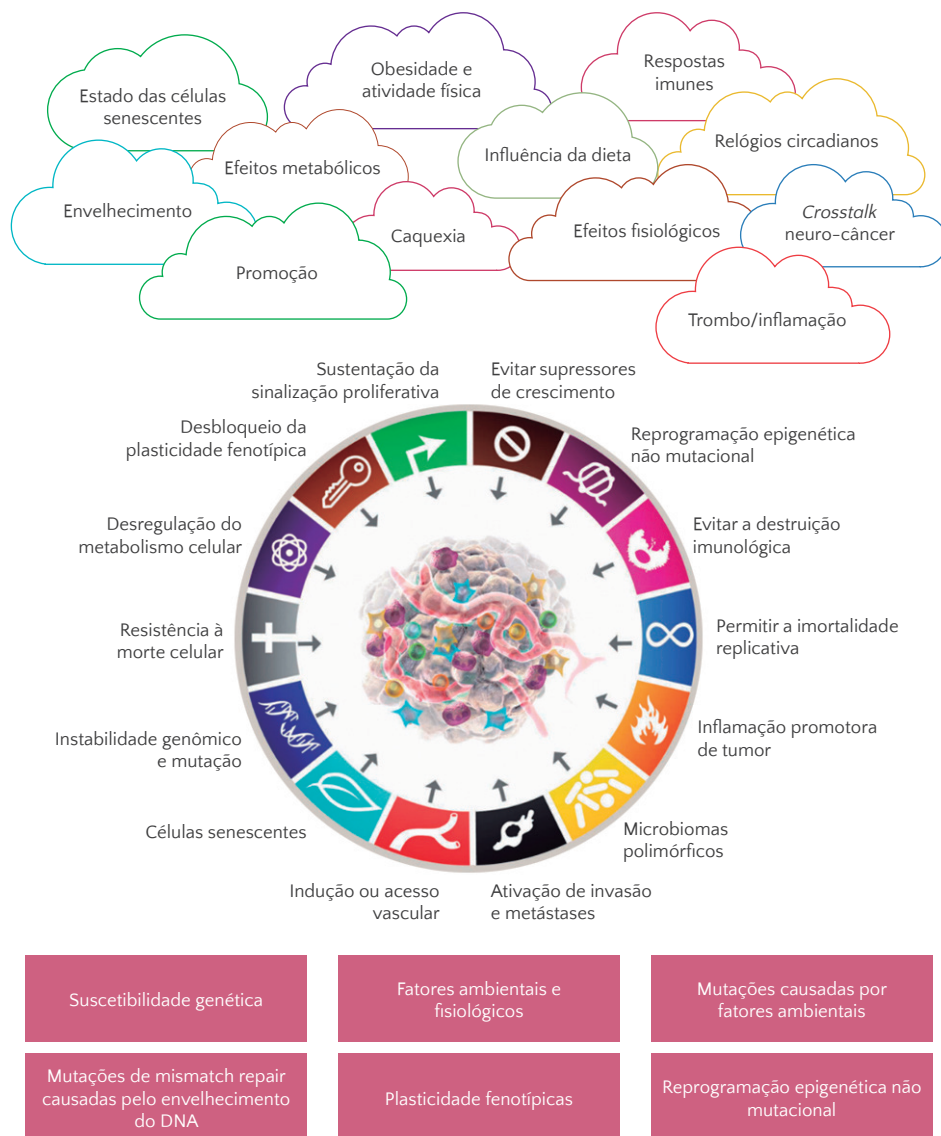
G2 – nessa etapa, ocorrem a síntese dos microtúbulos e a verificação da duplicação dos cromossomos e de possíveis danos no DNA reparados;

M – mitose, dividida em cinco etapas (prófase, prometáfase, metáfase, anáfase e telófase) e culminando com a divisão celular propriamente dita.

Para iniciar a replicação, a célula precisa receber estímulos extracelulares (fatores de crescimento). No final do ciclo G1, existe o chamado ponto de checagem. O sinal de continuidade nesse ponto garante que a célula inicie o ciclo celular. Se a célula não receber o sinal, ela permanece quiescente. Caso algum erro ocorra nesse ponto e não seja reparado, a célula pode entrar em apoptose. Várias alterações genéticas devem ocorrer para uma célula normal se tornar uma célula maligna, com capacidade de evadir a resposta imune natural do hospedeiro. A célula maligna adquire algumas características, chamadas de *hallmarks of cancer*^{2,3}, que são essenciais para o desenvolvimento da neoplasia. Entre essas características, estão:



Figura 2. *Hallmarks of cancer*³



3. Quimioterapia

Antraciclinas⁴

Drogas: doxorubicina (adriamicina), doxorubicina lipossomal peguilada e epirubicina.

Mecanismo de ação: o efeito antitumoral da doxorubicina ocorre por meio dos seguintes mecanismos: inibição da síntese de DNA e de RNA ao se intercalar entre pares de bases de DNA, inibição da topoisomerase II e de formação radicais livres. A doxorubicina lipossomal é uma formulação peguilada que aumenta o tempo de circulação sanguínea por meio da proteção de lipossomas.

Principais toxicidades

Doxorubicina

- Cardiotoxicidade (dose-cumulativa)
- Alopecia
- Potencial emético moderado ou alto
- Mielossupressão
- Vesicante (pode causar ulceração ou necrose)

Doxorubicina lipossomal

- Cardiomiopatia
- Síndrome mão-pé

Alquilantes⁵

Droga: ciclofosfamida, por via oral (VO) ou intravenosa (IV).

Mecanismo de ação: é um pró-fármaco que depende da metabolização hepática para ter atividade. Age como um agente alquilante que impede a divisão celular, mas não é específico de nenhuma fase de ciclo celular.

Principais toxicidades

- Potencial emético moderado ou alto
- Cistite hemorrágica
- Hepatotoxicidade



Taxanos⁶

Drogas: paclitaxel, docetaxel e nab-paclitaxel.

Mecanismo de ação: os taxanos são inibidores de microtúbulos. A maior parte da atividade do docetaxel ocorre durante a fase M do ciclo celular, inibindo os microtúbulos, o que resulta na inibição da síntese de DNA, de RNA e de proteínas. O paclitaxel interfere na fase mitótica tardia do G2, inibindo a replicação celular. O nab-paclitaxel é uma formulação de nanopartículas de paclitaxel ligado à albumina.

Principais toxicidades

Além de alopecia, mialgia e alterações hematológicas e gastrointestinais, os taxanos podem ter toxicidades específicas:

Paclitaxel

- Reações de hipersensibilidade
- Neuropatia periférica – parestesias em “botas e luvas”

Docetaxel

- Edema
- Neuropatia e mialgia

Nab-paclitaxel

- Neuropatia sensorial periférica

Eribulina⁷

Mecanismo de ação: é um inibidor dos microtúbulos não taxano que inibe a fase de crescimento do microtúbulo e interrompe o ciclo celular nas fases G2 e M.

Principais toxicidades

- Edema periférico
- Alopecia
- Neutropenia
- Neuropatia periférica

Alcaloide da vinca⁸

Droga: vinorelbina, por via oral (VO) ou intravenosa (IV).

Mecanismo de ação: a vinorelbina é um alcaloide da vinca que se liga à tubulina e inibe a formação de microtúbulos, portanto, interrompendo a formação do fuso mitótico. É específico para as fases M e S do ciclo celular.

Principais toxicidades

- Neurotoxicidade e neuropatia periférica
- Hepatotoxicidade
- Alopecia
- Mielossupressão
- Vesicante (IV)

Antimetabólitos⁹

Drogas: 5-fluorouracil, capecitabina, metotrexato e gencitabina.

Mecanismo de ação: o fluorouracil e a gencitabina são antimetabólitos de pirimidina, que inibem a síntese de DNA. O fluorouracil é específico das fases G1 e S do ciclo celular e a gencitabina é específica da fase S. A capecitabina é um pró-fármaco e necessita da hidrólise hepática para formar fluorouracil, sua forma ativa. O metotrexato é um antimetabólito de folato, específico para a fase S do ciclo, que inibe a síntese, o reparo e a replicação celular do DNA.

Principais toxicidades

5-fluorouracil e capecitabina

- Cardiotoxicidade
- Síndrome mão-pé
- Diarreia

Metotrexato

- Mucosite (dose-dependente)
- Cirrose hepática
- Mielossupressão
- Pneumonite intersticial

Gencitabina

- Mielotoxicidade
- Edema



4. Hormonioterapia

Modulador seletivo do receptor de estrogênio (RE)¹

Droga: tamoxifeno.

Mecanismo de ação: é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), com propriedade citostática, que se liga competitivamente aos receptores de estrogênio, diminui a síntese de DNA e inibe os efeitos do estrogênio, bloqueando a proliferação tumoral na mama. Embora possua antiestrogênico na mama, pode agir como um agonista do estrogênio em diferentes tecidos.

Principais toxicidades

- Fogachos
- Irregularidade menstrual
- Espessamento endometrial (< 1% de risco de câncer de endométrio)
- Alterações da libido
- Labilidade emocional
- Eventos tromboembólicos

Inibidor da aromatase¹⁰

Mecanismo de ação: a síntese dos hormônios ovarianos cessa após a menopausa. No entanto, o estrogênio continua a ser convertido de andrógenos (produzidos pelas glândulas suprarrenais) pela aromatase, uma enzima do citocromo P450. Os inibidores de aromatase diferem em seus modos de interação e de inativação da aromatase e podem ser classificados em esteroidais e não esteroidais.

Drogas não esteroidais: anastrozol (inibidor seletivo) e letrozol (inibidor competitivo não esteroide do sistema enzimático da aromatase).

Droga esteroidal: exemestano (inativador irreversível da aromatase).

Principais toxicidades

- Diminuição da densidade óssea
- Hipercolesterolemia
- Eventos cardiovasculares
- Artralgia e mialgia
- Astenia e cefaleia

Degradador seletivo de RE (SERD)¹⁰

Droga: fulvestranto.

Mecanismo de ação: é um degradador seletivo de RE (SERD) que resulta na supressão da proteína dos receptores de estrogênio nos tumores e em outros tecidos-alvo. Dessa forma, bloqueia completamente a ação trófica do estrogênio.

Principais toxicidades

- Dor no local da injeção (aplicação intramuscular – IM)
- Diarreia
- Aumento das enzimas hepáticas
- Fogacho
- Vasodilatação
- Artralgia e mialgia
- Dor abdominal

Agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GNRH)¹¹

Drogas: goserrelina e leuprorrelina.

Mecanismo de ação: a administração crônica de goserrelina resulta em uma supressão sustentada do LH e do FSH, o que leva a uma queda nas concentrações séricas de estradiol.

Principais toxicidades

- Edema periférico
- Vasodilatação
- Diminuição da libido
- Depressão
- Acne

Inibidores de quinase dependente de ciclina¹²

Drogas: palbociclib, ribociclib e abemaciclib.

Mecanismos de ação: as quinases dependentes de ciclina (CDKs) são importantes na regulação e na progressão do ciclo celular, permitindo a transição entre diferentes fases. As ciclinas são sintetizadas e degradadas durante o ciclo celular e são necessárias para ativar as CDKs. Como reguladoras do ciclo celular, sua inibição



garante que células doentes não entrem em divisão celular, evitando assim que se proliferem, levando à morte. No caso do câncer de mama, as drogas agem inibindo as CDKs 4 e 6. O palbociclib e o ribociclibe têm estruturas semelhantes, enquanto o abemaciclibe tem uma forma diferente, sendo capaz também de inibir a ciclina D1. Todos agem na fase G1 do ciclo celular (ponto de checagem).

Principais toxicidades

Palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe

- Fadiga, cefaleia e alopecia (~30%)
- Neutropenia: a neutropenia febril é rara, sendo mais comum com palbociclibe e ribociclibe

Ribociclibe

- Aumento do intervalo de QT (administrar o ribociclibe apenas em pacientes com QTcF < 450mseg)
- Hepatotoxicidade

Abemaciclibe

- Diarreia
- Náusea
- Aumento da creatinina

Inibidores da via PI3K-AKT-PTEN^{13,14}

Drogas: alpelisibe e capivasertibe.

Mecanismo de ação: são inibidores de tirosina-quinase que agem na via da AKT. A via do AKT em tumores pode estar ativada por conta de mutações no AKT1 e perda da PTEN, bem como mutações da PIK3CA. O gene PI3K produz uma proteína que estimula a divisão celular e, por consequência, está envolvida em diversas neoplasias. Entre as pacientes com câncer de mama do tipo luminal, 40% apresentam mutações somáticas em PIK3CA. O alpelisibe inibe isoformas da PI3K, enquanto o capivasertibe inibe o AKT.

Principais toxicidades

- Hiperglicemia
- Diarreia
- Fadiga
- *Rash* cutâneo

- Alopecia
- Estomatite

Inibidores de mTOR¹⁵

Droga: everolimus.

Mecanismo de ação: inibe a proteína intracelular mTOR (via PI3K-AKT-mTOR), que age na proliferação das células cancerígenas.

Principais toxicidades

- Erupção cutânea
- Dor abdominal
- Mucosite e estomatite
- Diarreia
- Fadiga
- Hiperglicemia
- Pneumonite

Inibidores da PARP¹⁶⁻¹⁸

Drogas: olaparibe e talazoparibe.

Mecanismo de ação: as PARP são enzimas importantes para o reparo de cadeia simples do DNA. Os inibidores de PARP agem se ligando às PARP, impedindo o reparo de fita simples. Com duplicação do DNA, a lesão de fita simples (não reparada pela PARP) se duplica. Portanto, temos um DNA com lesão de dupla-fita. Em células normais, o sistema de reparo por recombinação homóloga (BRCA-1, BRCA-2, PALB2 e ATM, entre outros) atua no reparo de dano de dupla-fita e, com o DNA reparado, a célula sobrevive. Em pacientes com mutação de BRCA-1 e/ou BRCA-2, esse sistema de reparo de dano de dupla-fita não funciona e a célula morre.

Principais toxicidades

- Mielossupressão (anemia)
- Fadiga
- Náuseas
- Dor abdominal



5. Imunoterapia¹⁹⁻²¹

Drogas: pembrolizumabe e atezolizumabe.

Mecanismo de ação: algumas células malignas têm a capacidade de escapar do sistema imunológico, pois expressam, em sua membrana, ligantes que inibem a ação do sistema imune, como o PD-1, que é uma imunoglobulina que inativa as células T, as células B e as células *natural killer* (NK). O objetivo terapêutico da imunoterapia é bloquear o receptor PD-1 ou seus ligantes PD-L1 e PD-L2. O bloqueio dessa ligação PD-1 e PD-L1 permite que as células T ativadas secretem citocinas para restaurar a resposta imune antitumoral.

As duas drogas imunoterápicas aprovadas para o tratamento do câncer de mama são o pembrolizumabe e o atezolizumabe. O pembrolizumabe se liga ao receptor de PD-1 e bloqueia sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2, ligação responsável pela inibição da resposta imune mediada pela via PD-1. Já o atezolizumabe se liga ao PD-L1 expresso nas células tumorais ou nas células imunológicas infiltrantes de tumores (TILs) e bloqueia sua interação com os receptores PD-1 e B7-1, presentes nas células T e em células apresentadoras de antígeno.

Principais toxicidades

- Efeitos imunomediados (pneumonite, tireoidite e hepatite)

6. Terapia anti-HER com anticorpos monoclonais^{22,23}

Trastuzumabe

Mecanismo de ação: o trastuzumabe é um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular da proteína do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) e inibe a proliferação de células que superexpressam o HER-2.

Principal toxicidade

- Cardiotoxicidade (não dose-dependente e reversível)

Pertuzumabe

Mecanismo de ação: é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que age seletivamente sobre o domínio extracelular de dimerização (subdomínio II) do HER-2. Dessa forma, bloqueia a heterodimerização do HER-2 e impede a sinalização intracelular de crescimento celular. O pertuzumabe age em um domínio diferente do trastuzumabe, de modo que, quando usados em combinação, ocorre uma inibição mais completa da sinalização de HER-2.

Principal toxicidade

- Diarreia

7. Inibidores de tirosina-quinase

Lapatinibe²⁴

Mecanismo de ação: inibidor reversível de tirosina-quinase que inibe o EGFR (ErbB1) e HER-2 (ErbB2) que regula a proliferação celular em tumores que o expressam.

Principais toxicidades

- Síndrome mão-pé
- Diarreia
- Náusea

Tucatinibe²⁵

Mecanismo de ação: o tucatinibe é um inibidor da tirosina-quinase altamente seletivo para o HER-2, com atividade antitumoral em células tumorais que expressam o HER-2.

Principais toxicidades

- Síndrome mão-pé
- *Rash* cutâneo
- Náusea
- Hepatotoxicidade



Neratinibe²⁶

Mecanismo de ação: o neratinibe é um inibidor irreversível de tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), do HER-2 e do HER-4.

Principais toxicidades

- Dor abdominal
- Diarreia
- Náusea
- Fadiga

8. Conjugados anticorpo-droga (ADC)

O princípio do conjugado anticorpo-droga é a associação na mesma molécula de um anticorpo com alvo definido na membrana celular e de um potente quimioterápico unidos por meio de um ligante. O anticorpo se liga ao seu receptor na membrana celular e internaliza o composto. O ligante, por sua vez, é degradado no interior da célula, onde libera o quimioterápico. Esse mecanismo prevê um aumento de eficácia, com redução de toxicidade do tratamento.

Anti-HER-2

Trastuzumabe-entansina (TDM-1)²⁷

Mecanismo de ação: é um conjugado do trastuzumabe (anti-HER-2) ligado ao DM1, um inibidor de microtúbulos altamente potente, derivado da maitansina. Como o TDM1 é transportado para o meio intracelular pelo trastuzumabe, ocorre um aumento da atividade citotóxica.

Principais toxicidades

- Mielotoxicidade (principalmente plaquetopenia)
- Cardiotoxicidade
- Diarreia
- Hepatotoxicidade

Trastuzumabe-deruxtecano (TDXd)²⁸

Mecanismo de ação: é um conjugado anticorpo-droga formado por três componentes: o anticorpo monoclonal com a mesma sequência de aminoácidos do trastuzumabe; o agente citotóxico derivado do exatecano, cuja ação é baseada na inibição da topoisomerase I; e um ligante, com a função de ligar a quimioterapia ao anticorpo.

Principais toxicidades

- Pneumonite
- Moderado a alto potencial emetogênico
- Alopecia
- Mielotoxicidade
- Cardiotoxicidade

Anti-TROP-2

Sacituzumabe-govitecano²⁹

Mecanismo de ação: é um anticorpo-droga conjugado composto por um anticorpo, cujo alvo é o antígeno de superfície celular do trofoblasto humano 2 (TROP-2), acoplado ao SN-38, um inibidor da topoisomerase I.

Principais toxicidades

- Fadiga
- Alopecia
- Moderado a alto potencial emetogênico
- Diarreia
- Neutropenia (neutropenia febril em 6% dos casos)

Datopotamabe³⁰

Mecanismo de ação: é um ADC que consiste em uma molécula composta de um anticorpo monoclonal associado a um ligante clivável e uma droga inibidora de topoisomerase I citotóxica potente (Topo- I). O anticorpo se liga às células que expressam o receptor TROP-2.



Principais toxicidades

- Estomatite
- Náusea
- Fadiga
- Alopecia

9. Inibidores de osteólise³¹

Bisfosfonatos

Drogas: ácido zoledrônico, clodronato, ibandronato e pamidronato.

Mecanismo de ação: inibem a reabsorção óssea por meio de ações nos osteoclastos ou nos precursores dos osteoclastos.

Inibidor do ligante RANKL

Droga: denosumabe.

Mecanismo de ação: os osteoblastos secretam o ligante RANKL, que por sua vez ativa os precursores dos osteoclastos e, conseqüentemente, a osteólise. O denosumabe se liga ao RANKL, bloqueia sua interação e previne a formação de osteoclastos, levando à diminuição da reabsorção óssea e ao aumento da massa óssea na osteoporose.

Principais toxicidades

- Síndrome *flu-like*
- Osteonecrose de mandíbula
- Hipocalcemia
- Artralgia

Referências

1. Kiang DT, Kennedy BJ. Tamoxifen (antiestrogen) therapy in advanced breast cancer. *Ann Intern Med.* 1977;87(6):687-90.
2. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46.

3. Swanton C, Bernard E, Abbosh C et al. Embracing cancer complexity: hallmarks of systemic disease. *Cell*. 2024;187(7):1589–616.
4. Venkatesh P, Kasi A. Anthracyclines. 30 jan 2023. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Acesso em: 25 jul 2024. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538187>.
5. Gate L, Tew KD. Alkylating agents. In: Minev B (ed.). *Cancer management in man: chemotherapy, biological therapy, hyperthermia and supporting measures*. Cancer Growth and Progression, v.13. Dordrecht (Países Baixos): Springer; 2011.
6. Ismail U, Killeen RB. Taxane toxicity. 12 mar 2023. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Acesso em: 25 jul 2024. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589655>.
7. Cortes J, Schöffski P, Littlefield BA. Multiple modes of action of eribulin mesylate: emerging data and clinical implications. *Cancer Treat Rev*. 2018;70:190–8.
8. Arora RD, Chen RJ, Menezes RG. Vinca alkaloid toxicity. 10 mar 2024. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Acesso em: 25 jul 2024. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557842>.
9. Antimetabolite: an overview. ScienceDirect Topics. [Internet] Acesso em: 25 jul 2024. Disponível em: <www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/antimetabolite>.
10. Peters A, Tadi P. Aromatase inhibitors. 4 jul 2023. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Acesso em: 25 jul 2024. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557856>.
11. Huerta-Reyes M, Maya-Núñez G, Pérez-Solis MA et al. Treatment of breast cancer with gonadotropin-releasing hormone analogs. *Front Oncol*. 2019;9:943.
12. Spring LM, Wander SA, Andre F et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet*. 2020;395(10226):817–27.
13. André F, Ciruelos E, Rubovszky G et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929–40.
14. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(22):2058–70.
15. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520–9.
16. Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–33.
17. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394–405.
18. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753–63.
19. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217–26.
20. Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–21.
21. Schmid P, Rugo HS, Adams et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):44–59.
22. Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1448–57.
23. Tan AR, Im SA, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):85–97.
24. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733–43.
25. Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597–609.



26. Saura C, Oliveira M, Feng YH et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3138-49.
27. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.
28. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
29. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-41.
30. Bardia A, Krop IE, Kogawa T et al. Datopotamab deruxtecan in advanced or metastatic HR+/HER2- and triple-negative breast cancer: results from the phase I TROPION-PanTumor01 study. *J Clin Oncol Off.* 2024;42(19):2281-94.
31. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5132-9.