



Ο ρόλος της Χειρουργικής στο De Novo Μεταστατικό Καρκίνο Μαστού



Στέργιος Ε. Δουβετζέμης, MD, PhD, FRCS, FEBS, CEBS

Χειρουργός Μαστού

Διευθυντής Δ' Κλινικής Μαστού, Metropolitan General Hospital

Εξεταστής της UEMS για τη χορήγηση της Ευρωπαϊκής Πιστοποίησης της Χειρουργικής του Μαστού

Αν.Καθηγητής Ιατρικής Σχολής University of Nicosia και Deputy Academic Lead για τα νοσοκομεία του ομίλου HHG

Senior Lecturer (Αναπληρωτής Καθηγητής) Ιατρικής Σχολής King's College London

Ο ρόλος της χειρουργικής στο de novo μεταστατικό καρκίνο μαστού (MKM) παραμένει περιορισμένος και για την ακρίβεια έχει θέση μόνο στις περιπτώσεις που η χειρουργική παρέμβαση είναι αναπόφευκτη για τον τοπικό έλεγχο της νόσου, εάν υπάρχει αιμορραγία ή εξέλκωση. Ένα ερώτημα που απασχολεί εδώ και δεκαετίες την ιατρική κοινότητα είναι εάν η χειρουργική παρέμβαση στην πρωτοπαθή εστία θα μπορούσε να προσφέρει κάποιο όφελος στις ασθενείς και κυρίως να επιμηκύνει την επιβίωσή τους (OS) και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής τους (QoL).

Η σκέψη για χειρουργική παρέμβαση προκύπτει κυρίως για τις παρακάτω περιπτώσεις:

- Αύξηση του μεγέθους μόνο της πρωτοπαθούς εστίας σε κατά τα άλλα σταθερή μεταστατική νόσο επί μακρόν
- Εκτομή πρωτοπαθούς εστίας μετά από υποχώρηση όλων των μεταστατικών εστιών απεικονιστικά
- Εκτομή πρωτοπαθούς και όλων των μεταστατικών εστιών όταν είναι εφικτό
- Επιθυμία ασθενούς για χειρουργική παρέμβαση

Εκτός των άλλων, μένει να απαντηθεί και το ερώτημα εάν υπάρξει χειρουργική παρέμβαση ποια θα είναι

η έκτασή της; Για παράδειγμα, εάν απαιτείται μαστεκτομή θα προσφερθεί στην ασθενή ως επιλογή και η πλαστική αποκατάσταση; Πέραν της παρέμβασης στο μαστό, έχει νόημα να υπάρξει παρέμβαση και στη μασχάλη, εάν δεν υπάρχει θέμα τοπικού ελέγχου;

Είναι γνωστό ότι οι απομακρυσμένες μεταστάσεις στον ΚΜ αποτελούν συστηματική νόσο. Στόχος της θεραπείας δεν είναι η ίαση, αλλά η επιμήκυνση της επιβίωσης και η βελτίωση της ποιότητας ζωής, ενώ κυρία θεραπευτική επιλογή αποτελεί η συστηματική θεραπεία (ενδοκρινική θεραπεία, χημειοθεραπεία, στοχευμένες θεραπείες, ανοσοθεραπεία). Ο ρόλος της τοπικο-περιοχικής θεραπείας, όπως προαναφέρθηκε, είναι κατά κανόνα παρηγορικός, για τον τοπικό έλεγχο της νόσου, σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή εξέλκωσης.

Όμως, ο μεταστατικός καρκίνος μαστού (MKM) έχει μεγάλη ετερογένεια η οποία εξαρτάται από πολλούς παράγοντες (φορτίο νόσου, όργανα που νοσούν, υπότυπος καρκίνου, βιολογία του όγκου, γενική κατάσταση ασθενούς) και η συνολική επιβίωση μπορεί να είναι από μήνες μέχρι δεκαετίες. Η πρόοδος της συστηματικής θεραπείας έχει συμβάλει στην παράταση της επιβίωσης στο MKM, κατά 1% -2% ετησίως (1, 2). Η πενταετής επιβίωση για MKM αυξήθηκε από

10% που ήταν το 1970 σε σχεδόν 40% μετά το 1995 (3) και η μέση επιβίωση αυξήθηκε από 20 σε 26 μήνες τις τελευταίες 2 δεκαετίες (4). Δυστυχώς, παρά την αρχική ανταπόκριση στη συστηματική θεραπεία, οι περισσότερες ασθενείς αναπτύσσουν πρόοδο νόσου σε 12- 24 μήνες. Η μέση επιβίωση ασθενών με μη ανταποκρινόμενη νόσο είναι 18-24 μήνες, με πενταετή επιβίωση κάτω από 5% (2).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν μας όλα τα ανωτέρω γεννάται το ερώτημα εάν η χρήση πιο ριζικών τοπικών θεραπευτικών επιλογών σε επιλεγμένους ασθενείς με MKM μπορούν να επιμηκύνουν την επιβίωση και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους, πέραν του να προσφέρουν παρηγορική θεραπεία. Κάθε τέτοιο ερώτημα στην ιατρική απαντάται με ασφάλεια μόνο από καλά σχεδιασμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Πράγματι, κλινικές μελέτες εξέτασαν την κλινική σημασία της χειρουργικής θεραπείας στην επιβίωση σε ασθενείς με MKM. Δεν ήταν όμως όλες προοπτικές και δεν ήταν όλες καλά σχεδιασμένες. Συγκεκριμένα, 4 προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs) και αρκετές αναδρομικές μελέτες εξέτασαν εάν η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου μπορεί να βελτιώσει το OS (Overall survival) σε ασθενείς με MKM, ενώ κάποια case-control studies μελέτησαν εάν η εκτο-



μή των απομακρυσμένων μεταστάσεων, μπορεί να προσφέρει κάποιο όφελος στο OS (5).

Μια μετα-ανάλυση 19 αναδρομικών μελετών οι οποίες συνέκριναν την συστηματική θεραπεία με ή χωρίς την προσθήκη τοπικής χειρουργικής θεραπείας, έδειξε ότι η επιβίωση βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά με την εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας [pooled HR 0.65, 95% CI 0.60 - 0.71 ($p < 0.01$)] (6). Μια ακόμη μετα-ανάλυση 12 αναδρομικών μελετών έδειξε παρόμοια αποτελέσματα (OR 0.65, 95% CI 0.59 - 0.72) (7), ενώ και μια μεγαλύτερη μετα-ανάλυση 34 αναδρομικών μελετών και 3 προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η προσθήκη χειρουργικής εκτομής μείωσε τη θνητότητα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (HR 0.64, 95% CI 0.60 - 0.68) (8). Όμως, σε όλες τις προαναφερθείσες μετα-αναλύσεις που έδειξαν όφελος από την προσθήκη χειρουργικής παρέμβασης χρησιμοποιήθηκαν αναδρομικές μελέτες, γεγονός που συνεπάγεται συστηματικά λάθη (selecton bias).

Εστιάζοντας σε πιο αξιόπιστα δεδομένα, αυτά των προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, υπάρχουν 4 τέτοιες μελέτες οι οποίες συνέκριναν τη συστηματική θεραπεία με την τοπική θεραπεία η οποία ακολουθήθηκε από συστηματική θεραπεία. Συγκεκριμένα, εξέτασαν εάν η εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς με MKM.

Στην Ινδική μελέτη των Badwe R et al. τυχαιοποιήθηκαν 350 ασθενείς με MKM. Όσοι εξ' αυτών είχαν εξαιρέσιμο ER(+) KM έλαβαν «νέο-επικουρική» ενδοκρινική θεραπεία (ET) μέχρι την εμφάνιση πρόοδου νόσου και όσοι είχαν μη εξαιρέσιμο KM έλαβαν «νέο-επικουρική» χημειοθεραπεία, υπό την προϋπόθεση ότι θα εμφάνιζαν μερική ή πλήρη ανταπόκριση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν ή να μην υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση στο μαστό και τη μασχάλη. Στη μελέτη αυτή και τα 2 γκρουπ είχαν παρόμοιο OS (median follow up 23 months, median OS: 19.2

vs 20.5 months, $p = 0.79$) (9).

Αντιθέτως, η Τουρκική μελέτη MF07-01 trial, στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 278 ασθενείς, έδειξε στατιστικά σημαντικά βελτιωμένο OS στο γκρουπ των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε τοπικο-περιοχική θεραπεία (median follow up 40 μήνες, OS 46 vs 37 μήνες, $p = 0.005$). Συγκεκριμένα τα 3 πρώτα χρόνια τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια για τα 2 γκρουπ. Η διαφορά στο OS φάνηκε από τον τρίτο και μέχρι τον πέμπτο χρόνο παρακολούθησης. Όμως εάν δει κανείς τα δεδομένα πιο αναλυτικά, τα δύο γκρουπ δεν ήταν ισορροπημένα σε αναλογία υποτύπων καρκίνου μαστού (KM), καθώς στο γκρουπ της τοπικο-περιοχικής θεραπείας υπήρχαν περισσότεροι ER(+) KM, ενώ στο γκρουπ που δε χορηγήθηκε τοπικο-περιοχική θεραπεία υπήρχαν περισσότεροι τριπλά αρνητικοί καρκίνοι μαστού (TNBC) (85.5% vs 71.8%, $p = 0.01$ και 7.3% vs 17.4%, $p = 0.01$, αντίστοιχα) (10, 11).

Στην Αυστριακή μελέτη Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 28 (ABCSG28) POSITIVE trial, ο αρχικός σχεδιασμός ήταν για 254 ασθενείς, αλλά τυχαιοποιήθηκαν μόλις 90, καθώς τερματίστηκε πρόωρα, λόγω πτωχής συμμετοχής. Στη μελέτη αυτή με median follow up 37.5 μήνες, το OS ήταν 34.6 μήνες για το γκρουπ του χειρουργείου και 54.8 μήνες για το γκρουπ που δε χορηγήθηκε τοπικο-περιοχική θεραπεία ($p = 0.267$). Επίσης, το χειρουργείο δε φάνηκε να βελτιώνει ούτε το QOL [measured by European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 and QLQ BR23] (12, 13).

Δύο μετα-αναλύσεις αυτών των 3 προοπτικών μελετών έδειξαν ότι η χειρουργική εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας δε βελτιώνει το OS (HR, 0.81, 95% CI 0.57 - 1.14 στη μελέτη των Gera et al. και OR 0.81, 95% CI 0.60 - 1.11 στη μελέτη των Tsukioki et al.) (7,8).

Η Αμερικάνικη μελέτη The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E2108 trial τυχαιοποίησε 256 ασθενείς με de novo MKM που δεν εμ-

φάνισαν πρόοδο νόσου μετά από 4-8 μήνες συστηματικής θεραπείας της επιλογής του θεράποντος (optimal systemic therapy). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τοπική θεραπεία ή συνέχιση της συστηματικής θεραπείας. Και αυτή η μελέτη δεν έδειξε σημαντική διαφορά στο OS (median follow up 53 μήνες, OS: 54.9 vs 53.1 μήνες, αντίστοιχα, $p = 0.57$) (14).

Η exploratory post-hoc sub-group ανάλυση έδειξε ότι το OS μειώθηκε στο γκρουπ των ασθενών που έλαβαν τοπική θεραπεία για τους 20 ασθενείς με TNBC (HR 3.33, 95% CI 1.09 - 10.12), ενώ ήταν παρόμοιο για τους υπόλοιπους υποτύπους (HR 1.05, 95% CI 0.49 - 2.24 για HER2-positive KM; HR 0.88, 95% CI 0.56 - 1.39 για HER2-negative KM). Συνεπώς, φάνηκε ότι η τοπική θεραπεία έχει διαφορετική επίπτωση στο OS ανάλογα με τον υπότυπο του KM, όμως το συμπέρασμα αυτό θέλει προσοχή εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών στο κάθε sub-group. Επίσης φάνηκε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο είχαν χειρότερο QOL στους 18 μήνες μετά την τυχαιοποίηση ($p = 0.01$) και παρόμοιο σε οποιαδήποτε άλλη χρονική στιγμή, όπως μετρήθηκε από το Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Trial Outcome Index (FACT-B TOI) (14).

Μια μετα-ανάλυση αυτών των 4 RCTs έδειξε ότι η τοπικο-περιοχική θεραπεία δε βελτιώνει το OS για τον intention-to-treat population (HR 0.97, 95% CI 0.72 - 1.29). Η sub-group ανάλυση έδειξε ότι η τοπικο-περιοχική θεραπεία δε βελτιώνει το OS για κανέναν υπότυπο (HR 1.4, 95% CI 0.50 - 3.91 για TNBC), (HR 0.96, 95% CI 0.65 - 1.43 για ER-positive KM) και (HR 0.93, 95% CI 0.68 - 1.28 για HER2-positive KM), ενώ δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την επίπτωση της χειρουργικής παρέμβασης στο OS ανάλογα με τον τύπο των μεταστάσεων (15).

Μια πρόσφατη πολύ-κεντρική προοπτική μελέτη καταγραφής (the BOMET MF14-01 trial) έδειξε ότι το χειρουργείο βελτίωσε στατιστικά σημαντικά το OS για ασθενείς με de novo MKM με μόνο οστικές μεταστά-



σεις (median FU: 3 years, HR 0.41, 95%CI 0.30 - 0.57). Τα δεδομένα της είναι χρήσιμα, επειδή είναι προοπτική μελέτη, όμως, πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπ' όψιν ότι δεν είναι τυχαιοποιημένη (16). Επίσης, μια Ιαπωνική πολύ-κεντρική μελέτη φάσης III, που είναι σε εξέλιξη (είχε τυχαιοποιήσει 307 ασθενείς μέχρι το 2017), μελετά το όφελος του χειρουργείου στο OS ασθενών με MKM που ανταποκρίνονται στη συστηματική θεραπεία (17).

Η αντίληψη για τη μεταστατική νόσο άλλαξε όταν οι Hellman et al εισήγαγαν τον όρο «ολιγομεταστατική νόσος» για την αρχόμενη μεταστατική νόσο με περιορισμένο αριθμό εντοπίσεων (18). Είναι γεγονός πως μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κοινά αποδεκτός ορισμός της «ολιγομεταστατικής νόσου». Το International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer πρότεινε τον εξής ορισμό: "limited number and size of metastatic lesions, potentially amenable for local treatment, and potential for achieving complete remission" (19).

Σύμφωνα με το σκεπτικό της ολιγομεταστατικής νόσου, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις οι μεταστάσεις μπορούν να αντιμετωπισθούν ριζικά, με συνδυασμό τοπικής και συστηματικής θεραπείας, με στόχο την ίαση. Σε

κάποιες περιπτώσεις, μάλιστα, που έγινε χειρουργική εκτομή των απομακρυσμένων μεταστάσεων φάνηκε επίτευξη μακροχρόνιας επιβίωσης (17). Όμως, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες RCTs που να μελετούν τη χειρουργική εκτομή μεταστατικών εστιών. Επίσης, δεν πρέπει να αγνοούμε το γεγονός ότι η πρόοδος της συστηματικής θεραπείας έχει συμβάλει, από μόνη της, στην επιμήκυνση του OS ασθενών με MKM. Συνεπώς, το όφελος της χειρουργικής παρέμβασης στην πρωτοπαθή εστία ή στις απομακρυσμένες μεταστατικές εστίες παραμένει ασαφές.

Για κάποιους ασθενείς με MKM μπορεί η θεραπευτική προσέγγιση να έχει ως στόχο την ίαση (curative intent), όμως, δε γνωρίζουμε ακόμα ποιοι ακριβώς είναι αυτοί οι ασθενείς και ποιος ο ιδανικός συνδυασμός θεραπειών για να επιτευχθεί η ίαση. Προς το παρόν τα δεδομένα έδειξαν ότι το χειρουργείο δε βελτιώνει το OS. Βελτιώνει το local progression-free survival, όμως το distant progression-free survival επιδεινώνεται. Για να υποβάλλουμε έναν ασθενή σε ριζικές τοπικές θεραπείες πρέπει υπάρχει αποδεδειγμένο όφελος για τον ασθενή. Οι RCTs είναι η ιδανική λύση για να δοθεί ασφαλής απάντηση. Κάτι

τέτοιο, όμως, απαιτεί πολλά χρόνια και τα αποτελέσματα των μελετών αναπόφευκτα δε θα είναι επίκαιρα, κατά τη δημοσίευσή τους, καθώς στο διάστημα αυτό οι συστηματικές θεραπείες θα έχουν προοδεύσει πολύ.

Συμπερασματικά, είναι χρήσιμο να υπάρξει σαφής ορισμός και καλύτερη κατανόηση της ολιγο-μεταστατικής νόσου, καθώς και ακριβής διαχωρισμός της από την πολύ-μεταστατική νόσο, με τη χρήση microRNA και άλλων μοριακών προγεγύσεων (δυνατότητα ανεύρεσης minimal-residual disease με χρήση circulating tumor DNA και molecular imaging), ώστε να γίνεται με ακρίβεια η δημιουργία θεραπευτικών στρατηγικών, με στόχο την ίαση, για συγκεκριμένους ασθενείς με MKM (20-22).

Κλείνοντας, αντί epilόγου, αξίζει να αναφερθεί η σύσταση της ESMO για το συγκεκριμένο θέμα: "Therapeutic decisions need to be made in a multidisciplinary context for patients who are newly diagnosed with stage IV breast cancer with intact primary tumor. In the absence of symptomatic local disease, locoregional treatment of the primary tumor is not beneficial to improve overall survival and therefore is not recommended in routine" (23).



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time Trends of Overall Survival Among Metastatic Breast Cancer Patients in the Real-Life ESME Cohort. *Eur J Cancer* (2018) 96:17–24. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.015
- Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer be Cured? *J Natl Cancer Inst* (2010) 102(7):456–63. doi: 10.1093/jnci/djq029
- Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer*.2004;100(1):44–52. doi:10.1002/cncr.11859
- Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, Schroeder MC. Initial surgery and survival in stage IV breast cancer in the United States, 1988–2011. *JAMA Surg*. 2016;151(5):424–431. doi:10.1001/jamasurg.2015.4539
- Ueno T. Surgical Management of Metastatic Breast Cancer: A Mini Review. *Front Oncol* (2022) 12. doi: 10.3389/fonc.2022.910544
- Lu S, Wu J, Fang Y, Wang W, Zong Y, Chen X, et al. The Impact of Surgical Excision of the Primary Tumor in Stage IV Breast Cancer on Survival: A Meta-Analysis. *Oncotarget* (2018) 9(14):11816–23. doi: 10.18632/oncotarget.23189
- Tsukioki T, Shien T, Doihara H. Effect of Local Surgery on Outcomes of Stage IV Breast Cancer. *Transl Cancer Res* (2020) 9(8):5102–7. doi:10.21037/tcr.2020.01.60
- Gera R, Chehade H, Wazir U, Tayeh S, Kasem A, Mokbel K. Locoregional Therapy of the Primary Tumour in De Novo Stage IV Breast Cancer in 216 066 Patients: A Meta-Analysis. *Sci Rep* (2020) 10(1):2952. doi: 10.1038/s41598-020-59908-1
- Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional Treatment Versus No Treatment of the Primary Tumour in Metastatic Breast Cancer: An Open-Label Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol* (2015) 16(13):1380–8. doi: 10.1016/S14702045(15)00135-7
- Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, Gulluoglu BM. Randomized Trial Comparing Locoregional Resection of Primary Tumor With No Surgery in Stage IV Breast Cancer at the Presentation (Protocol MF07-01): A Study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases. *Breast J* (2009) 15(4):399–403. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00744.x
- Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor With No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* (2018) 25(11):3141–9. doi: 10.1245/s10434-0186494-6
- Fitzal F, Bjelic-Radicic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYTIIVE Trial. *Ann Surg* (2019) 269(6):1163–9. doi: 10.1097/SLA.0000000000002771
- Bjelic-Radicic V, Fitzal F, Knauer M, Steger G, Egle D, Greil R, et al. Primary Surgery Versus No Surgery in Synchronous Metastatic Breast Cancer: Patient- Reported Quality-of-Life Outcomes of the Prospective Randomized Multicenter ABCSG-28 Posyrtive Trial. *BMC Cancer* (2020) 20(1):392. doi: 10.1186/s12885-020-06894-2
- Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, et al. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (Ea2108). *J Clin Oncol* (2022) 40(9):978–87. doi: 10.1200/JCO.21.02006
- Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, Moore A, Amir E, Goldvaser H. Locoregional Therapy in De Novo Metastatic Breast Cancer: Systemic Review and Meta-Analysis. *Breast* (2021) 58:173–81. doi: 10.1016/j.breast.2021.05.003
- Soran A, Dogan L, Isik A, Ozbas S, Trabulus DC, Demirci U, et al. The Effect of Primary Surgery in Patients With De Novo Stage IV Breast Cancer With Bone Metastasis Only (Protocol BOMET MF 14-01): A Multi-Center, Prospective Registry Study. *Ann Surg Oncol* (2021) 28(9):5048–57. doi: 10.1245/s10434-021-09621-8
- Shien T, Nakamura K, Shibata T, Kinoshita T, Aogi K, Fujisawa T, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Primary Tumour Resection Plus Systemic Therapy With Systemic Therapy Alone in Metastatic Breast Cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study Jcog1017. *Jpn J Clin Oncol* (2012) 42(10):970–3. doi: 10.1093/jjco/hys120
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* (1995) 13(1):8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). *Ann Oncol* (2020) 31(12):1623–49. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
- Coombes RC, Page K, Salari R, Hastings RK, Armstrong A, Ahmed S, et al. Personalized Detection of Circulating Tumor DNA Antedates Breast Cancer Metastatic Recurrence. *Clin Cancer Res* (2019) 25(14):4255–63. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3663
- Corcoran RB, Chabner BA. Application of Cell-Free DNA Analysis to Cancer Treatment. *N Engl J Med* (2018) 379(18):1754–65. doi: 10.1056/NEJMra1706174
- Garcia-Murillas I, Chopra N, Comino-Méndez I, Beaney M, Tovey H, Cutts RJ, et al. Assessment of Molecular Relapse Detection in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol* (2019) 5(10):1473–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1838
- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475–1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019