

Adjuvantní hormonální terapie mladých žen s časným karcinodem prsu v roce 2023

Vlastimila Čmejlová

Onkologická klinika, FN Motol, Praha

Hormonální terapie u pacientek s hormonálně dependentním karcinodem prsu je důležitá součást komplexní onkologické léčby. Premenopauzální pacientky jsou i nadále léčeny tamoxifenem, u rizikových nemocných zvažujeme podání inhibitoru aromatázy exemestanu spolu s ovariální ablací či bez ní. Délka adjuvantní léčby se prodlužuje, malé nízce rizikové nádory mohou být léčeny pouze 5 let, rizikové karcinomy s pozitivitou lymfatických uzlin a vyšší proliferativní aktivitou profitují z prodlouženého podávání až na 10 let. Multigenové testy dovedou identifikovat pacientky s nízkým rizikem recidivy, kde není nutné podávat adjuvantní chemoterapii, a pacientky s vysokým rizikem recidivy, kde je naopak chemoterapie plně indikována. Novinkou v léčbě těchto pacientek s vysokým rizikem recidivy je adjuvantní aplikace inhibitorů cyklin-dependentních kináz, resp. abemaciclibu.

Klíčová slova: hormonální léčba, multigenové testy, tamoxifen, inhibitory aromatázy, LH-RH analogy, inhibitory cyklin-dependentních kináz.

Adjuvant hormone therapy in young women with early breast cancer in 2023

Hormone therapy in patients with hormone-dependent breast cancer is an important part of comprehensive cancer treatment. Premenopausal patients continue to be treated with tamoxifen, and in high-risk patients we consider the administration of the aromatase inhibitor exemestane with or without ovarian ablation. The duration of adjuvant treatment is extended; small low-risk cancers can be treated for only 5 years, while high-risk cancers with lymph node positivity and higher proliferative activity benefit from extended administration up to 10 years. Multigene assays can identify patients at low risk of recurrence, where adjuvant chemotherapy is not necessary, and patients at high risk of recurrence, where chemotherapy is fully indicated. A novel treatment option for these patients at high risk of recurrence is the adjuvant administration of cyclin-dependent kinase inhibitors or abemaciclib.

Key words: hormonal therapy, multigene tests, tamoxifen, aromatase inhibitors, LH-RH analogues, cyclin-dependent kinase inhibitors.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější maligní onemocnění u žen. Za hormonálně pozitivní karcinomy (HR+) považujeme nádory s expresí estrogenových receptorů (ER) $\geq 1\%$ nebo progesteronových receptorů (PR) $\geq 1\%$ podle CAP (College of American Pathologists). Karcinom s nízkou hladinou ER (1–10%) tzv. ER-low se klinicky chová podobně jako hormonálně negativní nádor. Adjuvantní hormonální terapie (HT) by měla být součástí léčby všech pacientek

s hormonálně dependentním karcinodem bez ohledu na věk pacientky a iniciální rozsah onemocnění včetně předchozí neoadjuvantní nebo adjuvantní léčby. Při volbě hormonální léčby je vždy důležitý menopauzální stav pacientky. U postmenopauzálních pacientek používáme v hormonální terapii tamoxifen či inhibitory aromatáz (IA) v monoterapii, u premenopauzálních pacientek podáváme tamoxifen či inhibitory aromatáz nejčastěji v kombinaci s ovariální supresí/ablací (OFS). Použití inhibitorů

aromatáz u premenopauzálních pacientek je možné pouze v kombinaci s ovariální supresí pomocí LHRH analog nebo po provedení chirurgické kastrace. Optimální léčebné schéma, délka podávání hormonální léčby, přechod z tamoxifenu na inhibitory aromatázy jsou stále předmětem diskuzí a klinických studií. Otázkou desetiletého podávání tamoxifenu se zabývaly klinické studie aTTom a ATLAS. Na 6846 pacientkách s HR+ karcinodem prsu byl zjišťován benefit prodlouženého podávání tamoxifenu

INZERCE

po 5 letech. Ve skupině s prodlouženým podáváním tamoxifenu byl signifikantně prokázán benefit v parametru redukce rizika recurence o 39% a delší podání tamoxifenu snížilo i riziko úmrtí o 36%. Po 10 letech terapie přetrvává efekt ještě dalších 5 let. Přínos ovariální ablace spolu s použitím inhibitorů aromatázy jako důležitou součástí adjuvantní hormonální léčby premenopauzálních pacientek zkoumaly 2 velké klinické studie SOFT a TEXT.

Studie **SOFT** zařadila 3 066 premenopauzálních pacientek s karcinodem prsu, které byly randomizovány do 3 ramen. Pacientky byly 5 let léčeny samotným tamoxifenem, kombinací tamoxifenu s ovariální supresí nebo kombinací exemestanu s ovariální supresí. Primárním cílem byla délka bezpříznakového období (DFS) (1). Studie **TEXT** randomizovala 2 660 premenopauzálních pacientek s karcinodem prsu do dvou skupin: kombinace tamoxifenu s ovariální ablací versus kombinace exemestanu s ovariální ablací po dobu pěti let. Primárním cílem byl také DFS. Společná analýza obou studií prokázala 8letý benefit v parametru DFS byl 83,2% u pacientek léčených kombinací tamoxifen plus OFS a 78,9% u pacientek léčených pouze tamoxifenem. Ve skupině léčené kombinací exemestan plus OFS byl benefit v parametru DFS 85,9% ve srovnání se 78,9% u samotného tamoxifenu. Po 8letém mediánu sledování má signifikantně vyšší benefit kombinace tamoxifenu a OFS ve srovnání se samotným tamoxifenem v parametrech DFS a OS, ale nebyl nalezen rozdíl v parametru celkového přežití mezi tamoxifenem + OFS a exemestanem + OFS. Zvažovat OFS v kombinaci je vhodné u pacientek, které zůstávají premenopauzální po podání chemoterapie, u pacientek s vícečetným axilárním uzlinovým postižením a u žen mladších 35 let. Ve studii SOFT byla 12letá míra přežití bez vzdálených metastáz 87,8% u exemestanu plus OFS, 86,2% u tamoxifenu plus OFS a 84,8% u samotného tamoxifenu (2). Podle aktualizovaných výsledků těchto studií v roce 2021 existuje významný absolutní rozdíl 1,8% ve 12letém přežití bez vzdálených metastáz ve prospěch exemestanu plus OFS oproti tamoxifenu plus OFS ($P = 0,03$). Po 13 letech sledování nebyl mezi oběma léčebnými rameny pozorován žádný významný rozdíl v celko-

vém přežití. Další rozsáhlá metaanalýza čtyř studií (ABCSG-12, TEXT, SOFT a HOBEO), které zahrnovaly celkem 7 030 premenopauzálních žen s HR+ karcinodem prsu, které užívaly inhibitor aromatázy nebo tamoxifen + OFS. Roční míra recidivy karcinomu prsu byla o pětinu nižší u inhibitoru aromatázy ve srovnání s tamoxifenem ($P = 0,0005$). Hlavní přínos byl pozorován v prvních 5 letech, po 10 letech byla absolutní míra recidivy 14,7% u pacientek léčených inhibitorem aromatázy v kombinaci s OFS oproti 17,5% u pacientek léčených tamoxifenem a OFS.

Genomické testování

Multigenové testy jsou využívány ve snaze individualizovat léčbu pacientek s karcinodem prsu a eskalovat nebo naopak deeskalovat intenzitu léčby u konkrétní pacientky. Lze tak identifikovat pacientky, kde je možné predikovat nízké riziko recidivy a vyhnout se podání chemoterapie, ale též identifikovat pacientky s vysokým rizikem, kde je intenzivní léčba nezbytná. MammaPrint® je 70genový prognostický test, který spolu s dalšími klinicko-patologickými faktory určuje riziko recidivy karcinomu prsu. Klasifikuje pacientky do skupin s nízkým a vysokým rizikem vzniku nádorových metastáz v následujících 10 letech od stanovení diagnózy. Blueprint® 80genový test molekulární subtypizace, který identifikuje základní biologické vlastnosti individuálního karcinomu prsu a poskytuje informace o jeho chování, dlouhodobé prognóze a potenciální odpovědi na systémovou léčbu. OncotypeDX Breast Recurrence Score určuje riziko vzdálené recidivy a přínosu chemoterapie či pouze hormonální terapie. Test používá metodu RT-PCR k měření exprese 21 genů (16 genů souvisejících s rakovinou a pěti referenčních genů). Oba testy jsou určeny pro pacienty HR+, HER2 negativní, s negativními axilárními lymfatickými uzlinami nebo s maximálním postižením tří lymfatických uzlin.

Studie MINDACT

Prognostický význam multigenového testu MammaPrint byl prokázán ve studii MINDACT (Microarray in Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy), kam byly zařazovány premenopauzální i postmenopauzální pacientky bez postižení uzlin a s posti-

žením jedné až tří lymfatických uzlin. Jednalo se o prospektivní multicentrickou randomizovanou klinickou studii 3. fáze, kam bylo zařazeno 6 693 pacientek ve věku 18–70 let s histologicky potvrzeným invazivním karcinodem prsu (stadium T1, T2 nebo operabilní T3) s maximálně třemi pozitivními lymfatickými uzlinami. U všech nemocných bylo stanoveno riziko recidivy jednak podle klinických rizikových faktorů (pomocí modifikované verze Adjuvant! Online) a s využitím genomického testu MammaPrint. Pacientky s nízkým klinickým a nízkým genomickým rizikem byly léčeny pouze hormonální terapií a pacientky s vysokým klinickým a vysokým genomickým rizikem dostaly chemoterapii na bázi antracyklinů nebo taxanů nebo jejich kombinaci, následovanou hormonální terapií. Tyto dvě skupiny pacientek nebyly randomizovány. Pacientky s diskordantním výsledkem rizika (tj. s vysokým klinickým rizikem, ale nízkým genomickým rizikem, a s nízkým klinickým rizikem, ale vysokým genomickým rizikem) byly randomizovány do 2 ramen, s chemoterapií nebo bez chemoterapie, vždy s hormonální léčbou. Primárním cílem bylo posoudit míru přežití bez vzdálených metastáz (DMFS) po 5 letech ve skupině pacientů s vysokým klinickým a nízkým genomickým rizikem, kteří nedostali chemoterapii. Populace diskordantní skupiny pacientů s nízkým klinickým a vysokým genomickým rizikem nebyla 4x menším rozsahem vhodná pro zpracování statistické signifikance.

Po primární analýze po 5letém sledování bylo u žen vysokého klinického a nízkého genomického rizika prokázáno, že četnost recidiv ve skupině léčené chemoterapií s následnou hormonoterapií byla stejná jako ve skupině léčené pouze hormonoterapií (DMFS 96,5% vs. 94,7%; 95% CI: 0,6–1,06; $p = 0,08$). Po 8letém sledování bylo v této skupině dosaženo DMFS 95,1%. Studie MINDACT tak prokázala, že téměř polovina pacientek s klinicko-patologickými znaky vysokého rizika vzdálené recurence byla překlasifikována na genomicky nízkorizikové, kterým není nutné podat adjuvantní chemoterapii bez dopadu na výsledky léčby. Při analýzách pacientek s klinicky vysokým rizikem/genomicky nízkým rizikem podle věku zjistili zkoušející, že u pacientek starších 50 let

neexistuje významný rozdíl v DMFS mezi ženami, které podstoupily nebo nepodstoupily chemoterapii a je tedy bezpečné chemoterapii vynechat. Ve skupině žen mladších 50 let s vysokým klinickým rizikem a nízkým genomickým rizikem byl parametr DMFS po pětiletém sledování 92,6 % (92,6–98,1) a po 8letém sledování 93,6 % (89,3–96,3) v rameni s chemoterapií. V rameni se samotnou hormonální léčbou byl parametr DMFS po 5 letech 93,6 % (89,5–96,2) a po 8 letech 88,6 % (88,3–92,3). Benefit chemoterapie u premenopauzálních žen v DMFS tak činil 2,6 % a po 8 letech se zvýšil na 5 %, který tak lze považovat za klinicky významný. Nepochybný je zde ale i vliv chemoterapií indukované ovariální suprese. Další subanalýza této studie se týkala pacientek s velmi nízkým genomickým rizikem relapsu onemocnění. Tuto skupinu tvořilo asi 15 % všech nemocných ve studii, z toho 33 % bylo mladších 50 let a 80 % bylo bez postižení lymfatických uzlin. 84 % nemocných mělo adjuvantní terapii (69 % HRT, 14 % CHT, 1 % jiná léčba) a 16 % nemocných bylo pouze sledováno bez léčby. Po 8,7letém sledování bylo zjištěno, že tato skupina nemocných s ultra nízkým genomickým rizikem má excellentní prognózu a DMFS 97 %. Adjuvantní terapie tak neměla žádný vliv na přežití a tyto výsledky umožňují těmto nemocným hormonální léčbu zkrátit či eventuálně zcela vynechat (3). Letošní aktualizované NCCN guidelines uznávají výsledek ultra low risk testu MamaPrint a jeho prokázaný dopad na léčbu pacientů, kteří tak nemusí být léčeni toxickou léčbou, a přitom si zachovávají vysoké šance na přežití.

Studie RxPONDER

Tato studie byla koncipována k posouzení nutnosti aplikace chemoterapie pomocí skóre recidivy (RS skóre) u žen s HR+, HER2 negativním karcinodem prsu s 1–3 pozitivními uzlinami a RS skóre 25 a méně. Primárním cílem bylo zjistit vliv chemoterapie na invazivní přežití bez onemocnění a zda je tento vliv ovlivněn skóre recidivy. Sekundárním cílem bylo přežití bez vzdálené recidivy. Randomizaci podstoupilo 5 083 žen (33,2 % před menopauzou a 66,8 % po menopauze) a studie se zúčastnilo 5 018 žen. Polovina pacientek

byla léčena samotnou hormonální léčbou a polovina dostala chemoterapii následovanou endokrinní léčbou. Mezi postmenopauzálními ženami bylo přežití bez invazivního onemocnění po 5 letech 91,9 % ve skupině pouze s endokrinní léčbou a 91,3 % ve skupině s kombinovanou léčbou, bez přínosu chemoterapie (HR 1,02; 95 % CI 0,82 až 1,26; P = 0,89). Mezi premenopauzálními ženami bylo přežití bez invazivního onemocnění po 5 letech 89,0 % při léčbě pouze hormonální terapií a 93,9 % při kombinované léčbě (HR 0,60; 95 % CI, 0,43 až 0,83; P = 0,002), s podobným zvýšením přežití bez vzdálené recidivy (HR 0,58; 95 % CI, 0,39 až 0,87; P = 0,009). Mezi premenopauzálními ženami s jednou až třemi pozitivními lymfatickými uzlinami a skóre recidivy 25 nebo nižším měly ženy, které dostávaly chemoterapii s hormonální léčbou delší přežití bez invazivního onemocnění a přežití bez vzdálené recidivy než ženy, které dostávaly pouze endokrinní léčbu, zatímco postmenopauzální ženy neměly z adjuvantní chemoterapie prospěch. V dalších post hoc analýzách byly premenopauzální pacientky podstupující chemoterapii rozděleny do čtyř skupin podle rostoucího počtu 21 genů RS – < 10, 11–15, 16–20 a 21–25 a hodnotilo se IDFS po pěti letech od randomizace. Takto bylo zjištěno, že zatímco relativní přínos chemoterapie se s rostoucím RS od 0 do 25 nezvyšoval, absolutní přínos byl větší u pacientek s vyšším RS (4).

Studie TAILORx

Tato klinická studie zahrnovala 10 273 žen s karcinodem prsu HR+/HER2 negativním a negativními axilárními uzlinami. Z 9 719 pacientek mělo 6 711 (69 %) pacientek střední skóre recidivy 11 až 25 a byly randomizovány do skupiny kombinované léčby chemoterapií následované hormonální léčbou nebo k samotné endokrinní léčbě. Cílem studie bylo prokázat non-inferioritu samotné endokrinní léčby z hlediska přežití bez invazivního onemocnění. Endokrinní léčba nebyla horší než kombinace chemoterapie s následnou hormonální léčbou v analýze přežití bez invazivního onemocnění (HR 1,08; 95 % CI, 0,94 až 1,24; P = 0,26). Po devíti letech měly obě léčebné skupiny podobnou míru IDFS (83,3 % ve skupině s endokrinní léčbou a 84,3 % ve sku-

pině s kombinovanou léčbou), DDFS (94,5 % a 95,0 %) a míru celkového přežití (93,9 % a 93,8 %). Přínos chemoterapie pro přežití bez invazivního onemocnění se lišil v závislosti na kombinaci skóre recidivy a věku (P = 0,004), přičemž určitý přínos chemoterapie byl zjištěn u žen ve věku pod 50 let se skóre recidivy 16 až 25. Po 12 letech zůstávají závěry studie nezměněné: u mnoha žen s ER+/HER2 negativním karcinodem bez postižení uzlin lze vynechat použití chemoterapie. Stejně jako v původní analýze získala podskupina žen ve věku 50 let a mladších se skóre 21–25 nebo 16–25 a vysokým klinickým rizikem určitý prospěch z chemoterapie, který přetrvává až 12 let. Tato skupina tvořila 7 % populace studie. U žen se skóre 0–25 léčených pouze HT byla míra recidivy v průměru velmi nízká, méně než 1 % ročně v průběhu 12 let (5).

Inhibitory CDK4/6 v adjuvantní hormonální léčbě

Inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDK4/6) v metastatickém terénu prokázaly klinický přínos v populaci pacientek s hormonálně pozitivním karcinodem prsu, což vedlo ke zkoumání jejich aktivity u pacientek v časném stadiu onemocnění. Pacientky s karcinodem prsu a s uzlinovým postižením, zejména se 4 a více pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami (ALN) – mají nejméně 30 % riziko recidivy po 10 letech; pacientky s 1 až 3 ALN a dalším špatným prognostickým faktorem jsou spojeny s více než 20 % rizikem. I přes použití adjuvantní endokrinní léčby zůstává riziko recidivy u pacientek vysoké. Výsledky studií fáze 3 GEICAM 9906 a GEICAM 2003-10 ukázaly, že pacientky s nejméně 4 pozitivními uzlinami, 1 až 3 pozitivními uzlinami a G3 nebo 1 až 3 pozitivními uzlinami a velikostí tumoru ≥ 5 cm mají nejvyšší riziko časných recidiv i při podání adjuvantní chemoterapie s následným užíváním inhibitorů aromatázy. Zatím byly provedeny čtyři velké randomizované studie, které se týkaly přidání inhibitoru CDK 4/6 ke standardní adjuvantní hormonální léčbě nádorů stadia II a III. Klinické studie PALLAS a PENELOPE-B s použitím palbociklibu bohužel neprokázaly zlepšení přežití bez recidivy onemocnění a teprve na letošním ASCO 2023 očekáváme prezentaci výsledků studie NATALEE, kde byl testován ribociklib.

Ve studii fáze 3 MonarchE bylo 5637 pacientů s HR+, HER2 negativním karcinomem prsu a nejméně 4 pozitivními lymfatickými uzlinami (ALN) nebo 1 až 3 ALN a nádorem velikosti ≥ 5 cm, grade 3 nebo Ki-67 nejméně 20% randomizováno k podávání 150 mg abemaciclibu dvakrát denně perorálně po dobu až 2 let plus 5 až 10 let endokrinní léčby nebo k samotné endokrinní léčbě. Pacienti byli rozděleni do 2 kohort. Do kohorty 1 byli zařazeni pacienti s nejméně 4 ALN nebo 1 až 3 ALN a G3 nebo nádorem o velikosti nejméně 5 cm a do kohorty 2 pacienti s 1 až 3 ALN, nádorem < 5 cm, grade < 3 , ale s hodnotou Ki-67 nejméně 20%. Studiová léčba byla zahájena po ukončení adjuvantní chemoterapie a radioterapie a hormonální léčbu bylo možno užívat maximálně 12 týdnů před randomizací. 5 120 pacientů bylo zařazeno do kohorty 1, což představovalo 91 % ITT populace. Primárním cílem bylo přežití bez invazivního onemocnění (IDFS) a sekundární cíle zahrnovaly přežití bez vzdáleného relapsu, celkové přežití a bezpečnost. Primární cíl studie byl splněn při předem plánované interim analýze v březnu 2020. Výsledky studie ukázaly, že přidání abemaciclibu vedlo ke snížení rizika IDFS nebo úmrtí o 25 % (HR, 0,75; 95 % CI, 0,60–0,93; $p = 0,01$). U pacientů v ITT populaci, kteří užívali abemaciclib a endokrinní terapii, bylo pozorováno statisticky významné zlepšení IDFS v porovnání s pacienty, kteří měli endokrinní terapii samotnou. V další analýze v dubnu 2021 již ukončilo 2leté období léčby ve studii 91 % pacientů kohorty 1 a medián trvání následného sledování byl 27,7 měsíce. Dvouletá a tříletá míra IDFS byla 92,7 % a 89,2 % u abemaciclibu oproti 89,9 % a 84,4 % u samotné endokrinní léčby; absolutní rozdíl

v míře IDFS po 3 letech byl 4,8%. Přírůstek byl navíc pozorován ve všech podskupinách pacientů. Z randomizovaných pacientek bylo 2451 (43,5%) premenopauzálních a 3 181 (56,4%) postmenopauzálních. Přírůstek léčby byl konzistentní napříč menopauzálním stavem, s numericky vyšší účinností u premenopauzálních pacientek. U premenopauzálních pacientek vedl abemaciclib s HRT ke snížení rizika vzniku příhody IDFS o 42,2% a DRFS o 40,3%. Absolutní zlepšení po 3 letech činilo 5,7% pro výskyt IDFS a 4,4% pro výskyt DRFS. Bezpečnostní profil u premenopauzálních pacientek byl konzistentní s celkovou bezpečností populace. Poslední publikovaná data po 4letém sledování ukazují přetrvávající a prohlubující se benefit (přesahující do období po ukončení léčby abemaciclibem) jak v parametru IDFS, tak v parametru DRFS, kdy při pokračující separaci Kaplan-Meierových křivek absolutní snížení výskytu příhod IDFS v ITT populaci po 4 letech činilo již 6,4% a v parametru DRFS již 5,9% (6). Adjuvantní aplikace abemaciclibu jednoznačně snižuje riziko recidivy a je tedy významným milníkem v léčbě časných stadií, kde jsme až dosud měli k dispozici pouze endokrinní léčbu. Na základě aktuálních ASCO a ESMO guidelines lze nabídnout pacientům s HR+, HER2 negativním karcinomem, pozitivními uzlinami a vysokým rizikem recidivy (definováno jako nádor s nejméně 4 pozitivními ALN nebo s 1–3 pozitivními ALN a alespoň jedním z následujících kritérií: G3, velikost nádoru ≥ 5 cm) dvouletou léčbu abemaciclibem společně s hormonální léčbou. Od 1. 4. 2023 je hrazen zdravotními pojišťovnami z prostředků veřejného zdravotnictví ve všech Komplexních onkologických centrech.

Závěr

Doporučení pro adjuvantní hormonální terapii u pacientů s hormonálně dependentním karcinomem prsu by mělo vycházet z určení individuálního rizika relapsu onemocnění (velikost nádoru, grade, počet postižených lymfatických uzlin, proliferační index), věku, komorbidit a rizika nežádoucích účinků léčby. Adjuvantní hormonální terapie je standardem u všech pacientek hormonálně dependentních, otázkou však nadále zůstává, v jaké sekvenci a jak dlouho. Trendem adjuvantní léčby je eskalace terapie u pacientek s vyšším rizikem – prodloužení délky podávání hormonální terapie nebo kombinace inhibitorů aromatázy a ovariální ablace u premenopauzálních pacientek. Multigenové testy (Mammprint, OncotypeDX) by měly být běžně využívány ve snaze individualizovat léčbu a jejich pomocí můžeme eskalovat nebo deeskalovat intenzitu léčby u konkrétní pacientky. Lze tak identifikovat pacientky s nízkým rizikem recidivy a vyhnout se podání chemoterapie včetně pacientek s vysokým rizikem, kde je intenzivní kombinovaná léčba nezbytná. U pacientek s extrémně vysokým rizikem je doporučeno adjuvantní podání inhibitoru cyklin-dependentních kináz – abemaciclibu v kombinaci s endokrinní léčbou po dobu dvou let. Naopak deeskalaci v podobě zkrácení či vynechání hormonální léčby lze zvažovat u pacientek s ultra nízkým genomickým rizikem podle testu Mammprint. Optimální terapeutický postup by měl být v každém případě stanoven na jednání multidisciplinárního týmu každého Komplexního onkologického centra.

LITERATURA

1. Prudence AF, et al. Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT DOI: 10.1200/JCO.22.01065. Journal of Clinical Oncology. 2023;7:1370-1375.
2. Padano O, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials DOI: 10.1200/JCO.22.01064. Journal of Clinical Oncology. 2023;7:1376-1382.

3. Cardoso F, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer N Engl J Med. 2016;375:717-729. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
4. Kalinsky K, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2021;385:2336-2347. doi: 10.1056/NEJMoa2108873.
5. Sparano JA, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by

- a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379:111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
6. Johnston S, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a pre-planned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. doi: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00694-5.