

Hormon pozitif her2 negatif meme kanserinde neoadjuvan ve adjuvan tedavi seçenekleri

Seval Ay Ersoy¹ 

¹ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser olmaya devam etmektedir. Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen hala pek çok hasta ileri evrede tanı almakta ve bu hastalarda tedaviye neoadjuvan kemoterapi (NAK) ile başlanmaktadır. NAK ile amaç bir yandan tümör boyutunu küçültüp aksilladaki metastatik lenf nodu sayısını azaltarak hastayı cerrahiye uygun hale getirmek, öte yandan da tümörün kemoterapi yanıtını daha erken görmeyi sağlamaktır. Meme kanseri heterojen bir grup olduğu için kemoterapi yanıtı da alt gruplar arasında değişkenlik gösterir. Hormon reseptör pozitif insan epidermal büyüme faktörü 2 (Her 2) negatif meme kanserleri de bu bağlamda ayrıca değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, NAK, hormon reseptörleri

Neoadjuvant and adjuvant treatment options in hormone positive her2 negative breast cancer

Abstract

Breast cancer remains the most common cancer among women. Despite advances in diagnosis and treatment, many patients are still diagnosed at an advanced stage and are treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC). The aim of NAC is to reduce the size of the tumor and the number of metastatic lymph nodes in the axilla, making the patient suitable for surgery, while providing an earlier response to chemotherapy. Since breast cancer is a heterogeneous group, the response to chemotherapy varies between subgroups. Hormone receptor positive human epidermal growth factor 2 (Her 2) negative breast cancers should also be evaluated in this context.

Keywords: Breast cancer, NAC, hormone receptors

Bu makaleye atıf için; Ay Ersoy S. Hormon pozitif her2 negatif meme kanserinde neoadjuvan ve adjuvan tedavi seçenekleri. ATLJM. 2026;6(Özel Sayı 1):35-39.

Sorumlu Yazar: Seval Ay Ersoy

e-mail: drsevalay@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.54270/atljm.2026.117>

Gönderim Tarihi: 23.05.2025, **Kabul Tarihi:** 20.04.2026

Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser iken en sık 2. ölüme sebep olan kanser tipidir. Hastaların %70'i hormon reseptörü pozitif olarak görülmektedir (1). Meme kanseri alt tiplerinin tedaviye verdiği yanıtın farklı olması sebebiyle bir çok tedavi modelitesini birlikte bulundurmaktadır. Hormon reseptörü pozitif hastalarda neoadjuvan ve adjuvan tedavilere verdikleri yanıt diğer meme kanseri subtiplerine göre kendi içinde de farklılıklar gösterdiğinden birçok faktör göz önünde bulundurularak tedavi planlanır.

Neoadjuvan tedavinin faydaları ve riskleri

Neoadjuvan tedavinin (NAT) en önemli faydası hastanın memesinin korunabilmesi ve aksiller küretaj ihtimalinin azaltılarak ilerleyen dönemde gelişebilecek morbiditeyi azaltmasıdır. Rezeksiyona uygun olmayan tümörlerin ameliyata uygun evreye indirgenmesini sağlar. Tedaviye yanıt izlenerek gerekli durumlarda tamamlayıcı adjuvan tedavi olanağı sağlar ve genetik test için zaman kazandırır.

En önemli risk ise tedavi altında tümörün büyümesidir ki bu ortalama olarak %5'ten daha düşük ihtimalle görülmektedir (2). Bu sebeple NAT verilen hastalar mutlaka her vizitte muayene edilmeli ve şikayet durumunda da görüntüleme yöntemlerinden faydalanılarak ara değerlendirme yapılmalıdır.

Neoadjuvan tedavi başarısızlığını hangi parametrelerle değerlendirmeliyiz?

Neoadjuvan tedavi çalışmalarında genelde tedavi etkinliği komplet patolojik yanıt (pCR) ile değerlendirilmekte olup sadece bunun yeterli olmadığını gösteren birçok görüş vardır. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (Her2) pozitif ve Üçlü negatif meme kanserlerinde (ÜNMK) tedavi değerlendirilmelerinde bu parametre korele gibi görünmekle beraber özellikle Luminal A ve Luminal B tümörlerde tek başına pCR'dan başka bir parametre gerekmektedir.

Bu eksikliklerden yola çıkılarak hastalara 'Residual Cancer Burden Calculator' (RCB) adı verilen ve patoloji parametreleri de dahil edilerek geliştirilen bir risk hesaplaması oluşturulmuştur. RCB 4 alt tipten oluşmaktadır. 5000 hastanın var olduğu 12 çalışmanın meta analizinde RCB ile hastalısız sağkalım arasında lineer bir ilişki görülmüş olup pCR'dan daha az sapmanın olduğu bir değerlendirme parametresi olduğu belirlenmiştir (3,4). Bu noktada pCR dan ziyade özellikle hormon pozitif kanserlerde RCB'nin ön planda değerlendirilmesi önerilmektedir.

Neoadjuvan kemoterapi

Hormon reseptörü pozitif Luminal A ve B hastalarda özellikle neoadjuvan kemoterapi (NAK) ve sonrasında adjuvan kemoterapinin rolü en sık tartışma konusu olan durumlardan birisidir. NSABP-B-18 ve NSABP-B-27 çalışmalarında adjuvan kemoterapi rolü araştırılmış ve özellikle Luminal A hastalarda ki 67 düşük olması ile korele şeklinde faydası diğer gruplara göre az görülmüştür. 3724 hastalık NAK alan meme kanseri hastalarının analizinde en az fayda oranının Luminal A ve B hastalarda olduğu görülmüştür; özellikle pCR oranlarının düşüklüğü göze çarpsa da operasyon şeklinde değişim olduğu (mastektomiden meme koruyucu cerrahiye dönüş) ve aksillar küretajda azalma görülmüştür (5). Fakat beklenen etkinin diğer gruplardan (ÜNMK ve Her2 pozitif grup) az olduğu gözlenmiştir.

NAK'nin hormon pozitif her2 negatif meme kanseri hastalarında her ne kadar kanıtlanmış sağ kalım katkısı gösterilmemiş olsa da özellikle cerrahi şeklindeki değişiklik ve hastaların klinik evresinin tedaviyle düşme sebebiyle aksilla pozitif ve/veya 5 cm ve üzeri tümörlerde önerilmektedir. Direk opere olan hastalarda özellikle mümkünse genetik testlerden destek alınarak adjuvan tedavi planlanması önerilmektedir.

Neoadjuvan hormonoterapi

Hastalarda yapılan neoadjuvan hormonoterapi çalışmalarında özellikle tamoksifen ile aromataz inhibitörleri kıyaslandığında; tamoksifene olan yanıtların aromataz inhibitörlerine göre daha yavaş ve daha az olduğu gözlemlendi. Özellikle 3490 hastalık bir meta analizin sonuçlarında neoadjuvan hormonoterapi alan ve dual tedavi önerilen premenapozal hastalarda artan toksisiteyle birlikte pCR oranlarının da neoadjuvan kemoterapiye göre çok daha düşük olduğu görüldü, artan toksisiteye bağlı tedavi yarıda kesilmelerinin daha fazla olduğu gözlemlendi (7). Ancak sınırlı da olsa etki sağlaması için kemoterapi alamayacak düşük performans skoruna sahip postmenapozal hastalarda önerilmektedir (8). Yanıt süresi neoadjuvan kemoterapiye nazara çok daha yavaş olmakla beraber hızlı yanıt beklenmeyen ve operasyon riski yüksek postmenapozal hastalarda önerilmekte ve kılavuzlarda bu şekilde yer bulmaktadır.

Neoadjuvan hedefli tedaviler

CDK4/6 inhibitörleri metastatik hormon pozitif meme kanseri tedavisinde artan katkısı ile ilk basamak tedavide yer almakla beraber neoadjuvan ve adjuvan seri tedavisindeki yerleri araştırılma aşamasındadır. Adjuvan seride abemasiklibin pozitif sonucu ve ribosiklibin umut vaat eden çalışma sonuçlarına rağmen neoadjuvan tedavideki çalışmaları net değildir. Neoadjuvan tedavi açısından birçok çalışmada üç CDK4/6 inhibitörü (ribosiklib, abemasiklib ve palbosiklib) araştırılmıştır.

(neoMONARCH, PALLET, FELINE, NeoPAL, Coraleen) (9,10,11,12,13). Bu çalışmalarda ortaya çıkan genel sonuç ise üç ilacın birbirine üstünlüğü olmadığı ve yanıt elde etmenin uzun süreli olduğudur. Beklenen sonlanım noktalarından pCR ve RCB üstünlüğü olmadığı da gözlenmiştir. Bu nedenle hali hazırda tüm klavuzlarda opere olamayacak ve lokal ileri kabul edilen hastalarda neoadjuvan seriden ziyade metastatik birinci seri olarak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.

İmmünoterapi çalışmalarında ise devam etmekte olan Keynote 756 ve Checkmate 7FL çalışmalarında birbirleri ile korele olarak kemoterapiye eklenen immünoterapi seçeneklerinin artan yanıtlarla birlikte olduğu görülmüştür. Fakat toksisite sebebi ile total tedaviyi tamamlayan hasta sayısında azalmalar olmuş ve fayda/zarar oranı hala belirlenmiş değil (14). Bu sebeple araştırılmalar devam etmektedir.

Erken evre hormon pozitif her2 negatif meme kanseri hastalarında adjuvan tedavi kararı vermek için genomik testlerin yeri

Meme kanseri tedavisinde operasyon sonrası erken evrede patoloji ve klinik özelliklerinden bağımsız nüks riskini belirlemek için bazı genomik testler geliştirilmiştir. Yapılan araştırmalarda erken evrede genomik profillemeye ile %35 hastanın tedavisi değişmiş (ort %25) hastanın tedavisi de-eskalet olmuş kemoterapinin toksisitesinden kurtulduğu gözlenmiştir.

Genomik profillemeye risk değerlendirme için prognostik ve prediktiftir. Oncotype Dx, MammaPrint, Prosigna/PAM50, EndoPredict, Breast Cancer Index (BCI) gibi genomik testler aktif olarak kullanılmaktadır.

Oncotype DX; kemoterapiye yanıtla ilişkili onkogenlerin ekspresyonunu saptayan çok gen analiz testidir. Kemoterapiden hangi hastanın yarar göreceğini hangisinin göremeyeceğini belirler. Kemoterapi yararını predikte ettiği randomize çalışmalarla kanıtlanmış bir testtir. 21 gen analizi ile hem evre 1 hem de aksilla pozitif (N1) hastalıkta hastaların adjuvan kemoterapiden görebilecekleri fayda ve nükste risk değerlendirilmesine ulaşabilmektedir. Türkiye koşullarında geri ödemesi bulunmamaktadır. Fakat yasal olarak Luminal A ve B erken evre hastalarda hastalara bilgi verilmektedir. Tüm testler çalışmakla beraber validasyonu en güçlü ve birinci derecede önerilen genomik test Oncotype Dx olarak yer almaktadır (15).

Adjuvan hormonoterapi düzenlenmesi

Hormonoterapi özellikle opere hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında tedavide çok önemli bir noktadır. Tamoksifen (Selektif östrojen reseptör antagonisti) ve

aromataz inhibitörleri (AI); letrozol, anastrozol ve aromasin kullanılmaktadır. Premenapozal hastalarda ön planda tamoksifen kullanılmakla beraber karşılaştırmalı çalışmalarında AI birbirleri arasında bir fark olmadığı fakat AI'nın hastaliksız sağkalımda daha üstün olduğu görülmektedir (16,17).

Toplam adjuvan tedavi süresi ise; 5 yıl ile 10 yıl karşılaştıran çalışmalarında hem tamoksifen hem de AI'lerde hem rekürrenste hem de mortalite %2,8 ile %3,2 arasında 10 yıllık kullanım lehine sonuçlar çıkmıştır.

Aksilla pozitif, özellikle premenapozal hastalarda 10 yıllık tedavi ön planda düşünülmesi klavuzlarda önerilmektedir. Switch tedavileri ile ilgili (5 yıl tamoksifen sonrası 3 yıl AI) ile ilgili sağkalım faydası olmasa da toksisite açısından daha tolera edilebilir olması sebebi ile düşünülebilen tedavi stratejilerinde birisidir (17).

Luteinizasyon hormone-releasing hormone (LHRH) analogu ile over supresyonu özellikle genç premenapozal hastalarda riskli evrelerde opere edilmiş hastalarda tedavide önemli bir yer tutmaktadır. SOFT-TEXT birleşik çalışma verilerine göre T2 ve üstü, aksilla pozitif, grade 3 ve Her 2 pozitifliği gibi risk faktörlerinden bir veya daha çok özellik taşıyan 35 yaş altı ve hormon reseptörleri %10 ve üzeri hastalarda ovaryan supresyonun 12 yıllık takiplerde AI ile kombinasyonlarında %85,2 iken tek AI ile %77,8 ve sadece tamoksifen ile %68,5 olarak belirlendi. Bu nedenle riskli 35 yaş altı premenapozal hormon pozitif hastalarda LHRH ile mümkünse ve tolera edilebilirse AI kullanımı en iyi tedavi seçeneği gibi durmaktadır. Gerçek yaşam verileri göz önünde bulundurulduğunda 40 yaşa kadar premenapozal riskli ve hormon reseptör değerleri %10 ve üzeri hastalarda LHRH tedavisi AI ve/veya tamoksifen ile önerilmektedir (18,19).

CDK4/6 inhibitörlerinin adjuvan seride kullanımları ile ilgili iki önemli pozitif çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birincisi monorchE ile abemasiklib çalışması. Açıklanan verilerle RCB yüksek riskli hastalarda abemasiklibin üç yıllık adjuvan seride endokrin tedaviye ek kullanımının beş yıllık hastaliksız sağ kalımda pozitif bir katkısı olduğu görüldü. Fakat genel sağ kalım verisi istatistiksel olarak sağlanamadı. Bu veriler ışığında ilk defa bir CDK4/6 inhibitörünün klasik endokrin tedavide erken adjuvan seride kullanımını klavuzlarca önerildi. Abemasiklibe ek olarak kullanılan hormonoterapi öneri olarak AI olmaktadır. Tamoksifen kullanan alt grupta artan venöz tromboemboli riski nedeniyle mümkün olduğunca aromataz inhibitörleri ile kombşne kullanımı önerilmektedir (20).

Diğer önemli bir çalışma, ribosiklibin çalışması olan Natelee; ribosiklibin endokrin tedaviye komine kullanımınıdır. Abemasiklibin çalışması ile birebir aynı şekilde dizayn edilmiştir. Açıklanan dört yıllık verilerinde hastaliksız sağ kalım verilerinde pozitif katkısı görülmektedir. Subgroup analizlerine bakıldığında özellikle artan nodal durumda (N1-3) hastalıkta ve artan evrede (evre 3'te) ciddi bir sağkalım katkısı görülmektedir (21). Verileri 5. yılda açıklanması beklenen ribosiklibin de pozitif bir çalışma olarak sonlanması beklenmektedir. Hatta ikincil sonlanım noktası olarak belirlenen genel sağ kalım verisi konusunda da şimdiden ciddi pozitif sonuçlar beklenmektedir.

Genetik olarak hedeflenen genlerden en önemlisi BRCA1 ve BRCA2'dir. Özellikle metastatik evrede kendini ispatlamış olan BRCA mutant hastalarda kullanılan olaparibin adjuvan seride de pozitif sonuçları bilinmekte ve üçlü hormon negatif meme kanserinde erken seride kullanılması tüm klavuzlarca önerilmektedir. Olaparibin adjuvan çalışması olan OlympiA'da çalışma dizaynına öncelikli olarak ÜNMK hastalar dahil edilmiş çalışma devamında hormon pozitif hastalar da alınmıştır (22). Ne yazık ki hem sayıca az hasta dahil edilmiş hem de takip süre kısıtlılığı nedeniyle pozitif veriler olsa da final analizinde istatistiki sonuca ulaşamamıştır. Bu nedenle sadece ÜNMK adjuvan seride kullanımı önerilmektedir.

Sonuç

Hormon reseptörü pozitif hastalarda neoadjuvan ve adjuvan tedavilerde gelişmeler hızla devam etmektedir. Mutlak neoadjuvan tedavi önerisi olan hastalarda standart tedavi olarak kemoterapi önerilmektedir. Kemoterapi alamayacak postmenopozal hastalarda yavaş etkinliğin göz ardı edilebilecek hastalarda sadece aromataz inhibitörleri neoadjuvan seride kısıtlı şekilde kullanılabilir. Adjuvan seride ise hormonoterapi hala önemini korumakta ve riskli hastalarda uzun kullanımı sekiz ile on yıl arası önerilmektedir. Premenopozal hastalarda, riskli hastalarda ovaryan supresyonun mevcut hormonoterapiye kombine edilmesi kalvuzlarca ilk sıra öneriler arasındadır. CD4/6 inhibitörlerinin pozitif verileri ile adjuvan kullanımları ön planda önerilmekle beraber beklenen çalışmalarla yeri daha da belirginleşeceği beklenmektedir.

Adjuvan seride ise hormonoterapi hala önemini korumakta ve riskli hastalarda uzun kullanımı sekiz ile on yıl arası önerilmektedir. Premenopozal hastalarda, riskli hastalarda ovaryan supresyonun mevcut hormonoterapiye kombine edilmesi kalvuzlarca ilk sıra öneriler arasındadır. CD4/6 inhibitörlerinin pozitif verileri ile adjuvan kullanımları ön planda önerilmekle beraber beklenen çalışmalarla yeri daha da belirginleşeceği beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Siegel RL., Kratzer TB., et al. Cancer statistics, 2025 CA: A cancer Journal for Clinicians (2025) 75:45-10
2. von Minckwitz, G. et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. J. Clin. Oncol. 28, 2015-202

3. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. Breast. 2003;12:320-7
4. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:907-22
5. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 J Clin Oncol 152483-24931997
6. Cantini L, Trapani D, Guidi L, Boscolo Bielo L, Scafetta R, Koziej M, Vidal L, Saini KS, Curigliano G. Neoadjuvant therapy in hormone Receptor-Positive/HER2-Negative breast cancer. Cancer Treat Rev. 2024 Feb;123:102669
7. Kim HJ, Noh WC, Lee ES, et al. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer. Breast Cancer Res. 2020;22:54
8. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer Cancer 110244-2542007
9. Hurvitz SA, Martin M, Press MF, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, Rostorfer R, Guarneri V, Huang CS, Barriga S, Wijayawardana S, Brahmachary M, Ebert PJ, Hossain A, Liu J, Abel A, Aggarwal A, Jansen VM, Slamon DJ. Potent Cell-Cycle Inhibition and Upregulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR+/HER2- Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2020 Feb 1;26(3):566-580
10. Cheang MCU, Rimawi M, Johnston S, Jacobs SA, Bliss J, Pogue-Geile K, Kilburn L, Zhu Z, Schuster EF, Xiao H, Swaim L, Deng S, Lu DR, Gauthier E, Tursi J, Slamon DJ, Rugo HS, Finn RS, Liu Y. Effect of cross-platform gene-expression, computational methods on breast cancer subtyping in PALOMA-2 and PALLET studies. NPJ Breast Cancer. 2024 Jun 29;10(1):54
11. Fjernerros K, Ghannoum S, Geisler SB, Bhargava S, Tahiri A, Klajic J, Lüders T, Fongård M, Nawaz MS, Bosnjak-Olsen T, Buvarp UE, Rosenskiold AKJ, Nguyen NT, Sletbak TT, Seyedzadeh M, Selsås K, Porojnicu AC, Skjerven HK, Hovda T, Sahlberg KK, Torland LA, Lyngra M, Hammarström CL, Hönigspurger EB, Noone JC, Mathiassen S, Hurtado A, Goel S, Koff A, Tekpli X, Kristensen VN, Geisler J. The NEOLETRIB trial: neoadjuvant treatment with Letrozole and Ribociclib in ER-positive, HER2-negative breast cancer. Future Oncol. 2024;20(32):2457-2466.
12. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulins I, Heudel PE, Duhoux FP, Levy C, Mouret-Reynier MA, Dalenc F, Frenel JS, Jouannaud C, Venat-Bouvet L, Nguyen S, Ferrero JM, Canon JL, Grenier J, Callens C, Gentien D, Lemonnier J, Vincent-Salomon A, Delalogue S. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. Ann Oncol. 2018 Dec 1;29(12):2334-2340
13. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, González Farré B, Fernández PL, Galván P, Chic N, González Farré X, Oliveira M, Gil-Gil M, Arumi M, Ferrer N, Montañó A, Izarzugaza Y, Llombart-Cussac A, Bratos R, González Santiago S, Martínez E, Hoyos S, Rojas B, Virizuela JA, Ortega V, López R, Céliz P, Ciruelos E, Villagrana P, Gavilá J. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1):33-43
14. Schlam I, Corti C, Sammons S, Mittendorf EA, Tolane SM. Checkpoint inhibition for early-stage hormone receptor-positive breast cancer. Expert Opin Biol Ther. 2024 Jun;24(6):511-520
15. Han R, Brogi E, Thompson D, El-Tamer M, Morrow M, Wen HY. Oncotype DX recurrence score in node-positive patients in the post-RxPONDER era: a single-institution experience. Breast Cancer Res Treat. 2025 Mar 3

16. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hochtin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS; ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005 Jan 1-7;365(9453):60-2
17. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlertsen B, de Azambuja E, Neven P, Láng I, Jakobsen EH, Gladiëff L, Bonnefoi H, Harvey VJ, Spazzapan S, Tondini C, Del Mastro L, Veyret C, Simoncini E, Gianni L, Rochlitz C, Kralidis E, Zaman K, Jassem J, Piccart-Gebhart M, Di Leo A, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A, Thürlimann B, Regan MM; members of the BIG 1-98 Collaborative Group and the International Breast Cancer Study Group. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Jan 10;37(2):105-114
18. Francis PA, Fleming GF, Láng I, Ciruelos EM, Bonnefoi HR, Bellet M, Bernardo A, Climent MA, Martino S, Bermejo B, Burstein HJ, Davidson NE, Geyer CE Jr, Walley BA, Ingle JN, Coleman RE, Müller B, Le Du F, Loibl S, Winer EP, Ruepp B, Loi S, Colleoni M, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Regan MM; SOFT Investigators and the International Breast Cancer Study Group (a division of ETOP IBCSG Partners Foundation). Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 1;41(7):1370-1375
19. Bernhard J, Luo W, Ribi K, Colleoni M, Burstein HJ, Tondini C, Pinotti G, Spazzapan S, Ruhstaller T, Puglisi F, Pavesi L, Parmar V, Regan MM, Pagani O, Fleming GF, Francis PA, Price KN, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Walley BA. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):848-58
20. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, Zhang QY, Martinez Rodriguez JL, Campone M, Hamilton E, Sohn J, Guarneri V, Okada M, Boyle F, Neven P, Cortés J, Huober J, Wardley A, Tolane SM, Cicin I, Smith IC, Frenzel M, Headley D, Wei R, San Antonio B, Hulstijn M, Cox J, O'Shaughnessy J, Rastogi P; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998
21. Slamon DJ, Fasching PA, Hurvitz S, Chia S, Crown J, Martin M, Barrios CH, Bardia A, Im SA, Yardley DA, Untch M, Huang CS, Stroyakovskiy D, Xu B, Moroese RL, Loi S, Visco F, Bee-Munteanu V, Afenjar K, Fresco R, Taran T, Chakravartty A, Zarate JP, Lteif A, Hortobagyi GN. Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib+endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2023 May 29;15:17588359231178125. doi: 10.1177/17588359231178125. Erratum in: *Ther Adv Med Oncol*. 2023 Sep 29;15:17588359231201818
22. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, Rastogi P, Cui K, Arahmani A, Aktan G, Armstrong AC, Arnedos M, Balmaña J, Bergh J, Bliss J, Delaloge S, Domchek SM, Eisen A, Elsafy F, Fein LE, Fielding A, Ford JM, Friedman S, Gelmon KA, Gianni L, Gnant M, Hollingsworth SJ, Im SA, Jager A, Jóhannsson ÓP, Lakhani SR, Janni W, Linderholm B, Liu TW, Loman N, Korde L, Loibl S, Lucas PC, Marmé F, Martínez de Dueñas E, McConnell R, Phillips KA, Piccart M, Rossi G, Schmutzler R, Senkus E, Shao Z, Sharma P, Singer CF, Španić T, Stickeler E, Toi M, Traina TA, Viale G, Zoppoli G, Park YH, Yerushalmi R, Yang H, Pang D, Jung KH, Mailliez A, Fan Z, Tennevet I, Zhang J, Nagy T, Sonke GS, Sun Q, Parton M, Colleoni MA, Schmidt M, Brufsky AM, Razaq W, Kaufman B, Cameron D, Campbell C, Tutt ANJ; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022 Dec;33(12):1250-1268