

Endokrine Therapielandschaft bei Patient*innen mit HR+ HER2-frühem Mammakarzinom in Deutschland vor Einführung der CDK4/6-Inhibitor-Behandlung – eine Real-World-Analyse

The Endocrine Treatment Landscape for Patients with HR+ HER2-Early-stage Breast Cancer in Germany Before the Introduction of CDK4/6 Inhibitor Therapy – A Real-World Analysis



Autorinnen/Autoren

Naiba Nabieva¹, Falk Altmann², Klaus Apel², Dirk-Toralf Baerens², Michaela Beha², Antje Belau², Steffi Busch², Dagmar Guth², Georg Heinrich², Janine Kreiss-Sender², Susanne Markmann², Andreas Olbermann², Gülden Oskay-Özcelik², Beatrix Schuback², Dieter Steinfeld-Birg², Claudia Quiering¹, Ferenc Kiss¹, Julia Kreuzeder¹, Paolo Nuti^{2,3}, Jörg Schilling²

Institute

- 1 Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany
- 2 Berufsverband Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e. V., Neuenhagen bei Berlin, Germany
- 3 HERACLIN Institut für Datenmanagement im Gesundheitswesen GmbH, Neuenhagen bei Berlin, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. Naiba Nabieva
Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg, Germany
naiba.nabieva@Novartis.com

Schlüsselwörter

Brustkrebs, Mammakarzinom, Antihormontherapie, GnRH, Tamoxifen, Aromataseinhibitor

Key words

breast cancer, endocrine treatment, OFS, tamoxifen, aromatase inhibitor

eingereicht 28.4.2023

akzeptiert nach Revision 24.5.2023

online publiziert 18.7.2023

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 1127–1137

DOI 10.1055/a-2100-0643

ISSN 0016-5751

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

English version at:
<https://doi.org/10.1055/a-2100-0643>.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung

Während prämenopausale Patientinnen mit einem HR+ HER2- frühen Mammakarzinom mit Tamoxifen +/- ovarielle Suppression mit einem GnRH-Analogen oder einem Aromataseinhibitor (AI) + GnRH behandelt werden, erhalten postmenopausale Frauen vorwiegend einen AI aufgrund der besseren Wirksamkeit verglichen mit Tamoxifen. Da es durch den Einzug der CDK4/6-Inhibitoren in die Behandlung des frühen Mammakarzinoms mit höherem Rückfallrisiko vermutlich zu einer Verschiebung der endokrinen Therapielandschaft kommt, ist von Interesse, wie in Deutschland potenzielle CDK4/6-Inhibitor-Kandidat*innen vor deren Markteinführung behandelt wurden.

Patienten und Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven, multizentrischen Analyse wurden anonymisierte Daten von Patient*innen mit einem HR+ HER2- frühen Mammakarzinom und einer im Zeitraum zwischen 10/2021–03/2022 begonnenen Antihormontherapie erhoben. Potenzielle CDK4/6-Inhibitor-Kandidat*innen wurden anhand der Einschlusskriterien der NATALEE- und monarchE-Studien in entsprechende Risikokollektive unterteilt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden Daten von 238 Patient*innen aus 29 Zentren analysiert. Während den monarchE-Kriterien 20,6% der Patient*innen zugeordnet werden konnten, enthielt das NATALEE-ähnliche Kollektiv 46,2% der Patient*innen. 53,8% der Patient*innen erfüllten weder die Einschlusskriterien der NATALEE- noch die der monarchE-Studie. Über die Hälfte der Patient*innen erhielt keine Chemotherapie. Im Gesamtkollektiv waren 28,6% der Patientinnen prämenopausal. 67,6% der prämenopausalen Frauen wurden mit einer neo-/adjuvanten Chemotherapie behandelt. 61,8% der prämenopausalen Patientinnen erhielten als adjuvante Antihormontherapie Tamoxifen, 19,1% AI + GnRH und 10,3% Tamoxifen + GnRH.

Schlussfolgerung

Trotz des hohen Anteils prämenopausaler Patientinnen, die mit einer aggressiven Therapie im Sinne einer Chemotherapie behandelt wurden, wurde bei nur einem Drittel der prämenopausalen Patientinnen GnRH zur Antihormontherapie hinzugenommen. Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt sowie Registerstudien sind nötig, um zu sehen, wie sich durch den Einzug der CDK4/6-Inhibitoren die endokrine Therapielandschaft in Deutschland verändert.

ABSTRACT

Introduction

While premenopausal patients with HR+ HER2- early breast cancer are treated with tamoxifen +/- ovarian suppression with a GnRH analog or an aromatase inhibitor (AI) + GnRH, the majority of postmenopausal women receive an AI due to its higher efficacy compared to tamoxifen. As the introduction of CDK4/6 inhibitors into the treatment of early-stage breast cancer with a higher risk of recurrence will probably result in a shift in the endocrine treatment land-

scape, the question is what treatment did potential candidates for CDK4/6 inhibitors in Germany receive before CDK4/6 inhibitors were available.

Patients and Methods

As part of a retrospective multicenter analysis, anonymized data were collected of patients with HR+ HER2- early-stage breast cancer who received endocrine therapy in the period between 10/2021 and 03/2022. Potential candidates for CDK4/6 inhibitor treatment were classified into different risk cohorts using the inclusion criteria of the NATALEE and monarchE trials.

Results

The data of 238 patients from 29 different centers were analyzed. While 20.6% of patients met the monarchE criteria, the subgroup which met the NATALEE inclusion criteria consisted of 46.2% of patients. 53.8% of patients did not meet the inclusion criteria for either the NATALEE or the monarchE trial. More than half of the patients did not receive chemotherapy. 28.6% of patients in the whole cohort were premenopausal. 67.6% of premenopausal women received neo-/adjuvant chemotherapy. 61.8% of premenopausal patients received tamoxifen as adjuvant endocrine therapy, 19.1% received an AI + GnRH and 10.3% were treated with tamoxifen + GnRH.

Conclusion

Despite the high percentage of premenopausal patients who received aggressive treatment in the form of chemotherapy, only one third of premenopausal patients received GnRH in addition to their standard endocrine therapy. Studies carried out at a later point in time and registry studies will be necessary to see how the endocrine therapy landscape in Germany has changed following the introduction of CDK4/6 inhibitors.

Einleitung

Patient*innen mit einem hormonrezeptorpositiven, HER2negativen (HR+ HER2-) frühen Mammakarzinom erhalten in der Regel zur Senkung des Rezidivrisikos eine adjuvante Antihormontherapie (AHT). Während prämenopausale Patientinnen mit Tamoxifen +/- ovarielle Suppression mit einem GnRH-Analogen oder einem Aromataseinhibitor (AI) + GnRH behandelt werden, erhalten postmenopausale Frauen vorwiegend einen AI aufgrund der besseren Wirksamkeit verglichen mit Tamoxifen [1, 2]. Jedoch haben neuere Daten gezeigt, dass die Therapielandschaft bezüglich einer antihormonellen Behandlung insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen von Land zu Land variiert. Beispielsweise erhalten prämenopausale Frauen, die in China endokrin behandelt werden, in den meisten Fällen einen AI (+ GnRH), wohingegen sich die Verteilung in Japan umkehrt und der Großteil dieser Patientinnen

mit Tamoxifen therapiert wird. Auch in Deutschland scheint der Anteil der prämenopausalen Patientinnen, die Tamoxifen erhalten, deutlich zu überwiegen [3].

Mit der Zulassungserweiterung des CDK4/6-Inhibitors Abemaciclib im April 2022 zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms mit hohem Rückfallrisiko ist naheliegend, dass es insbesondere bei prämenopausalen Frauen in den kommenden Jahren zu einer Verschiebung der verwendeten Antihormontherapie kommen wird. Abemaciclib ist in dieser Indikation zwar sowohl in Kombination mit einem AI als auch mit Tamoxifen zugelassen, jedoch raten manche Experten von der Kombination mit Tamoxifen aufgrund des höheren Thrombembolierisikos im Vergleich zur Kombination mit einem AI ab oder empfehlen sogar eine zusätzliche Antikoagulation, falls eine Kombination aus Abemaciclib und Tamoxifen als unumgänglich erachtet wird [4]. Basierend auf positiven Ergebnis-

sen der NATALEE-Studie erhält voraussichtlich auch Ribociclib eine Zulassungserweiterung zur Therapie des HR+ HER2- frühen Mammakarzinoms mit mittlerem und hohem Rückfallrisiko [5]. Aufgrund bereits aus dem metastasierten Setting bekannter kardiotoxischer Nebenwirkungen der Kombination mit Tamoxifen wird dieser CDK4/6-Inhibitor jedoch ausschließlich mit einem AI (+/- GnRH) zusammen verabreicht [6].

Insbesondere wegen dieser vermutlich bevorstehenden Verschiebung in der AHT – vom bevorzugten Einsatz von Tamoxifen mehr zur Verwendung eines AI – ist von Interesse, wie die endokrine Therapielandschaft vor der Zulassung der CDK4/6-Inhibitoren in Deutschland aussah. Die vorliegende Analyse beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit Therapie-, Patient*innen- und Tumorcharakteristika solcher Patient*innen, die im Real-World-Setting die Einschlusskriterien der NATALEE- (NCT03701334) und/oder monarchE- (NCT03155997) Studien erfüllen und entsprechend potenzielle Kandidat*innen für eine Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor wären.

Methoden

Design und Patient*innen

Die Untersuchung wurde von Juni bis Dezember 2022 als retrospektive, multizentrische, nicht interventionelle Analyse an Zentren, an welchen die behandelnden Gynäkologinnen Mitglied im *Berufsverband Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen* (BNGO) sind, durchgeführt. Hierbei wurden von Brustkrebspatient*innen, die eine adjuvante AHT erhalten haben, anonymisierte Daten zu Patient*innen- und Tumorcharakteristika sowie der entsprechenden Therapie erhoben. Einschlusskriterien für die Dokumentation im Rahmen des Projektes waren die erstmalige Diagnose eines HR+ HER2- frühen Mammakarzinoms sowie der Beginn einer AHT mit Tamoxifen oder einem AI +/- GnRH im Zeitraum zwischen Oktober 2021 bis März 2022 – 6 Monate vor der Zulassungserweiterung des 1. CDK4/6-Inhibitors zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms. Die Patient*innen durften kein Rezidiv eines früheren Mammakarzinoms oder eine fortgeschrittene/metastasierte Erkrankung aufweisen, oder eine anderweitige AHT, z.B. aufgrund einer Studienteilnahme oder Off-Label-Behandlung, erhalten. Die Dokumentation männlicher Patienten war erlaubt. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien wurden nicht definiert. Aufgrund des retrospektiven und anonymisierten Designs wurden keine Einverständniserklärungen eingeholt, und es erfolgte keine Einreichung bei den Behörden.

Zentren und Datenerfassung

Der BNGO besteht insgesamt aus 130 teilnehmenden Zentren, die angefragt wurden, im Rahmen des Projektes entsprechend vorhandene Patientendaten im eigens dafür erstellten eCRF (Electronic Case Report Form) zu dokumentieren. Die erhobenen Tumorcharakteristika bestanden aus Tumorstadium und histologischen Kriterien. Patienteninformationen beinhalteten epidemio-

logische Charakteristiken und bisherige Therapien. Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zu reduzieren, durfte jedes Zentrum max. 10 Patient*innen dokumentieren, wobei eine Anzahl von max. 300 Patient*innen vorgegeben war und nach dem First-come-first-served-Prinzip vorgegangen wurde. Im Zuge eines Amendments wurde im späteren Verlauf des Projektes auch Zentren, die nicht Mitglied des BNGO sind, die Teilnahme an der Dokumentation erlaubt, um die Datenerhebung zu beschleunigen.

Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Auswertung

Die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien dienen der Erfassung eines Gesamtkollektivs von Patient*innen im Real-World-Setting, die an einem HR+ HER2- Mammakarzinom im Frühstadium erkrankt sind und im entsprechenden Zeitraum eine AHT begonnen haben. Um untersuchen zu können, welche dieser Patient*innen potenziell für eine Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor in Frage kämen und wie diese vor Zulassung von CDK4/6-Inhibitoren behandelt wurden, wurden zusätzlich die Einschlusskriterien der Phase-III-NATALEE- und -monarchE-Studien angewandt. Während in die monarchE-Studie Patient*innen mit einem hohen Rückfallrisiko definiert als eine nodal-positive Brustkrebs-erkrankung mit mind. 4 befallenen axillären Lymphknoten oder 1–3 Lymphknoten und weiteren Risikofaktoren (mind. T3, G3 oder Ki-67 \geq 20%) eingeschlossen wurden, enthielt das NATALEE-Studienkollektiv Patient*innen mit hohem und intermediärem Rückfallrisiko definiert als nodal-positive und nodal-negative Erkrankung analog den Stadien II und III nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) (► **Tab. 1**). In der vorliegenden Analyse wurden die Patient*innen anhand dieser Kriterien der NATALEE- oder monarchE-ähnlichen Gruppe zugeordnet. Patient*innen, bei welchen keine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde, wurden anhand der postoperativen Stadieneinteilung eingeschlossen. Patient*innen, welche eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, konnten in bestimmten Fällen sowohl anhand der postoperativen als auch der präoperativen Stadieneinteilung in die Analyse eingeschlossen werden, sofern in mindestens einem der Settings die Studien-Einschlusskriterien erfüllt waren. Bezüglich der Tumorstadien, des Tumorgradings wie auch des Ki-67 wurden sowohl präoperative als auch postoperative Daten – sofern vorhanden – erhoben, wobei in der Gesamtauswertung der jeweils höhere Wert gezählt wurde. In Fällen von bilateraler Erkrankung floss die erkrankte Seite in die Auswertung ein, die durch ein höheres Stadium zum Einschluss in eine Studie geführt hätte.

Statistische Methoden

Die Beschreibung der Daten erfolgte mittels adäquater deskriptiver Statistik. Qualitative Angaben wurden mittels Anzahlen und Prozentwerten abgebildet, quantitative Daten anhand von Mittelwert und Standardabweichung (SD).

► **Tab. 1** Ein- und Ausschlusskriterien der Studien NATALEE (NCT03701334) und monarchE (NCT03155997) gemäß Stadieneinteilung [7].

Einteilung nach AJCC-Stadien	Einteilung nach TNM	NATALEE	monarchE
0	Tis N0	Ausschluss	Ausschluss
IA	T1 N0	Ausschluss	Ausschluss
IB	T0 N1mi	Ausschluss	Ausschluss
	T1 N1mi	Ausschluss	Ausschluss
IIA	T0 N1	Ausschluss	Ausschluss
	T1 N1	Einschluss	Einschluss möglich, wenn zusätzlich G3 oder Ki-67 \geq 20%
	T2 N0	Einschluss möglich, wenn zusätzlich G3, oder G2 mit Ki-67 \geq 20%, oder G2 mit hohem Risiko im OncotypeDX/Prosigna/MammaPrint/EndoPredict	Ausschluss
IIB	T2 N1	Einschluss	Einschluss möglich, wenn zusätzlich G3 oder Ki-67 \geq 20%
	T3 N0	Einschluss	Ausschluss
IIIA	T0 N2	Einschluss	Einschluss
	T1 N2	Einschluss	Einschluss
	T2 N2	Einschluss	Einschluss
	T3 N1	Einschluss	Einschluss
	T3 N2	Einschluss	Einschluss
IIIB	T4 N0	Einschluss	Ausschluss
	T4 N1	Einschluss	Einschluss möglich, wenn zusätzlich TumorgroÙe \geq 5 cm, G3 oder Ki-67 \geq 20% ¹
	T4 N2	Einschluss	Einschluss
IIIC	jedes T N3	Einschluss	Einschluss

AJCC = American Joint Committee on Cancer; TNM = TumorgroÙe, Nodalbefall, Metastasenstatus

¹ Gemäß Protokoll der monarchE-Studie war eine Teilnahme bei N1 nur möglich, wenn zusätzliche Kriterien wie ein Tumor von \geq 5 cm Größe, G3 oder Ki-67 \geq 20% vorlagen, sodass ein reines T4-Stadium ohne diese Kriterien für eine Studienteilnahme nicht ausreichend war. Da in der vorliegenden Analyse die genaue TumorgroÙe in cm nicht erhoben wurde, sondern nur das Tumorstadium, kann nicht unterschieden werden zwischen Patient*innen, die im Sinne eines T4-Stadiums einen Haut-/Thoraxwandbefall haben und gleichzeitig einen Tumor von \geq 5 cm Größe, und solchen, deren Tumor $<$ 5 cm ist. Aus diesem Grund wurden Patientinnen mit einem T4 N1-Tumor in der vorliegenden Analyse nur dann dem monarchE-ähnlichen Kollektiv zugeordnet, wenn sie mit G3 und/oder Ki-67 \geq 20% einen weiteren erforderlichen Risikofaktor aufwiesen.

Ergebnisse

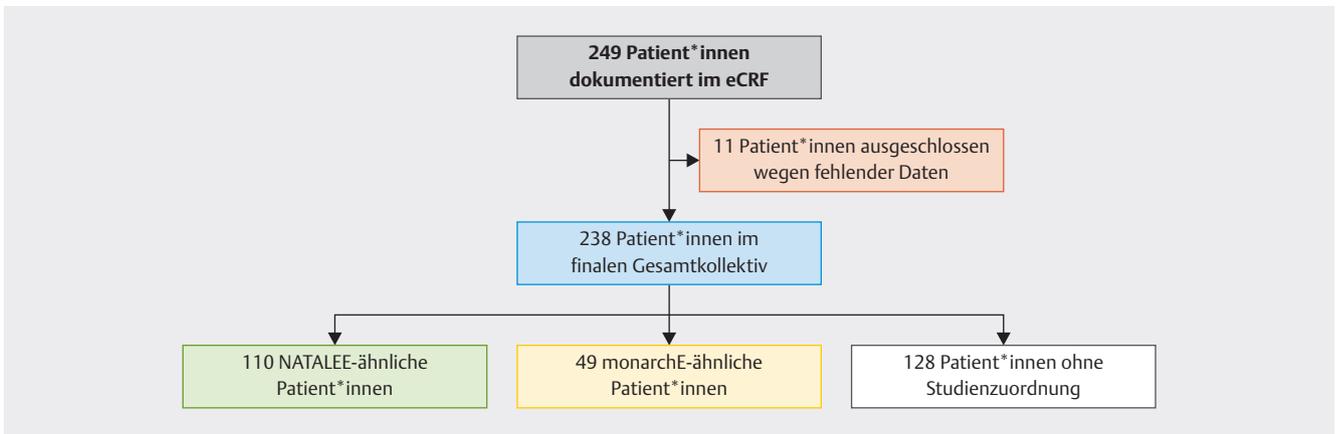
Verteilung der Kollektive

Insgesamt wurden Daten von 249 Patient*innen erhoben, wobei diese von 28 BNGO- und einem Nicht-BNGO-Zentrum entstammen. Elf Patient*innen mussten aufgrund eines unvollständigen Datensatzes aus der Analyse wieder ausgeschlossen werden. Während den monarchE-Kriterien 49 (20,6%) Patient*innen zugeordnet werden konnten, enthielt das NATALEE-ähnliche Kollektiv 110 (46,2%) Patient*innen. 53,8% der Patient*innen erfüllten weder die Einschlusskriterien der NATALEE- noch die der monarchE-Studie (► **Abb. 1**). Patient*innen, welche die Kriterien der monarchE-Studie erfüllten, erfüllten gleichzeitig die Kriterien der NATALEE-Studie, sodass das NATALEE-ähnliche Kollektiv das monarchE-ähnliche vollumfänglich beinhaltet. Umgekehrt umfasst

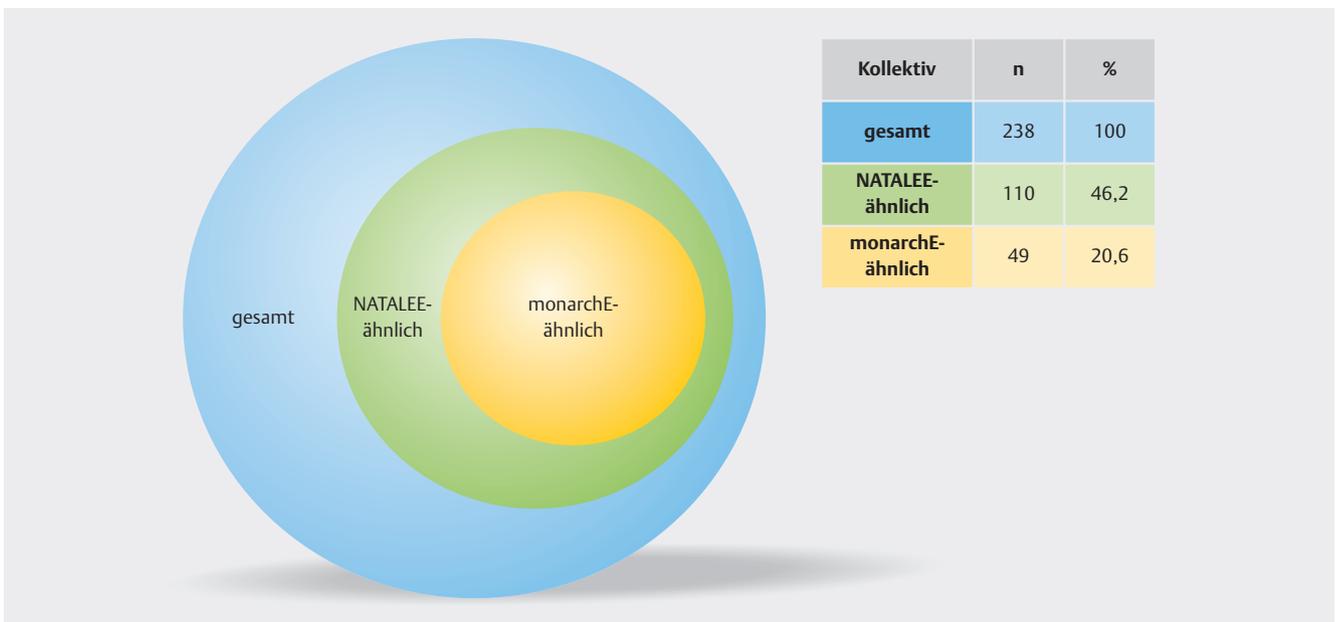
das NATALEE-ähnliche Kollektiv Patient*innen, die im monarchE-ähnlichen Kollektiv nicht enthalten sind (► **Abb. 2**).

Patient*innen- und Tumorcharakteristika

► **Tab. 2** stellt die Patient*innen- und Tumorcharakteristika dar. Das mittlere Alter im Gesamtkollektiv betrug 60,8 Jahre (SD 12,58), wobei die jüngste Patientin 33 Jahre alt war und die älteste 93. Im Gesamtkollektiv wurden außerdem 4 männliche Patienten dokumentiert (1,7%), von denen 2 der NATALEE-ähnlichen Gruppe zugeordnet werden konnten. Während 28,6% der Gesamtpopulation aus prämenopausalen Frauen bestanden, war dieser Anteil im NATALEE-ähnlichen Kollektiv mit 39,1% und im monarchE-ähnlichen Kollektiv mit 38,8% deutlich erhöht. Bei 47,5% der Patient*innen im Gesamtkollektiv lag das Ki-67 \geq 20%. In der NATALEE- und monarchE-ähnlichen Gruppe waren es 64,5% bzw. 63,3%. Auch beim Tumorgading waren Unterschiede zwi-



► **Abb. 1** Flowchart der in die Analyse aufgenommenen Patient*innen. Patient*innen, welche die Kriterien der monarchE-Studie erfüllten, erfüllten gleichzeitig die Kriterien der NATALEE-Studie, sodass das NATALEE-ähnliche Kollektiv das monarchE-ähnliche beinhaltet.



► **Abb. 2** Verteilung der Kollektive. Patient*innen, welche die Kriterien der monarchE-Studie erfüllten, erfüllten gleichzeitig die Kriterien der NATALEE-Studie, sodass das NATALEE-ähnliche Kollektiv das monarchE-ähnliche beinhaltet. Umgekehrt umfasst das NATALEE-ähnliche Kollektiv Patient*innen, welche im monarchE-ähnlichen Kollektiv nicht enthalten sind.

schen den Kollektiven sichtbar. Während 25,6% der Patient*innen des Gesamtkollektivs einen G3-Tumor hatten, waren es 33,6% im NATALEE-ähnlichen und 34,7% im monarchE-ähnlichen Kollektiv. Bezüglich der Erkrankungsstadien wiesen 39,5% der Patient*innen ein Stadium I auf. Die für die NATALEE und monarchE relevanten Stadien II und III kamen im Gesamtkollektiv in 58,8% der Fälle vor. Eine Multigenexpression wurde bei 26,5% aller Patient*innen, 24,5% der NATALEE-ähnlichen und 18,4% der monarchE-ähnlichen Patient*innen durchgeführt.

Behandlung mit einer Chemotherapie

Während 50,4% aller Patient*innen keine Chemotherapie erhielten, wurden 19,3% mit einer neoadjuvanten, 29,4% mit einer ad-

juvanten und 0,8% mit einer neoadjuvanten gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie behandelt (► **Tab. 3**). Im NATALEE- und monarchE-ähnlichen Kollektiv lag jeweils die Anzahl der Patient*innen, die eine Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) erhielten, bei über 70%. Aufgeteilt nach Menopausenstatus sieht man, dass 67,6% aller prämenopausalen Frauen mit einer neo-/adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden (► **Tab. 4**). Bei den postmenopausalen Patientinnen waren es 42,2%. Sowohl im NATALEE- (83,8% der Prämenopausalen und 75,4% der Postmenopausalen) als auch im monarchE-ähnlichen Kollektiv (73,7% der Prämenopausalen und 73,3% der Postmenopausalen) waren die jeweiligen Anteile der mit einer Chemotherapie behandelten Patientinnen höher.

► Tab. 2 Patient*innen- und Tumorcharakteristika.

	Gesamtkollektiv (n = 238)		NATALEE-ähnlich (n = 110)		monarchE-ähnlich ¹ (n = 49)		ohne Studienzuordnung (n = 128)	
	Durchschnitt oder n	SD oder %	Durchschnitt oder n	SD oder %	Durchschnitt oder n	SD oder %	Durchschnitt oder n	SD oder %
Alter	60,8	12,6	59,4	12,2	59,2	13,1	62,0	12,9
Geschlecht								
weiblich	234	(98,3%)	108	(98,2%)	49	(100%)	126	(98,4%)
männlich	4	(1,7%)	2	(1,8%)	0		2	(1,6%)
Menopausenstatus²								
postmenopausal	166	(69,7%)	65	(59,1%)	30	(61,2%)	101	(78,9%)
prä-/perimenopausal	68	(28,6%)	43	(39,1%)	19	(38,8%)	25	(19,5%)
Hormonrezeptorstatus								
östrogenrezeptorpositiv	233	(97,9%)	108	(98,2%)	48	(98,0%)	125	(97,7%)
östrogenrezeptornegativ	3	(1,3%)	1	(0,9%)	0		2	(1,6%)
progesteronrezeptorpositiv	211	(88,7%)	94	(85,5%)	43	(87,8%)	117	(91,4%)
progesteronrezeptornegativ	25	(10,5%)	15	(13,6%)	5	(10,2%)	10	(7,8%)
Ki-67								
< 20 %	123	(51,7%)	39	(35,5%)	18	(36,7%)	84	(65,6%)
≥ 20 %	113	(47,5%)	71	(64,5%)	31	(63,3%)	42	(32,8%)
Tumorgrad								
G1	35	(14,7%)	9	(8,2%)	2	(4,1%)	26	(20,3%)
G2	141	(59,2%)	64	(58,2%)	30	(61,2%)	77	(60,2%)
G3	61	(25,6%)	37	(33,6%)	17	(34,7%)	24	(18,8%)
Stadium nach AJCC³								
0	2	(0,8%)	0		0		2	(1,6%)
IA	93	(39,1%)	0		0		93	(72,7%)
IB	1	(0,4%)	0		0		1	(0,8%)
IIA	75	(31,5%)	49	(44,5%)	11	(22,4%)	26	(20,3%)
IIB	30	(12,6%)	27	(24,5%)	9	(18,4%)	3	(2,3%)
IIIA	20	(8,4%)	20	(18,2%)	19	(38,8%)	0	
IIIB	8	(3,4%)	7	(6,4%)	3	(6,1%)	1	(0,8%)
IIIC	7	(2,9%)	7	(6,4%)	7	(14,3%)	0	
Multigenignatur durchgeführt								
ja	63	(26,5%)	27	(24,5%)	9	(18,4%)	36	(28,1%)
nein	135	(56,7%)	63	(57,3%)	31	(63,3%)	72	(56,3%)
unbekannt	40	(16,8%)	20	(18,2%)	9	(18,4%)	20	(15,6%)

AJCC = American Joint Committee on Cancer; SD = Standardabweichung

¹ Patient*innen, welche die Kriterien der monarchE-Studie erfüllten, erfüllten gleichzeitig die Kriterien der NATALEE-Studie, sodass das NATALEE-ähnliche Kollektiv das monarchE-ähnliche beinhaltet.

² Es wurde der Menopausenstatus abgefragt, der zum Zeitpunkt des Starts der endokrinen Therapie vorlag. Eine chemotherapieinduzierte Amenorrhö wurde nicht gesondert erfasst.

³ Abgeleitet von Angaben zu Tumor- und Nodalstatus

► **Tab. 3** Verteilung der Chemotherapie nach Kollektiven.

	Gesamtkollektiv (n = 238)		NATALEE-ähnlich (n = 110)		monarchE-ähnlich ¹ (n = 49)		ohne Studienzuordnung (n = 128)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
adjuvant	70	(29,4%)	49	(44,5%)	22	(44,9%)	21	(16,4%)
neoadjuvant	46	(19,3%)	37	(33,6%)	13	(26,5%)	9	(7,0%)
neoadjuvant gefolgt von adjuvant	2	(0,8%)	1	(0,9%)	1	(2,0%)	1	(0,8%)
keine Chemotherapie	120	(50,4%)	23	(20,9%)	13	(26,5%)	97	(75,8%)

¹ Patient*innen, welche die Kriterien der monarchE-Studie erfüllten, erfüllten gleichzeitig die Kriterien der NATALEE-Studie, sodass das NATALEE-ähnliche Kollektiv das monarchE-ähnliche beinhaltet.

► **Tab. 4** Verteilung der Chemotherapie nach Kollektiven und Menopausenstatus.

	Gesamtkollektiv (n = 238)						NATALEE-ähnlich (n = 110)						monarchE-ähnlich ¹ (n = 49)						ohne Studienzuordnung (n = 128)					
	prä-/perim. (n = 68)		postm. (n = 166)		männlich (n = 4)		prä-/perim. (n = 43)		postm. (n = 65)		männlich (n = 2)		prä-/perim. (n = 19)		postm. (n = 30)		prä-/perim. (n = 25)		postm. (n = 101)		männlich (n = 2)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
adjuvant	23	(33,8%)	46	(27,7%)	1	(25,0%)	18	(41,9%)	30	(46,2%)	1	(50,0%)	5	(26,3%)	17	(56,7%)	5	(20,0%)	16	(15,8%)	0			
neoadjuvant	23	(33,8%)	22	(13,3%)	1	(25,0%)	18	(41,9%)	18	(27,7%)	1	(50,0%)	9	(47,4%)	4	(13,3%)	5	(20,0%)	4	(4,0%)	0			
neoadjuvant gefolgt von adjuvant	0		2	(1,2%)	0		0		1	(1,5%)	0		0		1	(3,3%)	0		1	(1,0%)	0			
keine Chemotherapie	22	(32,4%)	96	(57,8%)	2	(50%)	7	(16,3%)	16	(24,6%)	0		5	(26,3%)	8	(26,7%)	15	(60%)	80	(79,2%)	2	(100%)		

prä-/perim. = prä-/perimenopausal; postm. = postmenopausal

¹ Patient*innen, welche die Kriterien der monarchE-Studie erfüllten, erfüllten gleichzeitig die Kriterien der NATALEE-Studie, sodass das NATALEE-ähnliche Kollektiv das monarchE-ähnliche beinhaltet.

► **Tab. 5** Verteilung der Antihormontherapie nach Kollektiven.

	Gesamtkollektiv (n = 238)		NATALEE-ähnlich (n = 110)		monarchE-ähnlich ¹ (n = 49)		ohne Studienzuordnung (n = 128)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Aromataseinhibitor	112	(47,1%)	56	(50,9%)	30	(61,2%)	56	(43,8%)
Tamoxifen	106	(44,5%)	40	(36,4%)	13	(26,5%)	66	(51,6%)
Aromataseinhibitor + GnRH	13	(5,5%)	9	(8,2%)	3	(6,1%)	4	(3,1%)
Tamoxifen + GnRH	7	(2,9%)	5	(4,5%)	3	(6,1%)	2	(1,6%)

GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone

¹ Patient*innen, welche die Kriterien der monarchE-Studie erfüllen, erfüllten gleichzeitig die Kriterien der NATALEE-Studie, sodass das NATALEE-ähnliche Kollektiv das monarchE-ähnliche beinhaltet.

► **Tab. 6** Verteilung der Antihormontherapie nach Kollektiven und Menopausenstatus.

	Gesamtkollektiv (n = 238)				NATALEE-ähnlich (n = 110)				monarchE-ähnlich ¹ (n = 49)				ohne Studienzuordnung (n = 128)							
	prä-/perim. (n = 68)		postm. (n = 166)		männlich (n = 4)		prä-/perim. (n = 43)		postm. (n = 65)		männlich (n = 2)		prä-/perim. (n = 19)		postm. (n = 30)		männlich (n = 2)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Aromataseinhibitor	6 ²	(8,8%)	106	(63,9%)	0	5 ²	(11,6%)	51	(78,5%)	0	4 ²	(21,1%)	26	(86,7%)	1 ²	(4,0%)	55	(54,5%)	0	
Tamoxifen	42	(61,8%)	60	(36,1%)	4	(100%)	24	(55,8%)	14	(21,5%)	2	(100%)	4	(13,3%)	18	(72,0%)	46	(45,5%)	2	(100%)
Aromataseinhibitor + GnRH	13	(19,1%)	0	9	(20,9%)	0	9	(20,9%)	0	3	(15,8%)	0	4	(16,0%)	4	(16,0%)	0	0	0	0
Tamoxifen + GnRH	7	(10,3%)	0	5	(11,6%)	0	5	(11,6%)	0	3	(15,8%)	0	2	(8,0%)	2	(8,0%)	0	0	0	0

GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone; prä-/perim. = prä-/perimenopausal; postm. = postmenopausal

¹ Patient*innen, welche die Kriterien der monarchE-Studie erfüllen, erfüllten gleichzeitig die Kriterien der NATALEE-Studie, sodass das NATALEE-ähnliche Kollektiv das monarchE-ähnliche beinhaltet.

² Aufgrund des retrospektiven Designs konnten keine Queries gestellt werden, um die Richtigkeit zu klären, dass eine gewisse Anzahl prämenopausaler Patientinnen mit einem AI ohne Hinzunahme von GnRH behandelt wurden.

Endokrine Therapielandschaft

► **Tab. 5** und ► **Tab. 6** zeigen die Verteilung der empfohlenen AHT nach Kollektiven (► **Tab. 5**) sowie nach Kollektiven und Menopausenstatus (► **Tab. 6**). 47,1% des Gesamtkollektivs wurden mit einem AI und 44,5% mit Tamoxifen behandelt. GnRH wurde in 8,4% aller Fälle in Kombination mit Tamoxifen oder einem AI verabreicht, wobei 12,7% der NATALEE- und 12,2% der monarchE-ähnlichen Patientinnen diese Kombinationstherapie erhielten. 61,8% aller prämenopausalen Frauen wurden mit Tamoxifen behandelt, 19,1% mit einem AI + GnRH und 10,3% mit Tamoxifen + GnRH. Während im NATALEE-ähnlichen Kollektiv sich die Anteile mit 55,8%, 20,9% und 11,6% ähnlich verhielten wie im Gesamtkollektiv, betragen diese im monarchE-ähnlichen Kollektiv 47,4%, 15,8% und 15,8%. Bei den postmenopausalen Frauen überwog gegenüber Tamoxifen die Therapie mit einem AI in allen drei Kollektiven, wobei diesen im Gesamtkollektiv 63,9% der Patientinnen erhielten, im NATALEE-ähnlichen Kollektiv 78,5% und im monarchE-ähnlichen Kollektiv 86,7%.

Diskussion

Die vorliegende Auswertung zeigt anhand von 238 Patient*innen, die an insgesamt 29 Zentren eine AHT begonnen haben, wie die Verteilung der einzelnen Therapieoptionen 6 Monate vor Zulassungserweiterung des 1. CDK4/6-Inhibitors zur Behandlung des Mammakarzinoms im Frühstadium in Deutschland aussah. Betrachtet man Patient*innen, die anhand der Einschlusskriterien einer Studie zugeordnet werden konnten und somit potenzielle Kandidat*innen für eine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor wären, so bestehen – verglichen mit solchen, die keinem studienähnlichen Kollektiv zugeteilt wurden – nicht nur Unterschiede in den Behandlungen, sondern auch in Bezug auf die Patient*innen- und Tumorcharakteristika.

Die NATALEE- und monarchE-ähnlichen Kollektive weisen mit einem Anteil von 39,1% bzw. 38,8% im Vergleich zu 19,5% bei Patientinnen, die anhand der Studien-Einschlusskriterien keiner Studie zugeordnet werden konnten, einen deutlich höheren Anteil prämenopausaler Patientinnen auf. Dabei liegt dieser Anteil im Gesamtkollektiv mit 28,6% in einem Bereich, der in globalen Statistiken mit 31,5% ähnlich berichtet wird [8]. Daran ist bereits zu erkennen, dass die Studienkollektive tendenziell mehr Patientinnen mit einer aggressiveren Erkrankung umfassen, die üblicherweise eher im prämenopausalen Alter erkranken. In der monarchE-Studie betrug der Anteil prämenopausaler Frauen 43,5% und kommt somit den hier berichteten Werten der studienähnlichen Kollektive nahe [9].

Während das Ki-67 im Gesamtkollektiv in 47,5% der Fälle bei $\geq 20\%$ lag, war dies im NATALEE- und monarchE-ähnlichen Kollektiv bei 64,5% bzw. 63,3% der Fall. Diese Zahlen sind vermutlich den Einschlusskriterien geschuldet, da Patient*innen sowohl in die NATALEE- als auch die monarchE-Studie in bestimmten Konstellationen nur mit einem Ki-67 $\geq 20\%$ hätten eingeschlossen werden können, was entsprechende Anteile in den jeweiligen Kollektiven erhöht. Interessant ist bezüglich des Ki-67 außerdem, dass dieses in 99,2% der Fälle vorlag. Dabei wird die Untersuchung des Ki-67 in Deutschland nicht als obligat angesehen.

Auch die Verteilung der jeweiligen Stadien ist von Interesse. Die Stadien IA und IIA machen mit 39,1% und 31,5% die größten Anteile im Gesamtkollektiv aus. Auch diesbezüglich gibt es aufgrund der Einschlusskriterien eine Verzerrung in den jeweiligen Studiengruppen. Stadium IA ist in keiner der beiden Studien zulässig. Im NATALEE-ähnlichen Kollektiv ist das Stadium IIA mit 44,5% am stärksten vertreten, während im monarchE-ähnlichen Kollektiv nur 22,4% diesem Stadium zugeordnet werden konnten. Hieran ist zu erkennen, dass mehr Patient*innen mit niedrigerem Stadium potenzielle Kandidat*innen für eine Behandlung analog der NATALEE-Studie wären. Im monarchE-ähnlichen Kollektiv umfasste Stadium IIIA mit 38,8% die größte Gruppe, so wie auch in der monarchE-Studie mit 36,6% [9].

Hinsichtlich der Therapien ist anzumerken, dass fast die Hälfte aller HR+ HER2- Patient*innen mit einer Chemotherapie behandelt wird. Obwohl sowohl die S3-Leitlinie als auch die AGO-Empfehlungen die Bevorzugung einer neoadjuvanten Chemotherapie gegenüber einer adjuvanten empfehlen, erhielten in der vorliegenden Auswertung 29,4% eine adjuvante und nur 19,3% der Patient*innen eine neoadjuvante Behandlung [1, 10]. Betrachtet man die studienähnlichen Kollektive, so fallen die Anteile chemotherapierter Patient*innen mit über 70% deutlich höher aus. Dies weist darauf hin, dass Patient*innen, die potenzielle Kandidat*innen für einen CDK4/6-Inhibitor wären, bereits im Vorfeld mit einer aggressiveren Therapie behandelt werden. Es liegt daher nahe zu vermuten, dass ihr Rückfallrisiko als entsprechend hoch eingestuft wird, was die Indikation für eine Chemotherapie rechtfertigt. Insbesondere bei prämenopausalen studienähnlichen Patientinnen, die deutlich häufiger als postmenopausale Frauen mit einer Chemotherapie behandelt wurden, ist zu erkennen, dass hier womöglich aufgrund eines hohen Rückfallrisikos eine zytostatische Behandlung verabreicht wurde. Bezüglich der Antihormontherapien fällt im Gesamtkollektiv auf, dass AIs und Tamoxifen zu ähnlichen Anteilen eingesetzt werden. In den studienähnlichen Kollektiven verschiebt sich dieses Verhältnis zugunsten des AIs. Schaut man sich jedoch die Gruppe der prämenopausalen Patientinnen genauer an, so haben sowohl im NATALEE- als auch im monarchE-ähnlichen Kollektiv die meisten Patientinnen Tamoxifen mono erhalten. Eine Hinzunahme von GnRH zu Tamoxifen oder einem AI erfolgte in den studienähnlichen Kollektiven in jeweils nur einem Drittel der Fälle.

Insbesondere die Gruppe der prämenopausalen Patientinnen sticht in der vorliegenden Auswertung durch den häufigen Einsatz einer Chemotherapie, aber gleichzeitig überwiegenden Verwendung von Tamoxifen mono hervor. Bereits vor einigen Jahren haben die SOFT/TEXT-Studien gezeigt, dass prämenopausale Patientinnen mit höherem Rückfallrisiko hinsichtlich des rückfallfreien Überlebens deutlich von einer Hinzunahme von GnRH zu Tamoxifen oder einem AI profitieren. Die Mortalität wurde jedoch nicht positiv beeinflusst [11, 12]. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) wurde ebenfalls untersucht, unter welcher AHT die bessere Wirksamkeit bei prämenopausalen Frauen erzielt wird. Insgesamt wurden Daten von 7030 Patientinnen aus 4 Studien, darunter auch den SOFT- und TEXT-Studien, analysiert. Es hat sich herausgestellt, dass Patientinnen, die GnRH erhalten, in Kombination mit einem AI signifikant seltener einen Rückfall erleiden als in

Kombination mit Tamoxifen [13]. Nach 12 Jahren Follow-up konnte im Rahmen von SOFT/TEXT nun erneut bestätigt werden, dass das rückfallfreie Überleben unter AI + GnRH signifikant besser war als unter Tamoxifen + GnRH. Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko, insbesondere solche jünger als 35 Jahre oder mit einem Tumor > 2 cm oder einem G3-Befund, profitierten sogar hinsichtlich des Gesamtüberlebens deutlich von einer Therapie mit AI + GnRH verglichen mit Tamoxifen + GnRH [14]. Diese Entwicklung erinnert an die bessere Wirksamkeit von AI vs. Tamoxifen bei postmenopausalen Frauen, die sich ebenfalls vor Jahren in diversen Studien gezeigt hatte [15, 16, 17]. Jedoch scheint trotz der guten Datenlage zur ovariellen Suppression der prämenopausalen Patientin in Deutschland eine AHT mit Tamoxifen mono bislang zu überwiegen [3]. Hier ist bedingt durch den Einzug der CDK4/6-Inhibitoren eine baldige Verschiebung der Therapielandschaft hin zum vermehrten Einsatz von GnRH in Kombination mit AIs zu erwarten.

Die vorliegende Auswertung weist einige Schwächen auf. Zum Einen ist die Fallzahl mit 238 Patient*innen verhältnismäßig klein, sodass die einzelnen studienähnlichen Gruppen ebenfalls klein ausfallen. Zum Anderen ist durch die Selektion der Zentren bzw. die fast ausschließliche Teilnahme von BNGO-Zentren, ein gewisser Bias vorhanden. Hier bleibt offen, ob eine Patient*in anders behandelt worden wäre, wenn sie nicht an einem BNGO-Zentrum gewesen wäre. Genauso muss natürlich bedacht werden, dass pro Zentrum bis zu 10 Patient*innen dokumentiert werden konnten. Auch das kann einen relevanten Einfluss auf die einzelnen prozentualen Verteilungen nehmen und zu einem Selection Bias führen. Außerdem ist dem retrospektiven und anonymisierten Design geschuldet, dass im Anschluss an die Datenerhebung keine Queries gestellt werden konnten, um potenziell kontroverse Daten auf Plausibilität zu prüfen. An dieser Stelle sei jedoch erwähnt, dass das eCRF eingangs so programmiert wurde, dass möglichst viele Angaben bereits bei der Eingabe automatisch überprüft wurden, um eine gute Datenqualität zu gewährleisten. Da zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Manuskripts lediglich die Pressemitteilung zur NATALEE-Studie vorlag [5], muss zu guter Letzt abgewartet werden, ob die Indikationserweiterung von Ribociclib den Einschlusskriterien der NATALEE, die für die vorliegende Analyse herangezogen wurden, in vollem Umfang ähneln oder sich von diesen unterscheiden wird. In letzterem Fall würden sich folglich auch vergleichende Analysen von den in diesem Manuskript präsentierten Daten unterscheiden.

Schlussfolgerung

Vor Einführung der CDK4/6-Inhibitoren wurde in Deutschland bei prämenopausalen Patientinnen vorwiegend eine Tamoxifen-Monotherapie eingesetzt. Trotz des hohen Anteils prämenopausaler Patientinnen, die mit einer aggressiven Therapie im Sinne einer Chemotherapie behandelt wurden, wurde bei nur einem geringen Teil der Patientinnen GnRH zur endokrinen Therapie hinzugenommen. Dabei spricht die Datenlage für den Einsatz von GnRH, was sich entsprechend in den nationalen Empfehlungen widerspiegelt. Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt sowie Registerstudien sind nötig, um zu sehen, wie sich durch den Ein-

zug der CDK4/6-Inhibitoren die endokrine Therapielandschaft in Deutschland verändert.

Finanzielle Förderung

Die vorliegende Arbeit entstand als Auftragsforschung der Novartis Pharma GmbH.

Fördermittel

| Novartis Pharma | <http://dx.doi.org/10.13039/100008792>

Interessenkonflikt

N.N., C.Q., K.F. und J.K. sind Angestellte der Novartis Pharma GmbH. K.A. erhielt Honorare von Roche, MSD, Amgen, Lilly, Novartis, JTx, Clovis, Heraclin, Exal, Eisai, Gilead, GSK und Grünenthal. D-T.B. erhielt Honorare von Novartis. S.B. erhielt Honorare von Amgen, Roche, Novartis, Lilly, Pfizer, Riemsler, Clovis, GSK, AstraZeneca, MSD, Gilead und Seagen. D.G. erhielt Honorare von Amgen, Gilead, Janssen, Lilly, Novartis, Roche, PharmaMar und Pfizer. J.K-S. erhielt Honorare von GBG, WSG, NOGGO, Novartis, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, MSD und NCO. G.O.-Ö. erhielt Honorare von Novartis, Amgen, Seagen, Pfizer, MSD, Esteve, Roche und AstraZeneca. J.S. erhielt Honorare von Novartis, Amgen, Seagen, Pfizer, MSD, Esteve, Roche und AstraZeneca. B.S. erhielt Honorare von Roche, Novartis, MMF, MSGO, Onkotrakt und ZIPP. D.S-B. erhielt Honorare von Pfizer und Novartis. Alle ärztlichen BNGO-Mitglieder erhielten Honorare von Heraclin.

References/Literatur

- [1] Ditsch N, Wocke A, Untch M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care (Basel)* 2022; 17: 403–420
- [2] Thomssen C, Balic M, Harbeck N et al. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)* 2021; 16: 135–143. doi:10.1159/000516114
- [3] Paluch-Shimon S, Lueck H, Beith J et al. 153P Adjuvant endocrine therapy combined with abemaciclib in monarchE patients with high-risk early breast cancer: Disease characteristics and endocrine therapy choice by menopausal status. *Ann Oncol* 2021; 32: S427–S428
- [4] Tarantino P. Consensus statement regarding use of adjuvant abemaciclib in patients with early-stage hormone-receptors positive breast cancer. Boston, MA: Dana-Farber Cancer Institute; 2021.
- [5] Novartis. Novartis Kisqali® Phase III NATALEE trial meets primary endpoint at interim analysis demonstrating clinically meaningful benefit in broad population of patients with early breast cancer. 27.03.2023. Zugriff am 27. März 2023 unter: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-kisqali-phase-iii-natalee-trial-meets-primary-endpoint-interim-analysis-demonstrating-clinically-meaningful-benefit-broad-population-patients-early-breast-cancer>
- [6] Tripathy D, Im SA, Colleoni M et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 904–915
- [7] ClinicalTrials.gov. Zugriff am 01. Dezember 2022 unter: <https://clinicaltrials.gov/>

- [8] Heer E, Harper A, Escandor N et al. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e1027–e1037. doi:10.1016/S2214-109X(20)30215-1
- [9] Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020; 38: 3987–3998
- [10] Wockel A, Festl J, Stuber T et al. Interdisciplinary Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017) – Part 2 with Recommendations for the Therapy of Primary, Recurrent and Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 1056–1088
- [11] Francis PA, Pagani O, Fleming GF et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 122–137. doi:10.1056/NEJMoa1803164
- [12] Pagani O, Francis PA, Fleming GF et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1293–1303
- [13] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol* 2022; 23: 382–392
- [14] Pagani O, Walley BA, Fleming GF et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1376–1382
- [15] Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1–98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1101–1108
- [16] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341–1352
- [17] Baum M, Budzar AU, Cuzick J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131–2139. doi:10.1016/S0140-6736(02)09088-8