

ADJUVANTE ENDOKRINE THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

Prof. Dr. med. Christian Schem

Mammazentrum Hamburg MVZ GbR

Dr. med. Bernd Christian Flath

Onkologikum HOPA MVZ GmbH

**Dr. med. Claudia Gerber-Schäfer, Prof. Dr. med. Carolin Hack, Dr. med. Claus A. Hanusch,
Dr. med. Carolin Müller, Priv.-Doz. Dr. med. Mattea Reinisch, Priv.-Doz. Dr. med. Slovamir Krajnak**

VNR: 2760909014603980012 | Gültigkeit: 21.07.2025 – 21.07.2026

1 EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist das am häufigsten diagnostizierte Karzinom weltweit [Sung et al. 2021]. Allein in Deutschland erkranken rund 70.000 Patient*innen pro Jahr [RKI 2024]. Trotz der hohen Inzidenzrate liegt das Mammakarzinom weltweit nur an fünfter Stelle der häufigsten tumorbedingten Todesursachen, was in Deutschland ca. 18.500 Todesfällen entspricht [RKI 2024]. Durch eine frühzeitige Diagnose und individuell abgestimmte Therapieverfahren liegt die relative 10-Jahres-Überlebensrate mittlerweile bei 83 %; mehr als 90 % der Fälle werden heutzutage im Frühstadium (M0) diagnostiziert [RKI 2024, Waks und Winer 2019]. Die fünf Säulen der Therapie des frühen Mammakarzinoms umfassen die lokoregionäre The-

rapie einschließlich chirurgischer Eingriffe und Strahlentherapie sowie Systemtherapien, zu denen die Chemotherapie, die endokrine Therapie (ET) sowie zielgerichtete Therapien gehören [Harbeck et al. 2019, Park-Simon et al. 2023, Waks und Winer 2019]. Welche Therapie im individuellen Fall eingesetzt wird, hängt von der Art des Tumors, wie dem Hormonrezeptor-(HR-)Status, dem Status des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2) und dem Rezidivrisiko ab. Insbesondere Betroffene mit einem HR-positiven Tumor können von einer ET – ggf. in Kombination mit weiteren Wirkstoffen – profitieren, die in der Regel über einen Zeitraum von fünf oder zehn Jahren verschrieben wird [Thomssen et al. 2021].

2 HÄUFIGE FORMEN DES INVASIVEN MAMMAKARZINOMS

Die häufigste Form des Mammakarzinoms ist das invasive duktale Karzinom, welches etwa 59 % aller Brustkrebsfälle ausmacht [Brustkrebs.de]. Es zeichnet sich durch die Bildung von Tumorzellen in den Milchgängen aus, die die Fähigkeit besitzen, in das umliegende Brustgewebe einzudringen. Innerhalb des invasiven duktales Karzinoms lassen sich die Fälle mittels Genexpressionstests in weitere Subtypen aufteilen, wobei Luminal A (40 – 55 %), HER2-*Enriched* (ungefähr 20 %), *Basal-Like* (ca. 15 %) und Luminal B (rund 10 %) die häufigsten darstellen [Brustkrebs.de]. Eine nichtinvasive Form ist das duktales *Carcinoma in situ*, das sich auf die Milchgänge begrenzt und mit einer Häufigkeit von ca. 17 % auftritt. Das invasive lobuläre Karzinom macht etwa 8 % der Brustkrebsfälle aus. Dieser Krebs entsteht in den Milchdrüsenläppchen und kann ebenfalls in benachbarte Gewebe eindringen [Brustkrebs.de]. Zu den weiteren Formen zählen u. a. das lobuläre *Carcinoma in situ* oder das inflammatorische Karzinom sowie seltene Arten wie das muzinöse, das neuroendokrine oder das tubuläre Karzinom.

Neben der histologischen Einteilung, die auf Ursprung und Art der Tumorzellen basiert, spielen immunhistochemische und molekulare Marker eine entscheidende Rolle bei der Differenzierung verschiedener Brustkrebsarten. Diese Marker geben Aufschluss über die biologischen Eigenschaften der Tumorzellen und sind somit essenziell für die Wahl der geeigneten Behandlungsstrategie.

2.1 HORMONREZEPTOR-STATUS

Der HR-Status gibt an, ob die Tumorzellen Rezeptoren für die Hormone Östrogen (ER) und Progesteron (PR) exprimieren. Östrogen und Progesteron sind Hormone, die eine Schlüsselrolle in der Entwicklung und Progression von Mammakarzinomen spielen können, indem sie das Wachstum von Tumorzellen durch Bindung an deren HR fördern. Der immunhistochemische Nachweis dieser Rezeptoren ist daher entscheidend für die Bewertung, ob ein Brustkrebs als HR-positiv gilt und dementsprechend auf eine ET ansprechen könnte. Ein Tumor wird als HR-positiv eingestuft, wenn in mindes-

tens 1 % der Tumorzellen eine Expression des Hormonrezeptors nachgewiesen wird. Er gilt als endokrin sensitiv, wenn mehr als 10 % positiver Tumorzellen positiv auf das HR-Markierungsverfahren reagieren. Bei 1 – 10 % der Tumorzellen, stuft man den Tumor als fraglich endokrin sensitiv ein [AGO 2025]. Etwa 75 % aller Mammakarzinom-Patient*innen sind von einem HR-positiven Tumor betroffen [Zattarin et al. 2020].

2.2 HER2-STATUS

Der HER2-Status ist ein Indikator dafür, ob die Tumorzellen eine Überexpression des HER2-Proteins aufweisen, was in der Regel mit einem aggressiveren Verlauf einhergeht und spezifische zielgerichtete Therapien erfordert. Die Bestimmung der HER2-Expression erfolgt durch Immunhistochemie (IHC), alternativ kann jedoch auch der Nachweis der Amplifikation des HER2-Gens mittels der *In-situ*-Hybridisierung (ISH) erfolgen [Swain et al. 2023]. Ein HER2-positiver Status (15 – 20 %) entspricht einer Überexpression von HER2-Protein (IHC 3+), was in der Regel mit einer Genamplifikation einhergeht [Denkert et al. 2022]. Etwa 30 – 35 % der Brustkrebsfälle sind HER2-negativ (IHC 0), was bedeutet, dass keine oder nur eine sehr geringe Menge des HER2-Proteins auf den Tumorzellen vorhanden ist. Eine kürzlich beschriebene Kategorie – HER2-Low – ist durch eine geringe HER2-Expression bei fehlender HER2-Genamplifikation gekennzeichnet (definiert als: IHC 1+ oder 2+ sowie ISH-negativ) [Denkert et al. 2022]. In rund 50 % aller Brustkrebsfälle liegt ein HER2-Low-Status vor [Brustkrebs.de, Denkert et al. 2022].

Ein Mammakarzinom kann sowohl HR-positiv als auch HER2-positiv sein (sog. triple-positives Mammakarzinom). Diese Kombination erfordert eine besondere Behandlungsstrategie, die sowohl eine ET als auch HER2-zielgerichtete Ansätze beinhalten kann. Wenn ein Tumor weder eine signifikante Anzahl von HR (ER 0 und/oder PR 0) noch von HER2-Rezeptoren (IHC 0) aufweist, handelt es sich um ein triple-negatives Mammakarzinom, dessen Prognose aufgrund des sehr aggressiven biologischen Verhaltens schlechter ist.

2.3 GRADING

Das *Grading* dient dazu, den Grad der Differenzierung eines Tumors zu bestimmen. Dafür werden die histologischen Merkmale des Gewebes untersucht, um festzustellen, wie sehr sich die Tumorzellen vom ursprünglichen Brustgewebe unterscheiden. Dabei basiert die Unterscheidung auf der Evaluation von drei spezifischen histologischen Charakteristika:

- Der Grad der Tubulusbildung reflektiert das Ausmaß, in dem neoplastische Zellen glanduläre Strukturen ähnlich jenen der normalen Brustdrüse formieren.
- Die Kernpleomorphie (*Nuclear Grade*) bewertet morphologische Variationen der Zellkerne innerhalb des Tumorgewebes, einschließlich Aspekte wie Kerngröße, -form und die Uniformität der Chromatinverteilung.
- Die Mitoserate, dient als Indikator für die Proliferationsrate des Neoplasmas.

Die einzelnen Charakteristika werden individuell beurteilt (jeweils 1 – 3 Punkte) und summiert, um einen Gesamtgrad (3 – 9 Punkte) zu ermitteln [AWMF 2021]. Ein niedriggradiger Tumor (3 – 5 Punkte) (Grad I, G1) zeichnet sich durch gut differenzierte Tumorzellen aus, die eine hohe Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe aufweisen, was auf einen langsam wachsenden und weniger aggressiven Tumor hindeutet. Im Gegensatz dazu sind die Zellen eines mittelgradigen Tumors (6 – 7 Punkte) (Grad II, G2) mäßig differenziert, und ein hochgradiger Tumor (8 – 9 Punkte) (Grad III, G3) ist durch schlecht differenzierte Tumorzellen gekennzeichnet. Diese haben kaum noch Ähnlichkeit mit dem ursprünglichen Gewebe. Ein höheres *Grading* entspricht also einer geringeren Differenzierung und ist in der Regel mit einer schlechteren Prognose verbunden [AGO 2025]. Zusammen mit dem HR- und HER2-Status, der Tumorgroße, dem Lymphknotenbefall, dem Alter der Patient*innen und dem Ki67-Wert spielt das *Grading* eine zentrale Rolle in der Risikobewertung und Therapieplanung [AGO 2025].

3 RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIEENTSCHEIDUNG

Bestimmte Genexpressionsprofile haben sich als weiterer wichtiger prädiktiver Faktor in der Behandlung des Mammakarzinoms etabliert. Die Genexpressions-tests analysieren die Aktivität bestimmter Gene im Tumorgewebe und unterstützen insbesondere bei Patient*innen mit mittlerem Rezidivrisiko die Entscheidungsfindung bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie. Dafür stehen verschiedene Tests wie MammaPrint®, Oncotype DX®, EndoPredict®, Prosigna® und Breast Cancer Index®¹ zur Verfügung. Die Tests unterscheiden sich in der Anzahl und Auswahl der analysierten Gene und der bereitgestellten Informa-

tionen sowie den Empfehlungsgraden (*Level of Evidence* [LoE]) [AGO 2025]. Die Testergebnisse ermöglichen eine verfeinerte Subtypisierung des Mammakarzinoms und verbessern die Einschätzung der biologischen Aggressivität des Tumors. Zudem wird das Ansprechen auf bestimmte Therapien (Oncotype DX®) und das Rezidivrisiko genauer bewertet, was individuelle Therapieentscheidungen ermöglicht. So kann beispielsweise auf Basis der Profile entschieden werden, ob eine ET ausreichend ist oder ob zusätzliche Behandlungen wie eine (neo)adjuvante Chemotherapie notwendig sind.

¹ Nennung der Produktnamen aufgrund des fehlenden Wirkstoffs.

Grundsätzlich gilt, dass alle Patient*innen mit einem HR-positiven (endokrin sensitiven) Mammakarzinom eine ET erhalten sollen (**Tabelle 1**) [AGO 2025, AWMF 2021]. Patient*innen mit HER2-positiven Tumoren sollten zusätzlich mit einer (neo)adjuvanten Chemotherapie in Kombination mit HER2-gerichteten Therapien behandelt werden. Eine Chemotherapie ist

auch bei HR-positiven Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, z. B. bei nodal-positiven Tumoren oder einem hohen *Grading* (G3), indiziert [AGO 2025, AWMF 2021]. Für die Indikationsstellung zur Chemotherapie bei HR-positiven Tumoren werden zunehmend Genexpressionstests (v. a. Oncotype DX®) herangezogen.

Tabelle 1: AGO-Empfehlungen zur adjuvanten ET; modifiziert nach [AGO 2025]. AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; ET: endokrine Therapie; GR: *Grade of Recommendation*; LoE: *Level of Evidence*

Adjuvante ET	LoE	GR	AGO
Endokrin sensitiv	1a	A	++
Fraglich endokrin sensitiv (1 – 10 %)	2b	D	+
ET sequentiell: nach einer adjuvanten Chemotherapie	2a	B	+
ET simultan mit Therapie ohne Chemotherapie	2b	B	+
Nicht endokrin sensitiv	1a	A	–

4 THERAPIEOPTIONEN

4.1 MENOPAUSENSTATUS

Die Wahl der ET wird maßgeblich vom Menopausenstatus beeinflusst, also davon, ob sich die Person vor (Prämenopause) oder nach (Postmenopause) der Menopause befindet. Die Bestimmung des Menopausenstatus erfolgt üblicherweise durch eine Menstruationsanamnese oder durch die Messung von hormonellen Werten wie dem follikelstimulierenden Hormon (FSH), Östradiol (E2) oder dem Anti-Müller-Hormon (AMH).

Im Fall einer Chemotherapie-induzierten Amenorrhö kann nicht automatisch von einem sicheren Eintritt in die Postmenopause ausgegangen werden. In diesen Fällen sind regelmäßige Laborkontrollen der E2- und FSH-Werte zu Baseline und dann alle drei Monate bis zu zwei Jahre nach der Chemotherapie entscheidend. Es ist zu beachten, dass etwa 50 % der Betroffenen, abhängig vom Alter, innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Chemotherapie eine Erholung der ovariellen Funktion erfahren können [Vriens et al. 2017].

DER MENOPAUSENSTATUS [Deutsche Menopause Gesellschaft e. V. 2019]

- Die **Menopause** selbst ist definiert als die letzte Regelblutung, auf die zwölf Monate lang keine weitere Blutung folgt (insofern keine Gebärmutterentfernung oder Hormoneinnahme vorliegt).
- Die **Prämenopause** ist die Zeit vor dem Beginn hormoneller Veränderungen und ist durch normale Menstruationszyklen sowie Fortpflanzungsfähigkeit geprägt.
- Die **Perimenopause** beschreibt den Übergangszeitraum vor der Menopause, der mit unregelmäßigen Menstruationszyklen und typischen Symptomen wie Hitzewallungen einhergeht.
- Die Zeit nach der Menopause wird **Postmenopause** genannt.



4.2 SUBSTANZGRUPPEN DER ADJUVANTEN ENDOKRINEN/ENDOKRINBASIERTEN THERAPIE

Für eine ET stehen verschiedene medikamentöse Strategien zur Verfügung, welche die hormonellen

Prozesse auf unterschiedliche Art modulieren und so das Wachstum hormonabhängiger Tumoren kontrollieren (**Abbildung 1**).

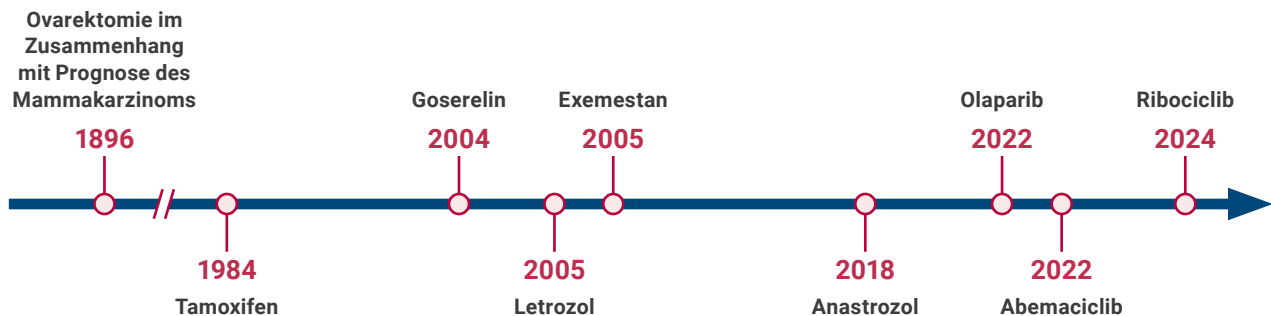


Abbildung 1: Zugelassene Wirkstoffe (Stand Dezember 2024) in der adjuvanten endokrinen Therapien; modifiziert nach [Swain et al. 2023].

Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)

wie z. B. Tamoxifen binden spezifisch an den ER und fungieren je nach Zelltyp (bzw. je nach vorhandenen Kofaktoren der Transkription) als Östrogenagonisten oder -antagonisten. In Brustzellen beispielsweise wirkt Tamoxifen als Östrogenantagonist, indem es das Wachstum der Tumorzellen hemmt. In anderen Geweben, wie den Knochen, kann es hingegen als Agonist wirken und so einen schützenden Effekt gegen Osteoporose bieten. Diese selektive Wirkungsweise macht die SERM zu einer wichtigen Option in der Hormontherapie. Eine Therapie mit Tamoxifen wird für prä- und postmenopausale Frauen empfohlen und ist auch die bevorzugte ET beim frühen männlichen Brustkrebs [Untch et al. 2023].

Selektive Östrogenrezeptor-Degradationsmodulatoren (SERD)

bewirken nach Bindung an das ER-Monomer eine strukturelle Modifikation, inaktivieren das Rezeptormolekül und stimulieren den Abbau des ER, was zu einer Herunterregulierung des Rezeptors in Tumorzellen und einer Reduzierung der Aktivität von Östrogen-Signalwegen führt. Im Gegensatz zu den SERM wird der ER durch SERD dauerhaft deaktiviert. SERD haben ausschließlich eine antiöstrogene Wirkung. Derzeit sind keine SERD für eine adjuvante Therapie zugelassen.

Aromataseinhibitoren (AI)

hemmen das Enzym Aromatase, wodurch die Östrogensynthese im peripheren Gewebe blockiert wird. Die Aromatase bewirkt die Umwandlung von Androstendion und Testosteron zu Östrogenen und ist das Schlüsselenzym der Östrogensynthese, indem es den terminalen Schritt der Östrogensynthese, die Aromatisierung der Östrogenpräkursoren, katalysiert. Man unterscheidet zwischen nicht steroidal AI (NSAI) wie Letrozol bzw. Anastrozol und steroidal AI wie Exemestan. Da AI die Östrogenproduktion in den Ovarien nicht unterdrücken, werden sie vornehmlich bei postmenopausalen Personen eingesetzt. Bei hohem Risiko kann ein AI in Kombination mit Maßnahmen zur Ausschaltung der Ovarialfunktion jedoch ebenfalls in der Prämenopause eingesetzt werden.

Gonadotropin-Releasing-Hormone-Analoga (GnRHa)

wie Goserelin und Leuprorelin sind synthetische Formen des Hormons Gonadorelin, das vom Hypothalamus freigesetzt wird. Sie regen die Hypophyse initial zur Produktion des luteinisierenden und follikelstimulierenden Hormons (LH bzw. FSH) an. Die längerfristige, kontinuierliche Anwendung von GnRHa führt zu einer Depletion von LH und FSH und so zu einer Unterdrückung der Ovarialfunktion und dadurch zur Reduktion der Östrogen- und Progesteronspiegel.

Einen weiteren wichtigen Angriffspunkt stellen die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6) dar. Diese Kinasen fördern den Übergang von der G1- in die S-Phase des Zellzyklus, was für die Zellproliferation notwendig ist. Eine spezifische Hemmung durch **CDK4/6-Inhibitoren** wie Abemaciclib oder Ribociclib verhindert die Zellteilung und somit – unabhängig vom ER-Status der Zelle – das Tumorwachstum. Diese Fähigkeit macht CDK4/6-Inhibitoren zu einer wirksamen Option für die Behandlung von Patient*innen, deren Tumoren eine endokrine Resistenz entwickelt haben. CDK4/6-Inhibitoren werden immer in Kombination mit einer ET verabreicht. Abemaciclib und Ribociclib sind in der adjuvanten Therapie auch für die Behandlung des männlichen, frühen Mammakarzinoms zugelassen [Fachinfo-Service 2024a, Fachinfo-Service 2024c].

Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase-(PARP-)Inhibitoren, wie Olaparib, blockieren die DNA-Reparatur in Krebszellen durch eine Hemmung des PARP-Enzyms, das normalerweise DNA-Einzelstrangbrüche repariert. Dies führt zu Doppelstrangbrüchen bei der nächsten Zellteilung. Insbesondere bei Tumorzellen mit Mutationen in den *Breast-Cancer*-Genen 1 und 2 (*BRCA1* und *BRCA2*), die für die Reparatur von Doppelstrangbrüchen über homologe Rekombination zuständig sind, akkumulieren DNA-Brüche, was die Zelle zur Apoptose treibt und Olaparib in diesen Zellen besonders wirksam macht (Prinzip der synthetischen Letalität). Etwa 5 % der Brustkrebspatient*innen tragen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen in der Keimbahn.

4.3 KLINISCHE STUDIEN ZU TAMOXIFEN UND AROMATASEINHIBITOREN

In einer Metaanalyse, die vier randomisierte Studien mit 7.030 prämenopausalen Frauen mit ER-positivem Mammakarzinom umfasste, wurde die Wirksamkeit von AI in Kombination mit ovarieller Suppression (OFS) im Vergleich zu Tamoxifen untersucht [Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2022]. Die Ergebnisse zeigten, dass die AI-Kombinationstherapie das Rezidivrisiko im Vergleich zur Therapie mit Tamoxifen um 21 % senken konnte (Relatives Risiko [RR] 0,79; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,69 – 0,90;

$p = 0,0005$). Dabei wurde der größte Vorteil der AI-Kombinationstherapie in den ersten vier Jahren beobachtet (RR 0,68; 99%-KI 0,55 – 0,85; $p < 0,0001$), was einer absoluten Reduktion des 5-Jahres-Rezidivrisikos um 3,2 % entspricht (von 10,1 auf 6,9 %). Nach dem fünften Jahr wurde weder ein zusätzlicher noch ein Verlust des Nutzens beobachtet (RR 0,98; 99%-KI 0,73 – 1,33; $p = 0,89$). Fernrezidive wurden unter der AI-Kombinationstherapie im Vergleich zu Tamoxifen ebenfalls reduziert (RR 0,83; 95%-KI 0,71 – 0,97; $p = 0,018$). Allerdings führte die AI-Behandlung zu mehr Knochenbrüchen als die Tamoxifen-Behandlung (RR 1,27; 95%-KI 1,04 – 1,54; $p = 0,017$). Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungen wurden für die Endpunkte Mammakarzinom-assoziierte Mortalität, Tod ohne Rezidiv und Gesamtmortalität nachgewiesen.

In einer früheren Metaanalyse, die insgesamt 31.920 postmenopausale Frauen mit ER-positivem, frühem Mammakarzinom umfasste, wurde die Wirksamkeit einer fünfjährigen Behandlung mit AI sowohl mit einer fünfjährigen als auch einer zwei- bis dreijährigen Tamoxifen-Therapie verglichen [Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2015]. Im Vergleich der fünfjährigen AI-Therapie zur fünfjährigen Tamoxifen-Therapie zeigte die AI-Therapie einen signifikanten Vorteil in der Reduktion des Rezidivrisikos in den Jahren 0 – 1 (RR 0,64; 95%-KI 0,52 – 0,78) und 2 – 4 (RR 0,80; 95%-KI 0,68 – 0,93), in den Jahren danach war der Unterschied jedoch nicht mehr signifikant. Die Mammakarzinom-assoziierte 10-Jahres-Mortalität war geringer unter der AI-Behandlung (12,1 vs. 14,2 %; RR 0,85; 95%-KI 0,75 – 0,96; $2p = 0,009$). Bei einer fünfjährigen AI-Therapie im Vergleich zu einer zwei- bis dreijährigen Tamoxifen-Behandlung gefolgt von AI bis zum fünften Jahr reduzierte sich die Rezidivrate ebenfalls signifikant während der Jahre 0 – 1 (RR 0,74), aber nicht, wenn beide Gruppen in den Jahren 2 – 4 oder danach einen AI erhielten. Insgesamt gab es weniger Rezidive bei fünfjähriger AI-Therapie als mit Tamoxifen gefolgt von AI (RR 0,90; 95%-KI 0,81 – 0,99; $2p = 0,045$), obwohl die Reduktion der Mammakarzinom-assoziierten Mortalität nicht signifikant war (RR 0,89; 95%-KI 0,78 – 1,03; $2p = 0,11$). Beim Vergleich von zwei bis drei Jahren Tamoxifen gefolgt von AI bis zum fünften Jahr versus fünf Jahre

Tamoxifen wurde die Rezidivrate unter AI während der Jahre 2 – 4 signifikant gesenkt (RR 0,56; 95%-KI 0,46 – 0,67; $p < 0,0001$). Anschließend konnte keine Reduktion mehr nachgewiesen werden. Zudem war die Mammakarzinom-assoziierte 10-Jahres-Mortalität beim Wechsel zu AI niedriger im Vergleich zu einem Verbleib auf Tamoxifen (8,7 vs. 10,1 %; $2p = 0,015$).

Sowohl die EBCTCG-Metaanalyse (2015) als auch die Langzeitdaten der SOFT- und TEXT-Studien (2022) zeigen konsistent, dass bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom unter ovarieller Suppression der Einsatz eines Aromatasehemmers gegenüber Tamoxifen mit einem signifikant geringeren Rezidivrisiko assoziiert ist.

Die Unterschiede in den unerwünschten Ereignissen (UE) zwischen AI und Tamoxifen wurden in mehreren Studien untersucht. In der ATAC-Studie waren Ab-

brüche aufgrund von Nebenwirkungen unter Anastrozol mit 11,1 % signifikant seltener als unter Tamoxifen mit 14,3 % [Howell et al. 2005]. Zudem waren ernsthafte, medikamentenbezogene Nebenwirkungen unter Anastrozol signifikant seltener (4,7 vs. 9,0 %). In der BIG-1-98-Studie trat bei Patient*innen in der Letrozol-Gruppe zwar häufiger eine unerwünschte Wirkung jeglichen Grades auf (2.912 vs. 2.554 Patient*innen), jedoch waren lebensbedrohliche oder tödliche UE in beiden Gruppen ähnlich (jeweils 1,7 %) [Thürlimann et al. 2005]. Im Rahmen der IES wurden von 92,5 % der mit Exemestan Behandelten UE jeglichen Grades gemeldet, was vergleichbar zu 92,6 % in der Tamoxifen-Gruppe war [Coombes et al. 2007]. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) der Grade 3 oder 4 traten bei 18,4 % der Patient*innen unter Exemestan und 17,6 % unter Tamoxifen auf. Eine detaillierte Übersicht der UE ist in **Abbildung 2** dargestellt.

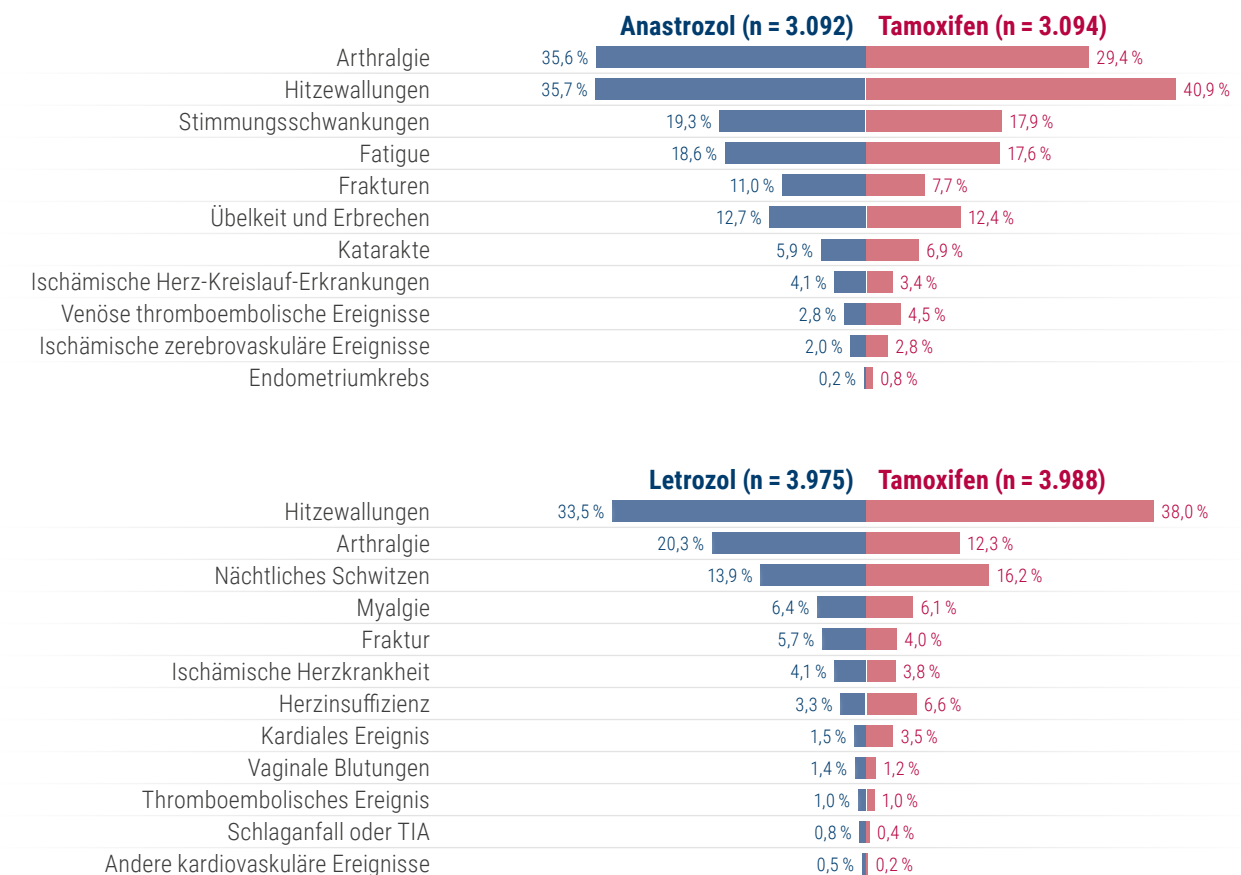


Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse von AI im Vergleich zu Tamoxifen (alle Grade); modifiziert nach [Coombes et al. 2007, Howell et al. 2005, Thürlimann et al. 2005]. AI: Aromataseinhibitoren; TIA: transitorische ischämische Attacke

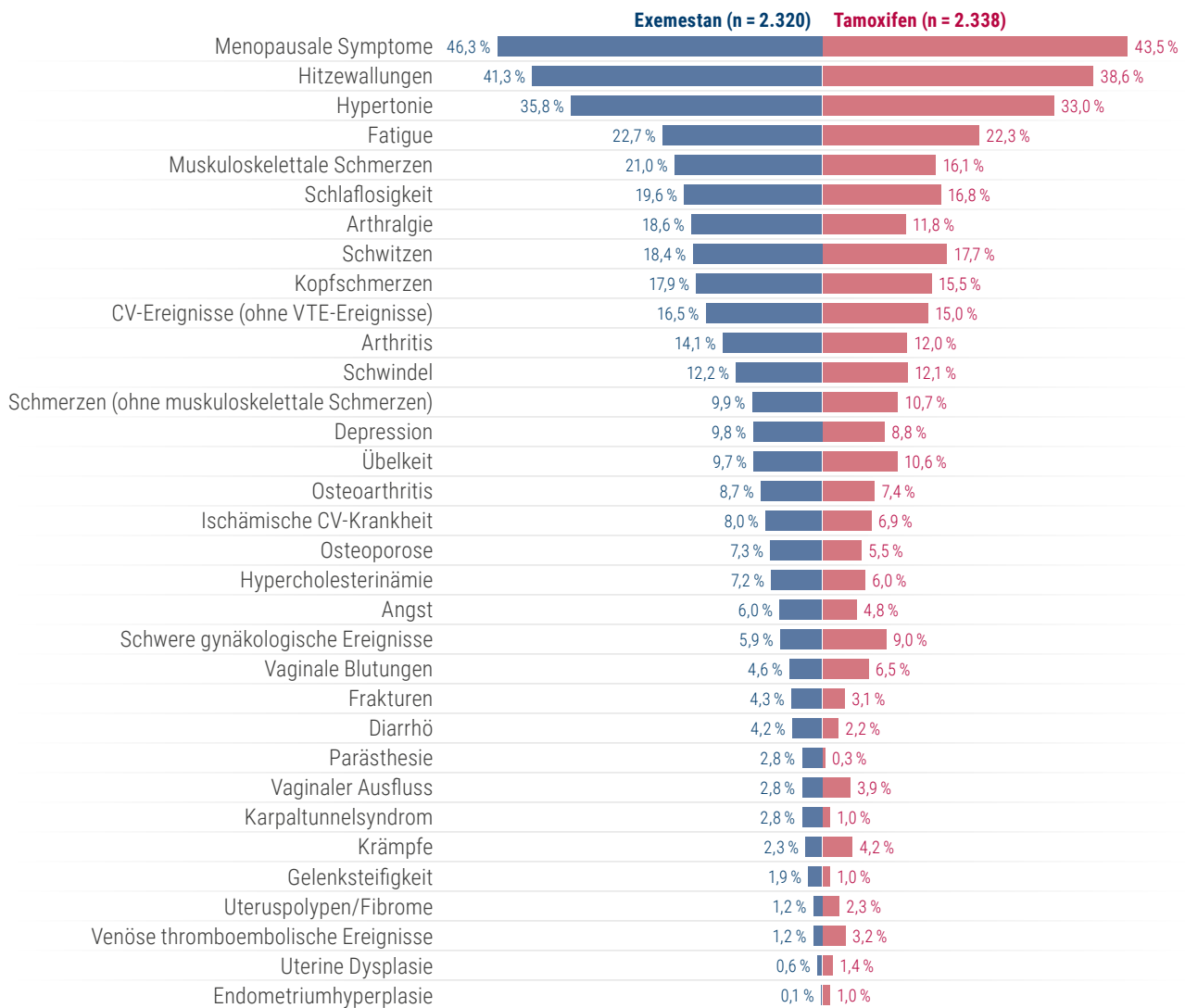


Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse von AI im Vergleich zu Tamoxifen (alle Grade); modifiziert nach [Coombes et al. 2007, Howell et al. 2005, Thürlimann et al. 2005]. AI: Aromataseinhibitoren; CV: kardiovaskulär; VTE: venöse Thromboembolie

4.4 KLINISCHE STUDIEN ZU DEN CDK4/6-INHIBITOREN ABEMACICLIB, PALBOCICLIB UND RIBOCICLIB

Die monarchE-Studie verglich eine zweijährige Kombinationstherapie aus Abemaciclib mit einem AI oder Tamoxifen mit einer ET-Monotherapie bei Frauen (prä- oder postmenopausal) oder Männern mit frühem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. Die Abemaciclib-Dosierung (2 × 150 mg täglich) entsprach der Standarddosis zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Die

Kombinationstherapie führte zu einer Senkung der Rate an Lokalrezidiven um ca. 25 % [Johnston et al. 2020, Johnston et al. 2022]. Das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS) betrug nach zwei Jahren 92,2 % bei der Behandlungsgruppe im Vergleich zu 88,7 % bei der Kontrollgruppe (*Hazard Ratio* 0,75; *p* = 0,01). Zudem zeigte sich im gleichen Zeitraum eine Reduktion des Risikos für Fernmetastasen (DRFS) um 28 % unter der Kombinationstherapie (93,6 vs. 90,3 %; *Hazard Ratio* 0,72; *p* = 0,01). Durch eine Interimsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Fortsetzung der ET für drei bis acht Jahre (je nach klinischer Indikation) nach Abschluss der zweijährigen Abemaciclib-Einnahme zu

einem deutlichen *Carry-Over*-Effekt führte. Das Risiko für iDFS-Ereignisse verringerte sich unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen ET um 34 % (*Hazard Ratio* 0,66; 95%-KI 0,58 – 0,76; $p < 0,0001$), mit einem absoluten Vorteil von 6,4 % nach vier Jahren [Johnston et al. 2023]. Ein ähnlicher Trend zeigte sich beim DRFS mit einer relativen Risikoreduktion um ebenfalls 34 %. Der absolute Vorteil beim DRFS nach vier Jahren lag bei 5,9 %.

Das Sicherheitsprofil von Abemaciclib in Kombination mit ET entsprach bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monate dem früherer Beobachtungen. Die Therapie mit Abemaciclib führte zu einer höheren Rate an UE mit Grad 3 (49,9 %) im Vergleich zur alleinigen ET (16,9 %). Die häufigsten UE des Grades 3 – 4 waren Neutropenie (19,6 vs. 0,9 %), Leukopenie (11,4 vs. 0,4 %) und Diarrhö (7,8 vs. 0,2 %) (**Abbildung 3**). Zudem wurden unter der kombinierten Behandlung mehr SAE² registriert (15,5 vs. 9,1 %). Insgesamt 180 der 2.791 Patient*innen (6,4 %) brachen sowohl die Behandlung mit Abemaciclib als auch die ET aufgrund von UE ab. Die häufigsten Gründe hierfür waren Diarrhö (2,4 %) und Fatigue (1,0 %). [Johnston et al. 2023]. Im Abemaciclib-Arm betrug die Therapieabbruchrate aufgrund von UE 18,5 % [Rugo et al. 2022]. Zum Management wurden Begleitmedikationen eingesetzt sowie Abemaciclib-Therapiepausen (61,7 %) oder -Dosisreduktionen (43,6 %) vorgenommen [Johnston et al. 2023]. In einer früheren Analyse mit einem medianen Follow-up von 27 Monaten war das Risiko für

venösen thromboembolische Ereignisse (VTE) unter der Kombination von Abemaciclib und ET im Vergleich zur alleinigen ET erhöht (2,5 vs. 0,7 %). Speziell in Kombination mit Tamoxifen war das VTE-Risiko unter Abemaciclib höher als mit AI (4,3 vs. 1,8 %) [Rugo et al. 2022].

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde Abemaciclib im Jahr 2022 in Kombination mit ET zur adjuvanten Behandlung von Frauen und Männern mit HR-positivem/HER2-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Die Therapie sollte bei prä- oder perimenopausalen Personen mit einem GnRHa kombiniert werden [Fachinfo-Service 2024a].

In der PALLAS-Studie wurde die Wirksamkeit von Palbociclib als adjuvante Therapie bei 5.760 Patient*innen mit frühem HR-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom geprüft, ohne einen signifikanten Nutzen hinsichtlich des 3-Jahres-iDFS zu zeigen (*Hazard Ratio* 0,93 95%-KI 0,76 – 1,15; $p = 0,51$) [Mayer et al. 2021]. Die PENELOPE-B-Studie, die Palbociclib als postneoadjuvante Behandlung bei 1.250 Patient*innen untersuchte, fand ebenfalls keine Verbesserung des iDFS im Vergleich zu Placebo und ET-Monotherapie (*Hazard Ratio* 0,93; 95%-KI 0,74 – 1,17) nach einem medianen Follow-up von 42,8 Monaten [Loibl et al. 2021]. Aufgrund dieser Ergebnisse ist Palbociclib derzeit nicht für die Behandlung des frühen Mammakarzinoms zugelassen.

UE die bei ≥ 20 % der Patient*innen in mindestens einem Arm auftraten

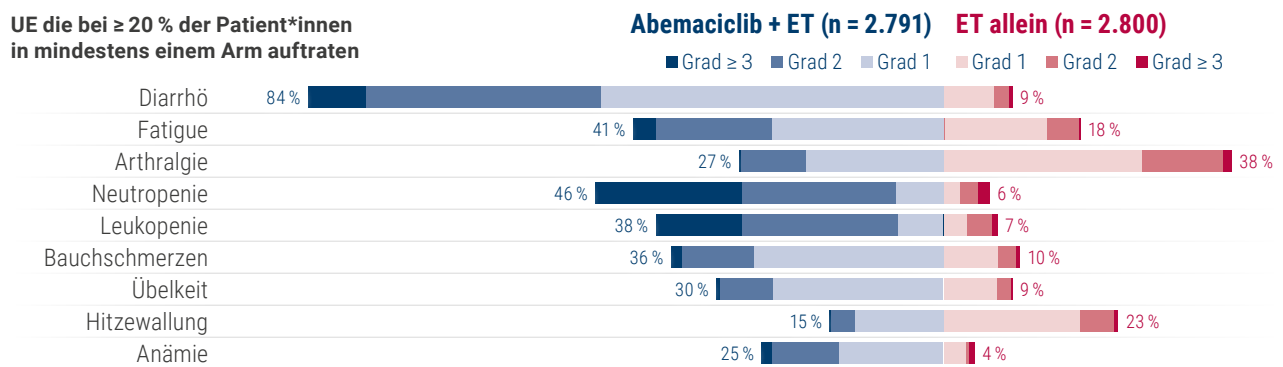


Abbildung 3: Unerwünschte Ereignisse bei ≥ 20 % der Patient*innen unter der Kombinationstherapie aus Abemaciclib und ET oder der ET-Monotherapie, modifiziert nach [Johnston et al. 2022]. ET: endokrine Therapie; UE: unerwünschtes Ereignis

² Zu den SAE zählten UE mit dem Ergebnis Tod, erste/verlängerte Hospitalisierung oder lebensbedrohliche Ereignisse.

Die NATALEE-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Ribociclib in Kombination mit NSAI im Vergleich zur NSAI-Monotherapie bei 5.101 Männern und Frauen (unabhängig vom Menopausenstatus) mit frühem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs und erhöhtem Rezidivrisiko [Slamon et al. 2023]. Nach einem medianen Follow-up von 34 Monaten hatten mehr als die Hälfte der Teilnehmenden zwei Jahre der dreijährigen Ribociclib-Behandlung abgeschlossen und 20 % hatten die vollständige dreijährige Therapie beendet. Eine Zwischenanalyse zeigte, dass Ribociclib das dreijährige iDFS von 87,1 auf 90,4 % verbesserte, was einer 25,2 %igen relativen Risikoreduktion entspricht (*Hazard Ratio* für invasive Erkrankung, Rezidiv oder Tod: 0,75; 95 %-KI 0,62–0,91; $p = 0,003$) [Slamon et al. 2024]. Zum Zeitpunkt der 4-Jahres-Analyse mit einem medianen Follow-up von 44,2 Monaten stiegen die Werte auf 88,5 vs. 83,6 % (*Hazard Ratio* 0,72; 95 %-KI 0,61 – 0,84; $p < 0,0001$). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 28,5 % und einer absoluten Differenz von 4,9 %. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten alle Teilnehmenden die Therapie mit Ribociclib beendet [Fasching et al. 2024]. Die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs beginnt standardmäßig mit 600 mg Ribociclib täglich. Im Gegensatz dazu wurde in der adjuvanten Situation eine Anfangsdosis von 400 mg Ribociclib verabreicht, wobei das Behandlungsschema (Ribociclib für drei Wochen mit anschließender einwöchiger Pause) gleich blieb.

Das Sicherheitsprofil stimmte mit den Erfahrungen aus der Behandlung fortgeschrittener Krankheitsstadien überein, wobei eine niedrigere Rate an schweren UE wie Neutropenie und QTc-Zeit-Verlängerung festgestellt wurde. Seltene Fälle eines QTc-Intervalls über 500 ms und Anstiege über 60 ms wurden sowohl unter Ribociclib in Kombination mit NSAI als auch

unter alleiniger NSAI-Therapie beobachtet. Dennoch blieb die Neutropenie das häufigste UE unter der Ribociclib-Behandlung. Der Großteil der UE ab Grad ≥ 3 stellte sich als asymptomatische Laborwertveränderungen dar, die jedoch in der Regel leicht zu erkennen, gut beherrschbar und reversibel waren. Die UE traten überwiegend zu Beginn der Behandlung auf, was eine zeitnahe Anpassung der Ribociclib-Dosis ermöglichte. Die Wirksamkeit schien durch die Dosisanpassungen nicht beeinträchtigt zu sein. Aufgrund von UE wurden bei 22,8 % der Patient*innen Dosisreduktionen dokumentiert, wobei am häufigsten eine Neutropenie (8,5 %) oder eine verminderte Neutrophilenzahl (5,6 %) ursächlich war. Die mediane Zeit bis zur dosisbedingten Anpassung betrug 3,15 Monate. Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch unter Ribociclib führten, zählten Erhöhungen der Leberenzyme ALT (7,1 %) und AST (2,8 %). Insgesamt brachen 19,7 % der Patient*innen die Ribociclib-Behandlung aufgrund von UE ab, wovon 14,0 % keine und 5,7 % zuvor bereits eine Dosisreduktion erhalten hatten. Die mediane Zeit bis zum therapiebedingten Abbruch betrug 4,17 Monate. Insgesamt litten 98,0 % der Patient*innen mit der Kombinationstherapie unter UE verglichen mit 87,8 % der Patient*innen unter alleiniger NSAI-Therapie (**Abbildung 4**) [Barrios et al. 2024]. Die Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life*) war in beiden Gruppen vergleichbar.

Aufgrund der Ergebnisse der NATALEE-Studie wurde Ribociclib im November 2024 zur adjuvanten Behandlung von Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Es wird in Kombination mit einem AI eingesetzt. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sowie bei Männern ist zusätzlich die Gabe eines GnRHa erforderlich [Fachinfo-Service 2024c].

UE die bei $\geq 20\%$ der Patient*innen
in mindestens einem Arm auftraten

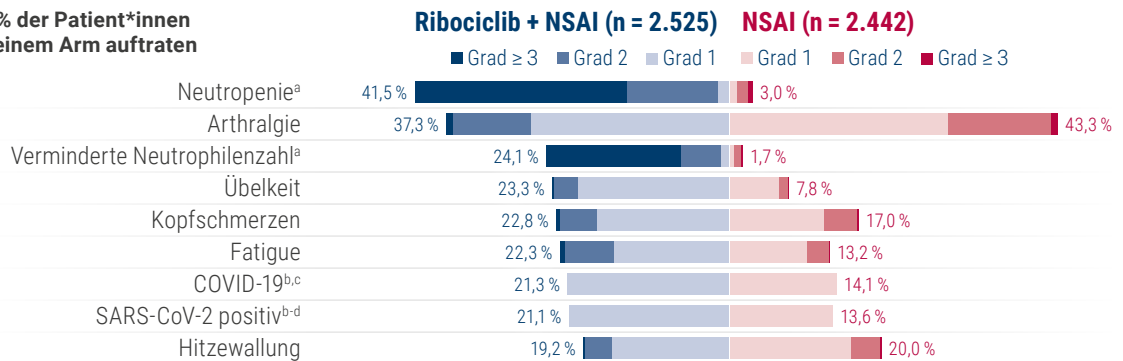


Abbildung 4: Unerwünschte Ereignisse bei $\geq 20\%$ der Patient*innen unter der Kombinationstherapie aus Ribociclib und NSAI oder der NSAI-Monotherapie, modifiziert nach [Barrios et al. 2024]. ^aEnthalten in der AESI-Gruppe „Neutropenie“; ^bNur als „alle Schweregrade“ berichtet; ^cEnthalten in der AESI-Gruppe „Infektionen“; ^dSpontan berichtet (keine gezielte Erhebung). AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; COVID-19: *Coronavirus Disease 2019*; NSAI: nicht steroidaler Aromataseinhibitor; SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2*; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Studiendesigns von monarchE und NATALEE sowie die untersuchten Patient*innengruppen weisen Unterschiede auf. Zu den Einschlusskriterien der monarchE-Studie zählten mindestens vier positive axilläre Lymphknoten (N2, N3) oder ein bis drei positive Lymphknoten (N1), kombiniert mit mindestens einem der folgenden Faktoren: eine Tumorgöße von ≥ 5 cm, ein histologischer Grad 3 oder ein Ki67-Wert von $\geq 20\%$. Die Kohorte mit ausschließlich Ki-67-basiertem Einschlusskriterium (Kohorte 2) wurde allerdings nicht in die Zulassung einbezogen, da kein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden konnte. Für die Nutzenbewertung ist daher ausschließlich Kohorte 1 relevant [Fachinfo-Service 2024a]. Im Gegensatz dazu umfasste

die NATALEE-Studie Patientinnen mit mindestens einem befallenen Lymphknoten (N1 – N3) oder nodal-negativer Erkrankung (N0), sofern zusätzliche Risikofaktoren vorlagen – wie ein Tumordurchmesser über 5 cm (T3 – T4) oder ein Tumor von 2 – 5 cm (T2) bei histologischem Grad 3 oder Grad 2 mit hohem genomischen Risiko oder Ki-67 $\geq 20\%$. Somit wurden in den beiden Studien unterschiedliche Zielgruppen untersucht: Während die monarchE-Studie einen stärkeren Fokus auf Patient*innen mit höherem lymphatischen Befall und zusätzlichen Risikofaktoren legte, bezog die NATALEE-Studie ein breiteres Spektrum an Risikokonstellationen ein [Slamon et al. 2023]. Diese Unterschiede spiegeln sich in den Zulassungen wider (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Zulassung Abemaciclib und Ribociclib, modifiziert nach [Fachinfo-Service 2024a, Fachinfo-Service 2024c].

	N1 (1 – 3 Lk+)	N2 – N3 (≥ 4 Lk+)	N0	
Abemaciclib	Tumor ≥ 5 cm oder G3	Alle Patient*innen	Keine Zulassung	
Ribociclib	Alle Patient*innen ^a		T2 ($> 2 - 5$ cm) G3 oder G2 mit hohem genomischen Risiko ^b oder Ki-67 $\geq 20\%$	T3 – T4 (> 5 cm) Alle Patient*innen

^aEingeschlossen sind T2 – T4 N1mi (als N1 zu werten). Ausgeschlossen sind T0/T1 N1mi (Stadium IB) [Amin et al. 2017, Fachinfo-Service 2024c]. ^bOncotype Dx Risikoscore ≥ 26 oder Hochrisikoprofil in Prosigna/PAM50, MammaPrint oder EndoPredict.
Lk: Lymphknoten.

4.5 KLINISCHE STUDIE ZUM PARP-INHIBITOR OLAPARIB

Die OlympiA-Studie untersuchte den adjuvanten Einsatz von Olaparib bei HER2-negativem Brustkrebs mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation und hohem Risiko im Vergleich zu Placebo an 1.836 Patient*innen [Tutt et al. 2021a]. Eingeschlossen wurden Betroffene mit triple-negativem Brustkrebs, sowie HR-positivem, HER2-negativem Tumor. Für die Teilnahme nach neoadjuvanter Chemotherapie war das Vorhandensein eines Resttumors erforderlich; bei triple-negativen

Tumoren wurde keine Tumorgroße spezifiziert, während bei HR-positiven, HER2-negativen Tumoren ein erhöhtes Risiko anhand des CPS-EG-Scores von mindestens 3 festgestellt werden musste. Operierte Patient*innen mit triple-negativem Mammakarzinom mussten einen Tumor im Stadium pT2 oder höher oder Lymphknotenbefall aufweisen. Bei HR-positivem, HER2-negativem Karzinom war der Befall von mindestens vier Lymphknoten ($\geq$ pN2) ein Kriterium. Diese Aufnahme kriterien verdeutlichen, dass die betroffenen Patient*innen ein signifikantes Rezidivrisiko hatten und somit ein hoher Therapiebedarf gegeben war.

DER CPS-EG-SCORE

Der CPS-EG-Score (*Clinical-Pathologic Scoring System for Estrogen Receptor-Negative and Grade 3 Breast Cancer*) ist ein Bewertungssystem, um das Rezidivrisiko und die Überlebenschancen bei bestimmten Formen von Brustkrebs nach einer neoadjuvanten Chemotherapie zu bewerten. Dieses System ist besonders nützlich bei ER-negativen und/oder Grad-3-Tumoren. Der Score kombiniert klinische und pathologische Faktoren (CPS), den Östrogenrezeptorstatus (E) und den histologischen Grad (G) des Tumors. Die Faktoren umfassen:

- Das klinische Stadium vor der neoadjuvanten Behandlung
- Das pathologische Stadium nach der neoadjuvanten Behandlung
- Den Östrogenrezeptorstatus des Tumors
- Den histologischen Grad des Tumors

Je nach den spezifischen Werten dieser Faktoren wird ein Gesamtpunktwert zwischen 0 und 6 berechnet. Höhere Scores deuten auf ein höheres Rezidivrisiko und eine schlechtere Prognose hin.

Für eine praktische Anwendung und Berechnung des Scores stehen Onlinetools wie beispielsweise der *Neoadjuvant Therapy Outcomes Calculator* (<https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=bcnt>) von der Universität Texas zur Verfügung.



Nach dem Abschluss der lokoregionären Behandlung erhielten die Teilnehmenden eine einjährige Therapie mit zweimal täglich 300 mg Olaparib oder Placebo. Patient*innen mit hormonabhängigem Tumor erhielten zusätzlich eine ET. Nach zweieinhalb Jahren medianer Nachbeobachtungszeit ergab sich ein signifikanter Vorteil für die Patient*innen, die mit Olaparib behandelt wurden. Das 3-Jahres-iDFS betrug 85,9 % im Olaparib-Arm gegenüber 77,1 % im Placebo-Arm, was eine Differenz von 8,8 % (*Hazard Ratio* 0,58; $p < 0,001$) be-

deutet. Zudem waren nach drei Jahren 87,5 % der Teilnehmenden unter Olaparib fernmetastasenfrei im Vergleich zu 80,4 % unter Placebo [Tutt et al. 2021b].

Mit einer längeren Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren blieb der Nutzen von Olaparib in Bezug auf iDFS, fernmetastasenfreies Überleben (DDFS) und Gesamtüberleben (OS) weiterhin signifikant, wobei die Effektgrößen mit den vorherigen Analysen übereinstimmten. Die 6-Jahres-iDFS-Raten lagen bei 79,6 %

im Olaparib-Arm im Vergleich zu 70,3 % im Placebo-Arm (*Hazard Ratio* 0,65; 95%-KI 0,53 – 0,78). Für das DDFS betrug die *Hazard Ratio* 0,65 (95%-KI: 0,53 – 0,81); die 6-Jahres-DDFS-Raten betrugen 83,5 % für Olaparib und 75,7 % für Placebo. Die 6-Jahres-OS-Raten betrugen 87,5 % (Olaparib) bzw. 83,2 % (Placebo). Insgesamt wurden 107 Todesfälle in der Olaparib-Gruppe und 143 Todesfälle in der Placebo-Gruppe verzeichnet. Der Nutzen von Olaparib war in allen relevanten Untergruppen konstant, auch bei Patient*innen mit hochrisiko HR-positivem Mammakarzinom [Garber 2024].

Zu den Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher, die bei mehr als 10 % der Patient*innen in der Olaparib-Gruppe auftraten zählten u. a. Übelkeit (56,9 %), Fatigue (40,1 %) und Anämie (23,5 %) (**Abbildung 5**). Ca. 75 %

aller Nebenwirkungen unter Olaparib waren von Grad 1 oder 2. In der Placebo-Gruppe traten keine Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher bei mehr als 1 % der Patient*innen auf. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 8,7 % (Olaparib) bzw. 8,4 % (Placebo) der Teilnehmenden nachgewiesen. Aufgrund von Nebenwirkungen erhielten 25,0 % der Olaparib-Gruppe und 5,2 % der Placebo-Gruppe eine Dosisreduktion. Nebenwirkungen, die zur dauerhaften Einstellung der Studienbehandlung führten, traten bei 9,9 % (Olaparib) bzw. 4,2 % (Placebo) auf. Die Ergebnisse des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30* (EORTC QLQ-C30) zeigten, dass die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität während der 12 Monate der Behandlung mit Olaparib oder Placebo nicht abnahm [Tutt et al. 2021b].

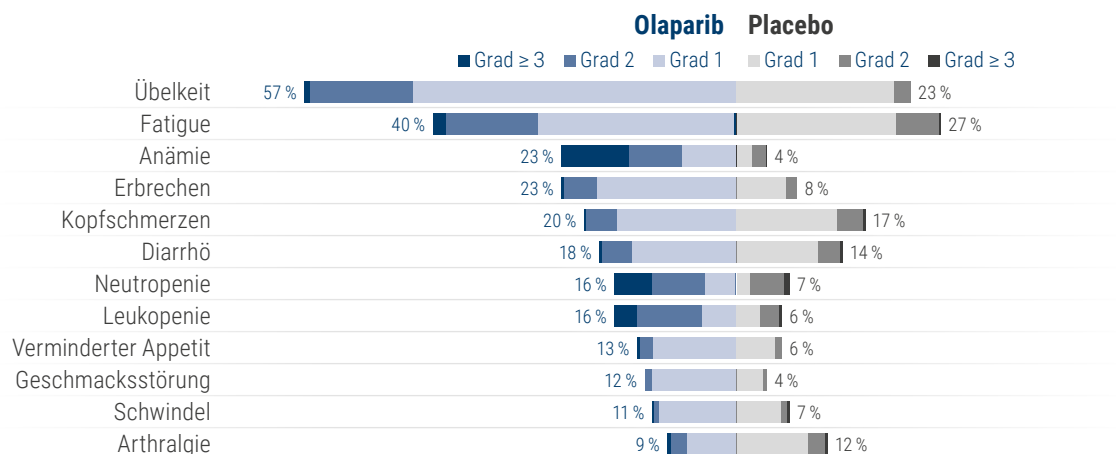


Abbildung 5: Nebenwirkungen von Olaparib im Vergleich zu Placebo, die bei mindestens 10 % der Patient*innen gemeldet wurden, modifiziert nach [Tutt et al. 2021b].

Nach 6 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigte sich mit Olaparib eine geringere Häufigkeit von *BRCA*-assoziierten Krebserkrankungen und Nebenwirkungen von besonderem Interesse (AESI) (6,3 vs. 9,3 %) [Garber 2024].

Die *BRCA1/2*-Keimbahntestung ist in der adjuvanten Therapie von hoher therapeutischer Relevanz, da sie die Chance auf eine zielgerichtete Therapie mit Ola-

parib bereits in der frühen Therapiesituation eröffnet und damit direkten Einfluss auf das Überleben der Patient*innen haben kann. Olaparib wurde daher 2022 als Monotherapie bzw. in Kombination mit ET zur Behandlung des frühen, HER2-negativen Mammakarzinoms bei Erwachsenen mit Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutationen und hohem Rezidivrisiko nach (neo) adjuvanter Chemotherapie zugelassen [Fachinfo-Service 2024b].

5 THERAPIEDAUER

Das Rezidivrisiko bei Brustkrebs verläuft kontinuierlich und ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Etwa 75 % der primären Mammakarzinome weisen bereits bei der Diagnose Mikrometastasen auf, die sich an regionalen oder entfernten Stellen im Körper befinden können [Friberg und Nyström 2015]. Obwohl die Mehrzahl der Rezidive typischerweise innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach der Erstdiagnose auftritt, besteht bei ER-positivem Brustkrebs das Risiko eines erneuten Auftretens selbst nach fünf bis 20 Jahren [Bria et al. 2010, Pan et al. 2017, Wangchinda und Ithimakin 2016]. Etwa 50 % aller Rezidive sind Spätrezidive [Gomis und Gawrzak 2017]. Eine Metaanalyse, die 62.923 Frauen mit frühem ER-positiven Mammakarzinom nach einer fünfjährigen adjuvanten ET untersuchte, zeigte ein konstant anhaltendes Risiko über den Zeitraum von fünf Jahren hinaus [Pan et al. 2017].

Aktuell empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) eine fünfjährige Behandlung mit Tamoxifen als initiale ET bei prämenopausalen Betroffenen mit niedrigem Rezidivrisiko (LoE 1a, AGO++). Bei erhöhtem Rezidivrisiko wird zudem eine zusätzliche OFS über einen Zeitraum von zwei bis fünf Jahren empfohlen bzw. eine fünfjährige AI-Therapie mit OFS (LoE 1a, AGO++), besonders bei Risikofaktoren wie jungem Alter, Tumoren über 2 cm oder bei hochgradigen Tumoren. AI müssen in der Prämenopause immer mit einer OFS kombiniert werden.

Für postmenopausale Patient*innen ist initial sowohl eine fünfjährige AI-Behandlung (LoE 1a, AGO++) als auch eine Tamoxifen-Behandlung (LoE 1a, AGO+) sowie eine sequentielle Therapie von Tamoxifen oder AI für 2 – 3 Jahre gefolgt von AI bzw. Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren (LoE1a bzw. 1b, AGO++) empfohlen. Als generelles Prinzip der adjuvanten ET gilt, dass bei erhöhtem Rückfallrisiko unabhängig vom Menopausenstatus mit einem AI begonnen werden sollte. Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Patient*innencharakteristika analog der oben genannten Studien sollte Abemaciclib für zwei bzw. Ribociclib für drei Jahre (LoE 1b, AGO+) bzw. Olaparib für ein Jahr (LoE 1b, AGO++) eingesetzt werden; die kombinierte ET sollte für insgesamt fünf bis zehn Jahre (je nach kli-

nischer Indikation) verabreicht werden [AGO 2025, Johnston et al. 2020, Tutt et al. 2021b].

Eine erweiterte adjuvante Therapie über die initialen fünf Jahre hinaus sollte nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und mit allen Patient*innen besprochen werden, die ein erhöhtes Rezidivrisiko haben [AGO 2025, Cardoso et al. 2019, Li et al. 2018, Pan et al. 2017]. Dazu gehören alle Patient*innen nach einer Chemotherapie, mit positivem Lymphknotenstatus und großem Tumor (ab T2), erhöhtem Risiko laut Immunhistochemie oder Genexpressionstests, hohem CTS5-Score, einem hohen *Breast Cancer Index* oder einer alleinigen adjuvanten Tamoxifen-Therapie [Bartlett et al. 2019, Burstein et al. 2019, Clement et al. 2018, Dowsett et al. 2018, Li et al. 2018, Noordhoek et al. 2021, Pan et al. 2017]. Ergänzend sollte die Entscheidung für eine Therapie unter Berücksichtigung des Patient*innenwunsches, einer guten Verträglichkeit der ET, einer stabilen Knochengesundheit, eines jüngeren Alters und der Therapietreue getroffen werden [Burstein et al. 2019, Goldvaser et al. 2018, Pagani et al. 2023]. Bei geplanter erweiterter adjuvanter Therapie kann der Wechsel von Tamoxifen auf AI auch nach fünf Jahren erfolgen [AGO 2025, Goss et al. 2016, Jakesz et al. 2007]. Patient*innen, die einen AI erhalten, wird eine adäquate Calcium- und Vitamin-D-Substitution empfohlen. Ergebnisse aus Studien wie ATLAS, aTTom, ABCSG 6a und MA17R unterstreichen die positiven Effekte einer verlängerten adjuvanten ET auf die Senkung der Rezidivraten und in manchen Fällen auch auf die Reduktion der Mortalität. So zeigte die ATLAS-Studie, dass die Fortführung der Tamoxifen-Einnahme für weitere fünf Jahre (nach den initialen fünf Jahren) die Mortalität (gesamt und Mammakarzinom-assoziiert) signifikant reduzierte [Davies et al. 2013]. Ähnliche Ergebnisse zeigte die aTTom-Studie, in der eine zehnjährige adjuvante Tamoxifen-Therapie sowohl die Rezidivrate als auch die Mortalität verringerte [Bartlett et al. 2019]. In der ABCSG-6a-Studie wurde eine geringe Rezidivrate unter der Kombinationstherapie aus Tamoxifen und AI über fünf Jahre im Vergleich zu alleinigem Tamoxifen nachgewiesen [Jakesz et al. 2007]. Die MA17R-Studie zeigte eine 34%ige Reduktion des Rezidivrisikos bei Patient*innen,

die AI über zehn Jahre anstelle von nur fünf Jahren einnahmen, allerdings ohne Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens [Goss et al. 2016]. Weitere Studien wie NSABP, DATA und IDEAL deuteten auf einen Trend zu einem längeren krankheitsfreien Überleben (DFS) bei verlängerter AI-Einnahme hin, allerdings ohne statistische Signifikanz [Blok et al. 2018, Mamounas et al. 2019, Tjan-Heijnen et al. 2017].

Für prä- und postmenopausale Personen mit einem erhöhten Rezidivrisiko wird eine Fortsetzung der Tamoxifen-Therapie für weitere fünf Jahre nach einer ersten fünfjährigen Tamoxifen-Behandlung empfohlen

(LoE 1a, AGO++). Falls im Behandlungsverlauf eine eindeutig postmenopausale Situation nachgewiesen wird (nach Behandlungsstart in der Prämenopause), kann eine AI-Therapie für eine Dauer von zweieinhalb bis fünf Jahren nach den initialen fünf Jahren mit Tamoxifen in Betracht gezogen werden (LoE 1b, AGO+). Für postmenopausale Patient*innen wird zudem ein Wechsel nach den ersten fünf Jahren Tamoxifen auf einen AI für zwei bis fünf Jahre empfohlen (LoE 1a, AGO++). Des Weiteren besteht die Option, die ET mit AI auf eine Gesamtdauer von sieben bis acht Jahren auszudehnen (LoE 1a, AGO++). Therapiepausen von AI sind bis zu drei Monate möglich [AGO 2025].

6 THERAPIEFÜHRUNG

Trotz der klaren Vorteile einer adjuvanten ET bezüglich des Rezidivrisikos brechen etwa 32 % der Behandelten die ET innerhalb von viereinhalb Jahren ab. Zudem nehmen rund 28 % der Patient*innen die Medikamente nur unregelmäßig ein, wobei die Adhärenz unter AI-Therapie geringer ist als unter Tamoxifen [Chirgwin et al. 2016, Hershman et al. 2011]. Die Tendenz zum Behandlungsabbruch steigt dabei mit der Dauer der Einnahme [Nabieva et al. 2018]. Die fehlende Therapietreue (Non-Adhärenz) steht jedoch in Verbindung mit einem reduzierten krankheitsfreien Überleben, einer schlechteren Prognose und einer höheren Mortalität [Hershman et al. 2010]. Der Hauptgrund für frühzeitige Therapieabbrüche sind unerwünschte Nebenwirkungen. Darüber hinaus können sequenzielle Therapie-regime, Alter, Rauchen, negativer Nodalstatus und thrombembolische Ereignisse die Adhärenz weiter verringern [Chirgwin et al. 2016, Nabieva et al. 2019].

Zum Nebenwirkungsmanagement ist daher u. a. eine Osteoporose-Prophylaxe, insbesondere für prämenopausale Patient*innen unter GnRHa und/oder Tamoxifen sowie postmenopausale Patient*innen unter AI, wichtig und eine osteoprotektive Therapie wird empfohlen. Die adjuvante osteoprotektive Therapie umfasst Aminobisphosphonate, Clodronat und Denosumab. Aminobisphosphonate werden für postmenopausale Patient*innen sowie für prämenopausale Patient*innen unter OFS empfohlen (LoE 1a, AGO +), während die

Evidenz für prämenopausale Patient*innen ohne OFS weniger eindeutig ist (LoE 1a, AGO +/-). Clodronat wird bei postmenopausalen Patient*innen klar unterstützt (LoE 1a, AGO +), für prämenopausale Patient*innen fällt die Bewertung zurückhaltender aus (LoE 1a, AGO +/-). Denosumab wird differenziert beurteilt: Die Hochdosis-Variante ist für postmenopausale Patient*innen in Stadium II und III weniger gesichert (LoE 1b, AGO -), während die niedrigere Dosierung unter AI-Therapie möglich, aber zurückhaltend bewertet wird (LoE 1b, AGO +/-) [AGO 2025]. In Bezug auf die GnRHa-Therapie existieren keine Daten für eine Anwendung nach fünf Jahren. Kehrt die Menstruation während der ET mit einem AI zurück, sollten die Betroffenen eine OFS erhalten. Zudem ist eine adäquate Substitution mit Calcium und Vitamin D sowie regelmäßige Knochendichtemessungen für Patient*innen unter OFS empfohlen [AGO 2025, Cardoso et al. 2019]. Bei Kinderwunsch sollte für prämenopausale Patient*innen neben der OFS auch die Kryokonservierung von Ovarialgewebe und Oozyten nach ovarieller Stimulation in Betracht gezogen werden [Loren et al. 2013].

Eine kurzzeitige Unterbrechung der adjuvanten ET wegen Kinderwunsches, für maximal zwei Jahre nach mindestens 18 Monaten Vortherapie scheint jedoch keinen kurzfristigen Überlebensnachteil mit sich zu bringen [Braems et al. 2011, Buonomo et al. 2020, Schuurman et al. 2019].

7 FAZIT

Die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei Brustkrebs liegt dank frühzeitiger Diagnose und individueller Therapieoptionen mittlerweile bei 83 %, wobei der Großteil der Diagnosen im Frühstadium erfolgt. Patient*innen mit HR-positiven Tumoren können besonders von einer langfristigen ET profitieren. Das Rezidivrisiko wird durch etablierte Therapien mit Tamoxifen und AI reduziert und das langfristige Überleben verbessert – jedoch nur, wenn die Behandlungen regelrecht durchgeführt werden. Etwa 32 % der Behandelten brechen die Therapie vorzeitig ab und ca. 28 % zeigen eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme, was die Wirksamkeit der Therapie beeinträchtigen und zu schlechteren Gesundheitsausgängen führen kann. In den letzten Jahren wurden mit dem PARP-Inhibitor Olaparib sowie den CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib weitere Optionen für die adjuvante Therapie spezieller Patient*innengruppen eingeführt, die die Therapieergebnisse weiter verbessern können. Inwiefern sich die Empfehlungen bzgl. einer erweiterten adjuvanten Therapie nach Einsatz der neuen Therapieoptionen ändern könnten, wird sich durch deren Einsatz im klinischen Alltag zukünftig zeigen.

nahme, was die Wirksamkeit der Therapie beeinträchtigen und zu schlechteren Gesundheitsausgängen führen kann. In den letzten Jahren wurden mit dem PARP-Inhibitor Olaparib sowie den CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib weitere Optionen für die adjuvante Therapie spezieller Patient*innengruppen eingeführt, die die Therapieergebnisse weiter verbessern können. Inwiefern sich die Empfehlungen bzgl. einer erweiterten adjuvanten Therapie nach Einsatz der neuen Therapieoptionen ändern könnten, wird sich durch deren Einsatz im klinischen Alltag zukünftig zeigen.

8 LITERATUR

AGO. Guidelines Breast Version 2025.1D.

Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more „personalized“ approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93 – 9

AWMF. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernummer: 032-045OL 2021

Barrios CB, Harbeck N, Hortobagyi GN, et al. NATALEE update: safety and treatment duration of ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with HR+/HER2- early breast cancer. 2024, ESMO Open, Volume 9, 103101

Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019;30(11):1776 – 83

Bertucci F, Finetti P, Mamessier E, et al. The MonarchE trial: improving the clinical outcome in HR(+)/HER2(-) early breast cancer: recent results and next steps. *Cancer Commun (Lond)* 2023;43(8):938 – 42

Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the ideal trial (BOOG 2006 – 05). *Journal of the National Cancer Institute* 2018;110(1): doi: 10.1093/jnci/djx134

Braems G, Denys H, De Wever O, et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist* 2011;16(11):1547 – 51

Bria E, Carlini P, Cuppone F, et al. Early recurrence risk: aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(8):1239 – 53

Brustkrebs.de. Die verschiedenen Arten von Brustkrebs. <https://www.brustkrebs.de/daten-fakten/brustkrebsarten>, abgerufen am: 29.11.2024

Buonomo B, Brunello A, Noli S, et al. Tamoxifen exposure during pregnancy: a systematic review and three more cases. *Breast Care (Basel)* 2020;15(2):148 – 56

Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline focused update. *J Clin Oncol* 2019;37(5):423 – 38

Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194 – 220

Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS, et al. Treatment adherence and its impact on disease-free survival in the breast international group 1 – 98 trial of tamoxifen and letrozole, alone and in sequence. *J Clin Oncol* 2016;34(21):2452 – 9

Clement Z, Kollias J, Bingham J, et al. Extended duration of adjuvant aromatase inhibitor in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gland Surg* 2018;7(5):449 – 57

Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2 – 3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9561):559 – 70

Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805 – 16

Denkert C, Lebeau A, Schildhaus HU, et al. New treatment options for metastatic HER2-low breast cancer: consequences for histopathological diagnosis. *Pathologie (Heidelb)* 2022;43(6):457 – 66

Deutsche Menopause Gesellschaft e. V. Menopause. 2019. <https://www.menopause-gesellschaft.de/themen/menopause/>, abgerufen am: 29.11.2024

Dowsett M, Sestak I, Regan MM, et al. Integration of clinical variables for the prediction of late distant recurrence in patients with estrogen receptor-positive breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: CTS5. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1941 – 8

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(10001):1341 – 52

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(3):382 – 92

Fachinfo-Service. Abemaciclib 50/100/150 mg Filmtablette, Stand Juli 2024. 2024a. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 29.11.2024

Fachinfo-Service. Olaparib 100 mg/150 mg Filmtabletten, Stand August 2024. 2024b. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 29.11.2024

Fachinfo-Service. Ribociclib 200 mg Filmtabletten, Stand November 2024. 2024c. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 29.11.2024

Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with HR+/HER2- early breast cancer: 4-year outcomes from the NATALEE trial. 2024 European Society for Medical Oncology Congress (ESMO) 2024 European Society for Medical Oncology Congress (ESMO), Barcelona, 2024

Friberg S, Nystrom A. Cancer metastases: early dissemination and late recurrences. *Cancer Growth Metastasis* 2015;8:43 – 9

Garber J. OlympiA – phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients w/ germline BRCA1/BRCA2 pathogenic variants & high risk HER2-negative primary breast cancer; longer term follow-up. San Antonio Breast Cancer Conference 2024; TX. GS1 – 09

Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(1)

Gomis RR, Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol* 2017;11(1):62 – 78

Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375(3):209 – 19

Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):66

Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4120 – 8

Hershman DL, Shao T, Kushi LH, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(2):529 – 37

Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60 – 2

Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(24):1845 – 53

Johnston S, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2023;24(1):77 – 90

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(34):3987 – 98

Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022

Li L, Chang B, Jiang X, et al. Clinical outcomes comparison of 10 years versus 5 years of adjuvant endocrine therapy in patients with early breast cancer. *BMC Cancer* 2018;18(1):977

Loibl S, Marmé F, Martin M, et al. Palbociclib for Residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer – the Penelope-B trial. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1518 – 30

Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500 – 10

Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/ NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):88 – 99

Mayer EL, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(2):212 – 22

Nabieva N, Häberle L, Brucker SY, et al. Preexisting musculoskeletal burden and its development under letrozole treatment in early breast cancer patients. *Int J Cancer* 2019;145(8):2114 – 21

Nabieva N, Kellner S, Fehm T, et al. Influence of patient and tumor characteristics on early therapy persistence with letrozole in postmenopausal women with early breast cancer: results of the prospective Evaluate-TM study with 3941 patients. *Ann Oncol* 2018;29(1):186 – 92

Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast cancer index predicts extended endocrine benefit to individualize selection of patients with HR(+) early-stage breast cancer for 10 years of endocrine therapy. *Clin Cancer Res* 2021;27(1):311 – 9

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(7):1376 – 82

Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377(19):1836 – 46

Park-Simon TW, Müller V, Jackisch C, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie recommendations for the diagnosis and treatment of patients with early breast cancer: update 2023. *Breast Care (Basel)* 2023;18(4):289 – 305

RKI. Zentrum für Krebsregisterdaten – Krebs in Deutschland. 2024. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html, abgerufen am: 29.11.2024

Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol* 2022;33(6):616 – 27

- Schuurman TN**, Witteveen PO, van der Wall E, et al. Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication? *Breast Cancer Res Treat* 2019;175(1):17 – 25
- Slamon D**, Lipatov O, Nowecki Z, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2024;390(12):1080 – 91
- Slamon DJ**, Fasching PA, Hurvitz S, et al. 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;15:17588359231178125
- Sung H**, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209 – 49
- Swain SM**, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nature Reviews Drug Discovery* 2023;22(2):101 – 26
- 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* 2021;16(2):135 – 43
- Thürlimann B**, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(26):2747 – 57
- Tjan-Heijnen VCG**, van Hellemond IEG, Peer PGM, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1502 – 11
- Tutt A**, Garber JE, Kaufman B, et al. OlympiA: a phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2021a;39(18 suppl):LBA1-LBA
- Tutt AN**, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2021b;384(25):2394 – 405
- Untch M**, Barys-Paluchowski M, Brucker SY, et al. Treatment of early breast cancer: the 18th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference against the background of current German treatment recommendations. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2023;83(9):1102 – 16
- Vriens IJ**, De Bie AJ, Aarts MJ, et al. The correlation of age with chemotherapy-induced ovarian function failure in breast cancer patients. *Oncotarget*. 2017;148(7):11372 – 11379
- Waks AG**, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *Jama* 2019;321(3):288 – 300
- Wangchinda P**, Ithimakin S. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):223
- Zattarin E**, Leporati R, Ligorio F, et al. Hormone receptor loss in breast cancer: molecular mechanisms, clinical settings, and therapeutic implications. *Cells* 2020;9(12)



<https://cmemedipoint.de/gynaekologie/endo-krine-therapie-brustkrebs/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wie hoch ist der Anteil der Mammakarzinom-Fälle, die heutzutage im **Frühstadium (M0)** diagnostiziert werden?
 - a) 50 %
 - b) 60 %
 - c) 75 %
 - d) 90 %
 - e) > 95 %
2. Welche der folgenden Behandlungsmöglichkeiten zählt **nicht** zu den „fünf Säulen“ der adjuvanten Mammakarzinom-Therapie?
 - a) Chirurgische Eingriffe
 - b) Stammzelltherapie
 - c) Chemotherapie
 - d) Strahlentherapie
 - e) Endokrine Therapie (ET)
3. Wie viel Prozent aller Mammakarzinom-Patient*innen weisen einen **Hormonrezeptor-(HR-)positiven Tumor** auf?
 - a) Etwa 50 %
 - b) Zwischen 60 und 70 %
 - c) Etwa 75 %
 - d) Zwischen 80 und 90 %
 - e) Über 90 %
4. Welche der folgenden Aussagen zum HER2-Low-Status des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2) ist **falsch**?
Der HER2-Low-Status ...
 - a) ... findet sich ausschließlich in HER2-Enriched-Tumoren.
 - b) ... ist eine kürzlich neu beschriebene Kategorie.
 - c) ... beschreibt eine geringe HER2-Expression.
 - d) ... wird als IHC 1+ oder 2+ (IHC: Immunhistochemie) sowie ISH-negativ (ISH: *In-situ*-Hybridisierung) definiert.
 - e) ... macht rund 50 % aller Brustkrebsfälle aus.
5. Aus welchen drei histologischen Charakteristika setzt sich der **Grad eines Tumors** zusammen?
 - a) Nekrose, entzündliche Infiltration und Gewebearchitektur
 - b) Thrombusbildung, Zelldifferenzierung und Meioserate
 - c) Fibrose, Zellmorphologie und Vorhandensein spezifischer Zellmarker
 - d) Angiogenese, Tumorgrenze und Fibrose sowie tumorinfiltrierende Lymphozyten
 - e) Tubulusbildung, Kernpleomorphie (*Nuclear Grade*) und Mitoserate
6. Welche der folgenden Substanzklassen enthält **keinen Wirkstoff, der zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms zugelassen ist**?
 - a) Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)
 - b) Selektive Östrogenrezeptor-Degradationsmodulatoren (SERD)
 - c) Aromataseinhibitoren (AI)
 - d) Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6-Inhibitoren)
 - e) Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase-(PARP-)Inhibitoren

7. Wie viel Prozent der Brustkrebspatient*innen tragen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen in der Keimbahn?

- a) Unter 0,2 %
- b) Etwa 0,5 %
- c) Zwischen 2 und 3 %
- d) Etwa 5 %
- e) Zwischen 7,5 und 8 %

8. Welche Aussage zu den CDK4/6-Inhibitor-Studien *monarchE* und *NATALEE* ist falsch?

- a) Beide Studien schlossen ausschließlich postmenopausale Frauen oder Männer mit frühem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko ein.
- b) Die *monarchE*-Studie hatte einen stärkeren Fokus auf Patient*innen mit höherem lymphatischen Befall und zusätzlichen Risikofaktoren, während die *NATALEE*-Studie ein breiteres Spektrum an Risikokonstellationen einbezog.
- c) Die Abemaciclib-Dosierung in der adjuvanten Therapie (150 mg 2 × täglich) war dieselbe wie in der metastasierten Situation.
- d) Die Ribociclib-Dosierung in der adjuvanten Therapie (400 mg täglich) war geringer als in der metastasierten Situation.
- e) Aufgrund der Ergebnisse der *NATALEE*-Studie wurde Ribociclib im November 2024 in Kombination mit einem AI zur adjuvanten Behandlung von Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zugelassen.

9. Wie lange sollte die kombinierte ET bei einer Abemaciclib-, Ribociclib- bzw. Olaparib-Therapie beim frühen Mammakarzinom eingesetzt werden?

- a) Entsprechend dem Behandlungszeitraum mit Abemaciclib (zwei Jahre), Ribociclib (drei Jahre) bzw. Olaparib (ein Jahr)
- b) Jeweils ein Jahr länger als der Behandlungszeitraum mit Abemaciclib, Ribociclib bzw. Olaparib
- c) Für maximal drei Jahre
- d) Für maximal fünf Jahre
- e) Für fünf bis zehn Jahre (je nach klinischer Indikation)

10. Welcher Faktor hat **keinen negativen Einfluss auf die Therapietreue bzw. Adhärenz?**

- a) Unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen
- b) Sequenzielle Therapieregime
- c) Patient*innenindividuelle Anpassung der Behandlung
- d) Negativer Nodalstatus
- e) Thromboembolische Ereignisse

IMPRESSUM

AUTOR*INNEN

Prof. Dr. med. Christian Schem, MaHM

Mammazentrum Hamburg MVZ GbR
Moorkamp 2 – 6, 20357 Hamburg
INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS
AstraZeneca, Roche Pfizer, Lilly Novartis,
Exact Science MSD

Dr. med. Bernd Christian Flath

Onkologikum HOPA MVZ GmbH
Mörkenstr. 47, 22767 Hamburg
INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS
Gilead, Novartis, Roche

Dr. med. Claudia Gerber-Schäfer

Brustzentrum im Vivantes Klinikum Am Urban
Dieffenbachstr. 1, 10967 Berlin
INTERESSENKONFLIKTE DER AUTORIN
Roche, MSD, Lilly, Novartis, Astrazeneca, Daiichi Sankyo,
pfm medical, Aristo

Prof. Dr. med. Carolin Hack

Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen
Universitätsstr. 21/23, 91054 Erlangen
INTERESSENKONFLIKTE DER AUTORIN
AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead, MSD,
Novartis, Roche, Pfizer

Dr. med. Claus A. Hanusch

Rotkreuzklinikum München Frauenklinik
Interdisziplinäres Brustzentrum
Stuberstr. 7, 80638 München
INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS
AstraZeneca, Novartis, Roche

Dr. med. Carolin Müller

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und
Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Str., Gebäude 9, 66421 Homburg
INTERESSENKONFLIKTE DER AUTORIN
Novartis

Priv.-Doz. Dr. med. Mattea Reinisch

KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte
Evang. Huyssens-Stiftung Essen-Huttrop
Klinik für Frauenheilkunde/Brustzentrum
Henricistr. 92, 45136 Essen
INTERESSENKONFLIKTE DER AUTORIN
AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead, Lilly, MSD, Novartis,
Pfizer, Roche, OnkowissenTV, Seagen, Streamed Up,
Somatex

Priv.-Doz. Dr. med. Slovamir Krajnak

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS
Aurikamed, AstraZeneca, Novartis, PharmaMar

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Dagmar Stumpfe & Christian Adler
KW MEDIPOINT, Köln

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von
CME MEDIPOINT, Grünwald organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 14.306,- € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit
und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.
Diese Fortbildung wird Ihnen online auf www.cmemedipoint.de online angeboten.