

Systemische Therapie von prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem Brustkrebs in den Frühstadien – Kontroversen und Standards in der Krankenversorgung

Systemic Therapy of Premenopausal Patients with Early Stage Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer – Controversies and Standards in Healthcare



Autorinnen/Autoren

Volkmar Müller¹, Peter A. Fasching², Naiba Nabieva³, Tanja N. Fehm⁴, Marc Thill⁵, Marcus Schmidt⁶, Thorsten Kühn⁷, Maggie Banyas-Paluchowski⁸, Erik Belleville⁹, Ingolf Juhasz-Böss¹⁰, Michael Untch¹¹, Hans-Christian Kolberg¹², Nadia Harbeck¹³, Bahriye Aktas¹⁴, Elmar Stickeler¹⁵, Julia Kreuzeder³, Andreas D. Hartkopf¹⁶, Wolfgang Janni¹⁶, Nina Ditsch¹⁷

Institute

- 1 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg, Germany
- 2 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany
- 3 Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany
- 4 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
- 5 Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt/Main, Germany
- 6 Universitäts-Frauenklinik Mainz, Mainz, Germany
- 7 Filder-Klinik, Filderstadt-Bonlanden, Germany
- 8 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany
- 9 ClinSol GmbH & Co KG, Würzburg, Germany
- 10 Universitäts-Frauenklinik Freiburg, Freiburg, Germany
- 11 Clinic for Gynecology and Obstetrics, Breast Cancer Center, Gynecologic Oncology Center, Helios Klinikum Berlin Buch, Berlin, Germany
- 12 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop, Germany
- 13 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, München, Germany
- 14 Department of Gynecology, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Germany

15 Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Integrated Oncology (CIO Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf), University Hospital of RWTH Aachen, Aachen, Germany

16 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm, Germany

17 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Augsburg, Augsburg, Germany

Schlüsselwörter

Brustkrebs, prämenopausale Therapie, Aromatasehemmer, Tamoxifen, GnRH

Key words

breast cancer, premenopausal therapy, aromatase inhibitor, tamoxifen, GnRH

eingereicht 27.2.2023

akzeptiert nach Revision 3.4.2023

online publiziert 23.5.2023

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 673–686

DOI 10.1055/a-2073-1887

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

Korrespondenzadresse

Prof. Peter A. Fasching, MD
 Erlangen University Hospital, Department of
 Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer
 Center Erlangen-EMN
 Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg
 Universitätsstraße 21–23
 91 054 Erlangen, Germany
 peter.fasching@fau.de

 English version at:
<https://doi.org/10.1055/a-2073-1887>.

ZUSAMMENFASSUNG

Die adjuvante endokrine Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen (HR-pos./HER2-neg.) Mammakarzinom unterliegt bei bestehender Ovarialfunktion einigen Besonderheiten. Als therapeutische Optionen stehen Tamoxifen mit oder ohne GnRH-Analogen und Aromatasehemmer mit GnRH-Analogen zur Verfügung. Des Weiteren wird die Ovarialfunktion durch eine vorherige Chemotherapie beeinflusst. Sowohl die Indikation für GnRH-Analoga in Kombination mit Tamoxifen als auch die Indikation für Aromatasehemmer (+GnRH-Analoga) sind für Patientinnen mit einem erhöhten Rückfallrisiko vorgesehen.

In nationalen und internationalen Leitlinien und Therapieempfehlungen ist jedoch keine klare Grenze für ein mittleres oder hohes Risiko definiert, sodass viele Therapieentscheidungen für jede Patientin individuell getroffen werden. Dies spiegelt sich auch in einer großen nationalen und internationalen Variabilität z.B. beim Einsatz von Aromatasehemmern + GnRH-Analoga wider.

Diese Übersichtsarbeit fasst die Datenlage zu den abgeschlossenen Studien (z.B. SOFT, TEXT, EBCTCG-Metaanalysen), den aktuellen Multigentest-Studien (TailorX, RxPonder, ADAPT) zusammen, diskutiert die Rationale für aktuell durchgeführte Studien (z.B. CLEAR-B) und gibt einen Ausblick auf künftige Fragestellungen.

ABSTRACT

In patients with existing ovarian function, there are some special aspects to adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative (HR pos./HER2 neg.) breast cancer. Treatment options include tamoxifen with or without a GnRH analog, and aromatase inhibitors with a GnRH analog. Furthermore, ovarian function is affected by previous chemotherapy. Both aromatase inhibitors (+GnRH analogs) and GnRH analogs in combination with tamoxifen are supposed to be indicated for patients at increased risk of recurrence.

However, national and international guidelines and therapy recommendations do not provide a clear definition of intermediate or high risk; as a result, therapy decisions are often made for each patient on an individual basis. This is also reflected in the considerable variability at national and international levels, e.g., with regard to the use of aromatase inhibitors + GnRH analogs.

This review summarizes the data on completed studies (e.g., SOFT, TEXT, EBCTCG meta-analyses) and the current multigene testing studies (TailorX, RxPonder, ADAPT), discusses the rationale for current studies (e.g., CLEAR-B), and looks ahead to future questions.

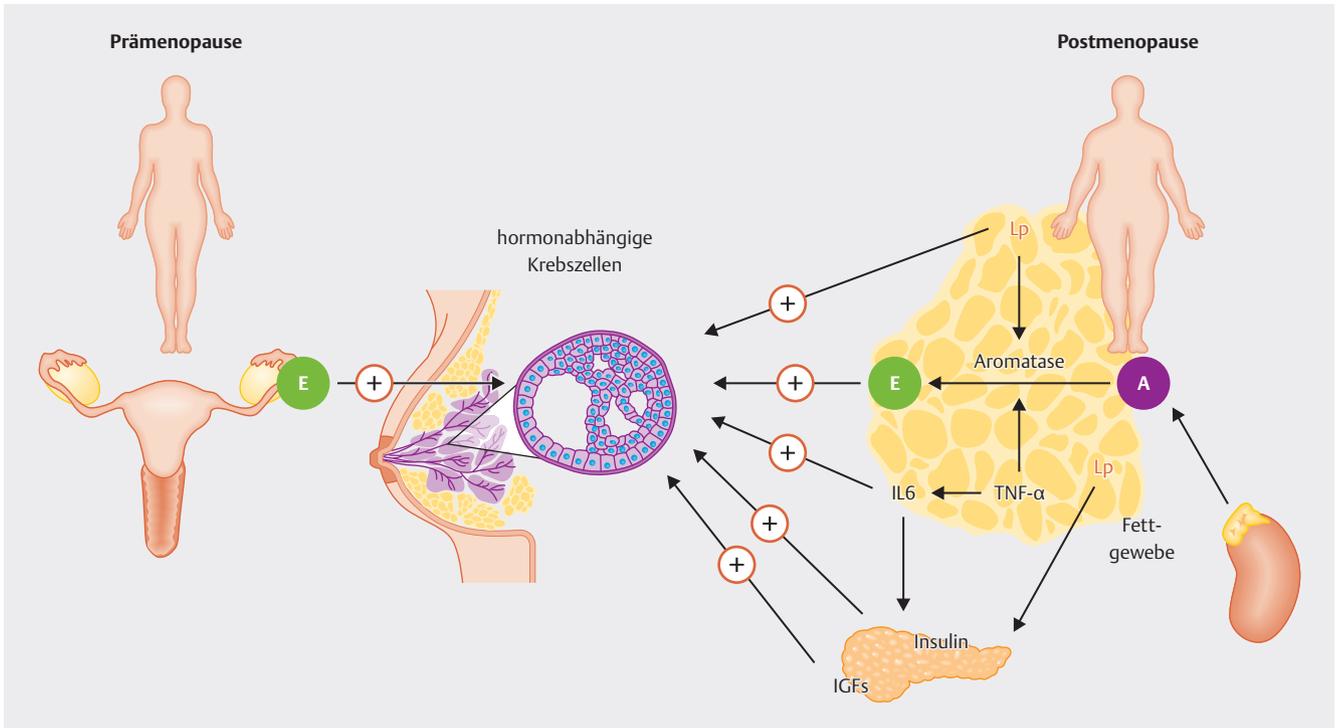
Einleitung

Patientinnen, die in einem jungem Alter an einem Mammakarzinom erkranken, weisen oft Krankheits-Charakteristika auf, die mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet sind. Sie erkranken beispielsweise häufiger an einem triple-negativen (TNBC) oder einem HER2-positiven (HER2-pos.) Mammakarzinom und weisen einen aggressiveren Krankheitsverlauf auf. Außerdem sprechen sie verglichen mit postmenopausalen Patientinnen durchaus anders auf systemische Therapien an [1, 2].

Risikofaktoren für ein Mammakarzinom in jungen Jahren beinhalten genetische Faktoren, Umweltfaktoren und das Reproduktionsverhalten. Patientinnen, die in jüngerem Alter erkranken, haben häufiger Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* [3, 4]. Eine späte erste Schwangerschaft wurde mit einem vorübergehend erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom assoziiert [5]. Interessant ist der unterschiedliche Effekt des Körpergewichts bei prä- und postmenopausalen Patientinnen auf das Brustkrebsrisiko: Während Übergewicht mit einem erhöhten Risiko für ein postmenopausales Mammakarzinom vergesellschaftet ist, konnte dies bei Patientinnen mit prämenopausalem Mammakarzinom

nicht nachgewiesen werden [6]. ► **Abb. 1** zeigt die unterschiedlichen Produktionsmechanismen für Östrogen bei prä- und postmenopausalen Patientinnen im Kontext der Pathogenese des Mammakarzinoms. Während bei prämenopausalen Patientinnen das Östrogen hauptsächlich in den Ovarien synthetisiert wird, ist bei postmenopausalen Frauen vorwiegend das Fettgewebe für die Östrogenproduktion verantwortlich.

Wegen der unterschiedlichen Produktionsmechanismen unterscheiden sich die Regelkreisläufe für die Östrogenproduktion bei prä- und postmenopausalen Patientinnen essenziell. In der Prämenopause unterliegt die Östrogenproduktion einem Rückkopplungsmechanismus, an dem der Hypothalamus (in dem physiologisch das Releasing-Hormon des luteinisierenden Hormons [LHRH] hergestellt wird), die Hypophyse und das Ovar beteiligt sind (► **Abb. 2**). Die Östrogenproduktion in der Postmenopause läuft weitgehend ohne stärkere Regulationsmechanismen ab, ist jedoch an die Produktion von Cortisol und Testosteron gebunden, aus dem das Östrogen hergestellt wird. Das Enzym, welches die Konversion von Androgenen zu Östrogenen katalysiert, ist die Aromatase.



► **Abb. 1** Unterschiedliche Ursprünge von Östrogen (E) bei prä- und postmenopausalen Brustkrebspatientinnen. Während bei prämenopausalen Patientinnen die Ovarien der Hauptproduktionsort für Östrogene ist, ist dies bei postmenopausalen Patientinnen hauptsächlich das Fettgewebe, in welchem die Aromatase (A) das Schlüsselenzym bei der Östradiol-Produktion ist. Durch die Bildung von Östrogen im Fettgewebe ist die Produktion eng an weitere metabolische Regulationsmechanismen gebunden, die Faktoren wie Leptin (Lp), Interleukin 6 (IL6), Tumornekrose-Faktor alpha (TNF- α) Insulin, und Insulin-Wachstumsfaktoren (IGF) beinhalten (Quelle: Maccio A, Madeddu C. Obesity, inflammation, and postmenopausal breast cancer: therapeutic implications. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 2020–2036. doi:10.1100/2011/806787. Creative Commons Attribution License (CC BY), <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

tase (CYP19A1) [7]. Im Vergleich zur Prämenopause finden sich in der Postmenopause relativ konstante Östrogenspiegel.

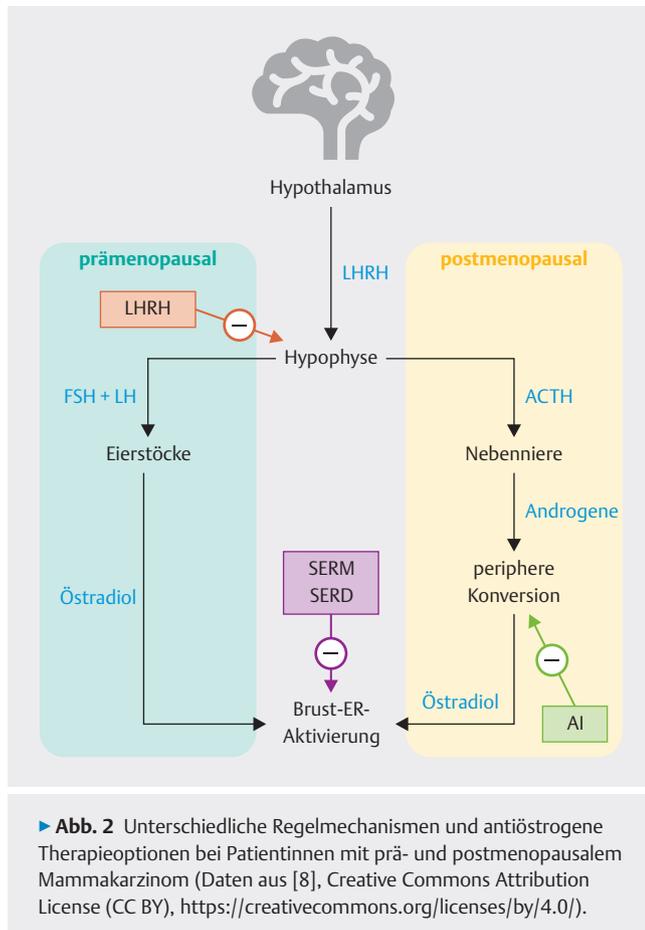
Aus den verschiedenen Produktionsmechanismen ergeben sich direkte therapeutische Konsequenzen für eine antihormonelle Therapie. Prinzipiell können alle antiöstrogenen Substanzen sowohl bei prä- als auch postmenopausalen Patientinnen eingesetzt werden. Beim Einsatz von Aromatasehemmern in der Prämenopause ist es jedoch notwendig, dass diese ausschließlich in Kombination mit GnRH-Analoga eingesetzt werden, da eine Drosselung der Östrogenproduktion über den Rückkopplungsmechanismus ansonsten sekundär zu einer Erhöhung der Östrogenproduktion führen würde [8]. Bei Tamoxifen ist die Hinzunahme eines GnRH-Analogons optional.

Systemische Therapien in der Prämenopause

Chemotherapie

Ein junges Alter oder ein prämenopausaler Status sind per se keine Indikation für eine Chemotherapie. Jedoch ist ein junges Alter zusätzlich zu anderen ungünstigen Prognosefaktoren ein Indikator für ein schlechteres rückfallfreies Überleben und ein schlechteres Gesamtüberleben. Vor dem Hintergrund, dass Chemotherapien bei Patientinnen mit einem HR-pos./HER2-neg. Mammakarzinom ein schlechteres Ansprechen zeigen und der Nutzen einer Chemotherapie bei HR-pos./HER2-neg. Tumoren begrenzt ist [9, 10], sind

in den letzten Jahren einige Anstrengungen unternommen worden, die sich mit der Frage einer Deeskalation der Therapie bei Patientinnen mit HR-pos./HER2-neg. Tumoren beschäftigen. Insbesondere die Studien, die Multigentests in die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie integriert hatten, präsentierten gesonderte Auswertungen für den Nutzen einer Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen (MINDACT, TailorX, RxPONDER, ADAPT). Prinzipiell waren diese Studien so gestaltet, dass Patientinnen mit einem laut Multigentest mittleren Rückfallrisiko und damit unsicherer Chemotherapie-Indikation randomisiert wurden in eine Therapie entweder mit Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie oder in eine Behandlung mit alleiniger endokriner Therapie. Es konnte gezeigt werden, dass bei jungen Patientinnen im Alter von < 50 Jahren oder bei prämenopausalen Patientinnen die Chemotherapie zu einer Verbesserung der Prognose geführt hatte. Bei postmenopausalen Patientinnen konnte ein Nutzen einer Chemotherapie zusätzlich zu einer endokrinen Therapie nicht nachgewiesen werden [11, 12, 13]. Somit hat die Chemotherapie in der Gruppe der prämenopausalen Patientinnen mit einem moderat oder deutlich erhöhten Rückfallrisiko einen bedeutsamen Stellenwert. In der ADAPT-Studie ergaben sich allerdings Hinweise, dass für Patientinnen unter 50 Jahren mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten, einem Recurrence Score von 12–25 und einem Abfall des Ki-67 auf 10% oder darunter nach



einer über 3 Wochen durchgeführten endokrinen Kurzzeittherapie der Verzicht auf eine Chemotherapie eine Option darstellt [14].

Endokrine Therapieoptionen in der Prämenopause

Während eine Chemotherapie nur für Patientinnen mit einem erhöhten Rückfallrisiko eindeutig indiziert ist, sollte allen Patientinnen mit einem HR-pos./HER2-neg. Mammakarzinom eine endokrine Therapie angeboten werden [15].

Tamoxifen

Der selektive Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) Tamoxifen wurde 1963 entwickelt und 1977 in den Vereinigten Staaten von Amerika zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom zugelassen [16]. Der Effekt von Tamoxifen in der adjuvanten Therapiesituation wurde in einer Metaanalyse aus dem Jahr 1998 mit einem absoluten 10-Jahres-Überlebensunterschied von über 5% bei nodal-negativen und von über 10% bei nodal-positiven Patientinnen beziffert. Dieser Effekt war weitgehend unabhängig von Patientinnen- und Tumorcharakteristika. Seitdem ist Tamoxifen einer der Standards bei prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium.

SERDs

Selektive Östrogenrezeptor-Degradierer (SERD) resultieren in einer Degradierung und somit Eliminierung des Östrogenrezeptors. Die meisten Daten sind zum SERD Fulvestrant und für postmenopau-

sale Patientinnen vorhanden [17, 18]. Fulvestrant wurde nicht für den Einsatz bei Mammakarzinompatientinnen in frühen Krankheitsstadien entwickelt und steht deswegen weder für die Behandlung von prä- noch von postmenopausalen Patientinnen in frühen Krankheitsstadien zur Verfügung. Eine adjuvante Studie bei postmenopausalen Patientinnen wurde zwar begonnen, aber frühzeitig abgebrochen [19]. In der metastasierten Situation gibt es Studien, in denen in Kombination mit GnRH-Analoga bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom gute Therapieerfolge erzielt werden konnten [20]. Auch die Kombination aus CDK4/6-Inhibitoren, Fulvestrant und GnRH-Analoga wurde als wirksam beschrieben [21].

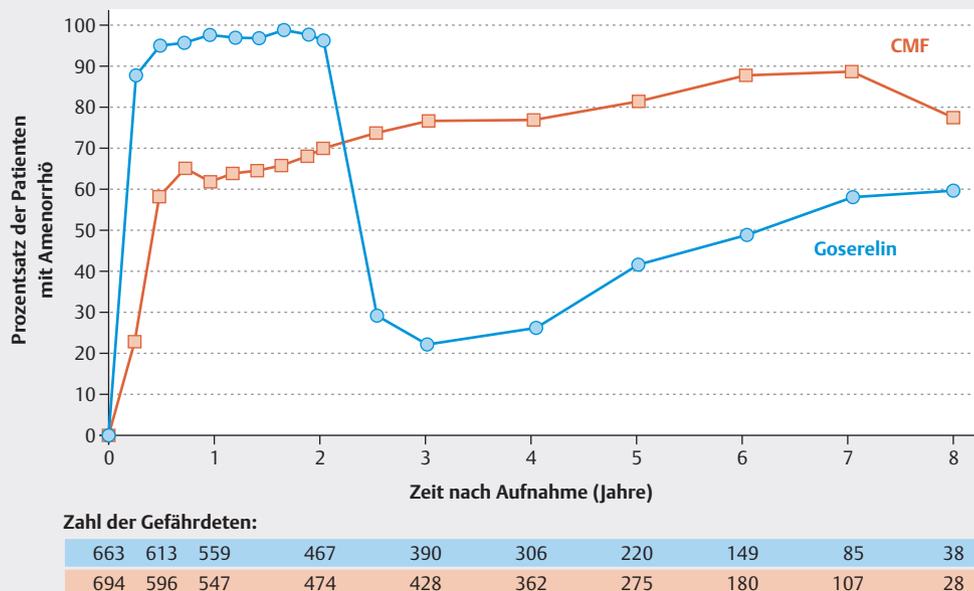
Aromatasehemmer

Durch die Blockierung des Enzyms Aromatase (CYP19A1) wird die Konversion von Testosteron zu Östradiol unterbunden [22] und somit die Östrogenproduktion insgesamt eingeschränkt. Bei Patientinnen mit postmenopausalem Mammakarzinom wurden die 3 Substanzen Anastrozol, Letrozol und Exemestan vor knapp 20 Jahren in die Behandlung von Patientinnen mit Frühstadien eines Mammakarzinoms eingeführt [23, 24, 25]. Die Metaanalyse der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) zeigte, dass das Auftreten von Rückfällen um ca. 30% gesenkt werden konnte. Ebenfalls konnten Todesfälle nach 10 Jahren relativ um ca. 15% gesenkt werden, auch wenn die meisten Todesfälle nicht brustkrebsbedingt waren [26].

GnRH-Analoga

Die Östrogenproduktion in der Prämenopause ist an das Signal der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Ovar gebunden. Die Östrogenproduktion lässt sich durch das Ausschalten dieser Signalachse weitgehend unterdrücken [7] und wird nicht nur bei der Behandlung von Mammakarzinompatientinnen, sondern auch bei anderen hormonabhängigen Erkrankungen der Frau wie der Endometriose oder Myomen eingesetzt [27]. Die kontinuierliche Wirkung von GnRH-Analoga im Körper führt zu einer Herabregulation der GnRH-Rezeptoren der Hypophyse, wodurch kein follikelstimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH) mehr freigesetzt werden und die Östrogenproduktion in den Ovarien über einen Zeitraum von 2–3 Wochen nach Therapiebeginn eingestellt wird. Somit steht mit den GnRH-Analoga eine wirksame Substanzklasse von Medikamenten zur OFS zur Verfügung [7].

Vergleiche zwischen den Therapien sind durchaus komplex. Bei prämenopausalen Frauen muss bei einer Therapie mit einem Aromatasehemmer zusätzlich ein GnRH-Analogon hinzugenommen werden. Tamoxifen wiederum kann mit oder ohne eine ovarielle Funktionssuppression (OFS) verabreicht werden [7]. In der Regel erhalten Patientinnen mit einem höheren Rückfallrisiko eine zusätzliche OFS [15]. Eine vorherige Chemotherapie spielt in dem Zusammenhang ebenfalls eine Rolle, weil sie bei einem Teil der Patientinnen die Ovarfunktion kompromittieren kann [7, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40]. Die Historie der Studien in der Prämenopause ist weiter unten dargestellt.



► **Abb. 3** Verlauf der Amenorrhö-Rate nach einer Behandlung entweder mit Goserelin oder nach CMF-Chemotherapie in der ZEBRA-Studie [55].

Entwicklung der endokrinen Therapieoptionen bei prämenopausalen Patientinnen

Entdeckung des Zusammenhangs zwischen Ovarialfunktion und Mammakarzinom

Über die Zeit haben sich die Therapieempfehlungen für die adjuvante, endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen mehrfach in jeweils unterschiedliche Richtungen geändert. Um diese Trends zu verstehen, ist die Historie der endokrinen Behandlung von prämenopausalen Patientinnen hilfreich.

Im Jahr 1896 hatte der Chirurg George Beatson von dem positiven klinischen Effekt einer chirurgischen Oophorektomie bei prämenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom berichtet [41]. Nicht nur die chirurgische Entfernung, sondern auch eine Bestrahlung der Ovarien konnte mit einem therapeutischen Effekt auf die Brustkreiserkrankung bei prämenopausalen Patientinnen mit einem Mammakarzinom in Verbindung gebracht werden [42].

Die Einführung der GnRH-Analoga

Fast ein Jahrhundert später konnte nach der Einführung von GnRH-Analoga der Effekt einer OFS auf die Prognose von Patientinnen mit Brustkrebs in Frühstadien systematisch untersucht werden. In einer der ersten groß angelegten Untersuchungen der EBCTCG zu der Frage, ob Patientinnen in Frühstadien durch die Hinzunahme eines GnRH-Analogons hinsichtlich ihrer Prognose profitierten, wurde geschlussfolgert, dass sowohl das rückfallfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben verbessert werden konnten [43].

Erste Hinweise auf einen geringeren Effekt von GnRH-Analoga bei Patientinnen nach Chemotherapie

Die meisten Patientinnen in dieser Analyse hatten jedoch keine adjuvante Chemotherapie erhalten, die erst Anfang der 1980er-Jahre eine breitere Anwendung erfahren hatte [44]. Dies ist deswegen von besonderem Interesse, weil für die Gruppe der Patientinnen nach einer adjuvanten Chemotherapie kein Nutzen einer Therapie mit einem GnRH-Analoga in einer späteren Metaanalyse der EBCTCG nachgewiesen werden konnte [45]. Die wahrscheinlichste Erklärung für diesen Effekt war der Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf die Ovarialfunktion. Auch ist anzumerken, dass in den ersten Studien Patientinnen zu einem relevanten Anteil nicht auf der Basis einer Hormonrezeptorpositivität behandelt worden waren. Meistens konnten auch Patientinnen mit einem unbekanntem Hormonrezeptorstatus an den Studien teilnehmen. Erst bei den späteren Studien war der Einschluss der Patientinnen strikt auf hormonrezeptorpositive Patientinnen beschränkt. Dies führte über die Jahre hinweg zu unterschiedlichen Therapieempfehlungen als Konsequenz einer inkonsistenten Datenlage. Zunächst wurde eine OFS generell empfohlen. Später wurde diese Empfehlung jedoch teilweise wieder aufgehoben. Aktuell wird die Therapieempfehlung zur OFS risikoadaptiert ausgesprochen [46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54].

Eine der Studien, die in diesem Zusammenhang durchgeführt worden war, ist die ZEBRA-Studie [55]. In dieser randomisierten Studie wurden Patientinnen entweder mit der damaligen Standard-Chemotherapie CMF (Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluorouracil) behandelt oder mit einer alleinigen OFS mittels GnRH-Analoga (Goserelin) über einen Zeitraum von 2 Jahren. In dieser Zeit war die ovarielle Funktion bei fast 100% der Patientinnen unterdrückt, während nach Ende der GnRH-Analoga-Therapie die Amenorrhö-Rate im Chemotherapie-Arm sogar höher lag als im Arm mit GnRH-Analoga (► **Abb. 3**). In der Gruppe der ZEBRA-

SOFT

HR-pos./HER2-neg. Patientinnen, die eine OFS erhalten sollten



Tamoxifen + OFS
Exemestan + OFS

TEXT

HR-pos./HER2-neg. Patientinnen, die nach Chemotherapie oder nach alleiniger Operation prämenopausal waren



Tamoxifen
Tamoxifen + OFS
Exemestan + OFS

PERCHE

HR-pos./HER2-neg. Patientinnen, nach Operation



Tamoxifen oder Exemestan + OFS
Tamoxifen oder Exemestan + OFS + Chemotherapie

HOBEO (prämenopausaler Teil)

HR-pos./HER2-neg. Patientinnen, nach Operation



Tamoxifen + OFS
Letrozol + OFS
Letrozol + OFS + Zoledronsäure

ABCSG-12

HR-pos./HER2-neg. Patientinnen, nach Operation, die 3 Jahre mit OFS behandelt werden



Tamoxifen + OFS
Tamoxifen + OFS + Zoledronsäure
Anastrozol + OFS
Anastrozol + OFS + Zoledronsäure

► **Abb. 4** Studiendesigns der SOFT-, TEXT-, PERCHE-, HOBEO- und ABCSG-12-Studien [56, 57, 58, 59, 60].

Patientinnen mit einem positiven Östrogenrezeptorstatus konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass es beim Vergleich der beiden Studienarme keinen Unterschied in Bezug auf das rückfallfreie Überleben gab [55].

Chemotherapie, Amenorrhö und Ovarialfunktion

Einige Beobachtungen aus früheren Studien sind relevant für die Interpretation aktueller Erkenntnisse [7]:

- Patientinnen, die nach einer adjuvanten Chemotherapie eine Amenorrhö entwickeln, haben eine bessere Prognose [7, 28, 29].
- Die Effekte einer Amenorrhö nach einer Chemotherapie konnten bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom beobachtet werden, nicht aber bei Patientinnen mit einem hormonrezeptornegativen Mammakarzinom [7, 30, 31].
- Der positive Effekt einer chemotherapieinduzierten Amenorrhö konnte sowohl bei Patientinnen, die Tamoxifen erhielten, als auch bei solchen ohne Tamoxifen beobachtet werden [7, 32].

- Patientinnen mit einem Alter unter 35 Jahren und einer adjuvanten Chemotherapie hatten eine schlechtere Prognose als ältere prämenopausale Patientinnen [7, 33, 34, 35].
- Patientinnen mit einem Alter unter 35 Jahren hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine chemotherapieinduzierte Amenorrhö zu entwickeln [7, 36].
- Eine Amenorrhö kann reversibel sein. Dies ist häufiger bei jüngeren Patientinnen der Fall [7, 36, 37].
- Eine Aromatasehemmertherapie kann die Ovarialfunktion auch nach einer chemotherapieinduzierten Amenorrhö wieder anregen [7, 38, 39, 40].
- Patientinnen nach einer Chemotherapie haben eine reduzierte Ovarialfunktion und könnten die Menopause früher erreichen [7].

Vor dem Hintergrund dieses Wissens sind vor knapp 20 Jahren die folgenden Studien aufgesetzt worden:

- SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) [56],
- TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) [57] und
- PERCHE (Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy) [58]

Eine Zusammenfassung der Studiendesigns ist in ► **Abb. 4** gezeigt. Die Datenlage wird weiter durch die beiden Studien ABCSG-12 und HOBEO ergänzt, die zusätzlich zu einer Bisphosphonat-Fragestellung auch den Vergleich der Therapien Tamoxifen vs. Aromatasehemmer in das Studiendesign eingebunden hatten (► **Abb. 4**) [59, 60]. Es sollte angemerkt werden, dass alle Studien bis auf die PERCHE erfolgreich beendet wurden. Die PERCHE-Studie musste bereits im Jahr 2006 wegen mangelnder Rekrutierung abgebrochen werden.

Aromatasehemmer oder Tamoxifen mit und ohne ovarielle Suppression in der adjuvanten Situation bei prämenopausalen Patientinnen

In einer EBCTCG-Metaanalyse zum Vergleich von Tamoxifen vs. Aromatasehemmer wurde der Unterschied der Effektivität ausführlich untersucht [61]. In diese Analyse wurden alle Patientinnen aus Studien eingeschlossen, die mit einer OFS behandelt wurden, und zu einer Therapie mit entweder Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer randomisiert worden waren [61, 62]. Insgesamt wurden 7030 Patientinnen der folgenden Studien eingeschlossen: ABCSG-12, SOFT, TEXT, HOBEO (siehe ► **Abb. 4**). Die mediane Nachbeobachtungszeit für diese Analyse lag bei 8,0 Jahren. Es konnte gezeigt werden, dass die Rückfallrate mit OFS und Aromatasehemmer gegenüber OFS und Tamoxifen nach 10 Jahren von 17,5% auf 14,7% gesenkt wurde (RR = 0,79; 95%-KI: 0,69–0,90). Obwohl auch das fernmetastasenfreie Überleben mit einem relativen Risiko von 0,83 (95%-KI: 0,71–0,97) verbessert werden konnte, zeigte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben keine Verbesserung. Die Sterberate nach 10 Jahren lag mit Tamoxifen plus OFS bei 7,2% und mit Aromatasehemmern plus OFS bei 6,8% (RR = 1,01; 95%-KI: 0,82–1,24). Interessanterweise konnte der Effekt nur im Jahr 2–4 nach der Operation sowie bei Patientinnen mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten beobachtet werden. Der Vor-

teil war bei Patientinnen mit mehr als 4 befallenen Lymphknoten nicht mehr nachweisbar (RR = 1,03; 95%-KI: 0,73–1,46) [61, 62].

Neueste Daten zur Hinzunahme von GnRH-Analoga aus den SOFT- und TEXT-Studien

Die aktuellste Analyse der SOFT- und TEXT-Studien in Bezug auf die Fragestellung der Hinzunahme einer ovariellen Suppression wurde mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Jahren (SOFT-Studie) und 13 Jahren (TEXT-Studie) durchgeführt [63]. In dieser Analyse konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben durch die Hinzunahme der OFS verbessert werden konnte. In den Subgruppenanalysen war dieser Effekt bei der Kohorte mit erhöhtem Rückfallrisiko am größten, z. B. bei Patientinnen mit Zustand nach (neo)adjuvanter Chemotherapie, Alter < 35 Jahren, mehr als 3 befallenen Lymphknoten und einem Tumor-Grading von 3 [63]. Bei einem niedrigen Rückfallrisiko konnten keine Unterschiede gezeigt werden. Es ist festzuhalten, dass diese Subgruppenanalysen teilweise auf sehr kleinen Fallzahlen beruhen. In den Gruppen mit Tamoxifen alleine, Tamoxifen plus OFS und Exemestan plus OFS traten jeweils nur 103, 103 und 126 Todesfälle auf [63]. Dementsprechend war die statistische Power für Vergleiche gering.

Nebenwirkungen der endokrinen Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

Die meisten Patientinnen berichten unter einer endokrinen Therapie von Nebenwirkungen, die sie in unterschiedlicher Stärke beeinträchtigen. Muskuloskeletale Beschwerden, vasomotorische Symptome, sexuelle Funktionseinschränkungen, Fatigue, Schlaflosigkeit, Gewichtszunahme und kognitive Probleme sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Tamoxifen und Aromatasehemmern [64]. GnRH-Analoga verstärken zusätzlich vor allen Dingen die vasomotorischen Beschwerden, die sexuelle Funktionseinschränkung, Scheidentrockenheit und Schlaflosigkeit [64]. Diese Nebenwirkungen wirken sich beim Vergleich von Patientinnen mit und ohne adjuvante, endokrine Therapie messbar auf die Lebensqualität der Patientinnen in der Nachsorge aus. Eine Verschlechterung der Lebensqualität 2 Jahre nach Diagnose ist zum größten Teil durch die endokrine Therapie und nicht – falls durchgeführt – durch die adjuvante Chemotherapie verursacht [65]. In den Studien SOFT und TEXT konnte kein bedeutsamer Lebensqualitätsunterschied beim Vergleich einer Therapie mit Aromatasehemmer + OFS vs. Tamoxifen + OFS gesehen werden. Die Hinzunahme von OFS zu einer Therapie mit Tamoxifen zeigte insbesondere in der Gruppe der Patientinnen ohne eine vorherige Chemotherapie eine Verschlechterung der Lebensqualität [66, 67, 68].

Die großen adjuvanten Studien [25, 26, 69] zeigten, dass Aromatasehemmer im Vergleich mit Tamoxifen zu einer reduzierten Knochendichte und zu einem erhöhten Frakturrisiko führen [70]. Auch bei prämenopausalen Patientinnen haben Aromatasehemmer einen deutlichen Einfluss auf die Knochenstruktur [71]. Vor diesem Hintergrund wurde in der ABCSG-12-Studie (► Abb. 4) untersucht, wie sich die Hinzunahme von Zoledronsäure zu einer endokrinen Therapie auf die Knochengesundheit auswirkte [72]. Nach einer 3-jährigen Behandlung war insbesondere in der Gruppe der Patientinnen, die mit einem Aromatasehemmer behandelt worden waren, die Knochendichte reduziert. Eine Behandlung mit

adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen (Jahr 1–5)

	Oxford		AGO
	LoE	GR	
► niedriges Rezidivrisiko:			
– Tamoxifen für 5 Jahre	1a	A	++
► erhöhtes Rezidivrisiko:			
– OFS 2–5 Jahre* + Tamoxifen für 5 Jahre	1a	A	++
– OFS# + AI für 5 Jahre	1a	A	++
► GnRHa-Monotherapie (bei relevanten Kontraindikationen für Tamoxifen, gegenüber keiner Therapie)	1a	B	+

OFS: ovarielle Funktions-Suppression;

* Behandlung nur, solange sie tolerabel ist und die Pat. eindeutig prämenopausal ist.

Bei Z. n. Chemotherapie bei Wiedereintritt der Ovarialfunktion innerhalb von 24 Monaten.

Die Applikation einer Chemotherapie war in den Studien ein Surrogatmarker für hohes Rezidivrisiko.

AI **nur** in Kombination mit OFS bei prämenopausalen Patientinnen.

► **Abb. 5** Aktuelle Therapieempfehlungen der AGO Kommission Mamma für die adjuvante endokrine Behandlung von prämenopausalen Patientinnen.

Zoledronsäure konnte diese Knochendichteminderung verhindern [72].

Auch wenn der Nutzen einer adjuvanten endokrinen Therapie konsistent beschrieben ist, bricht ein relevanter Anteil von Patientinnen die Therapie frühzeitig ab. Neben Patientinnen- und Tumorcharakteristika ist hierbei das Auftreten von Nebenwirkungen einer der wichtigsten Prädiktoren für das frühzeitige Abbrechen einer Therapie [73, 74, 75].

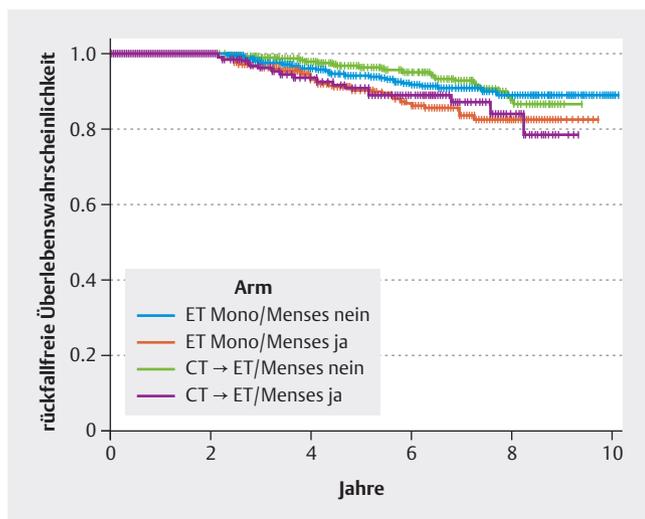
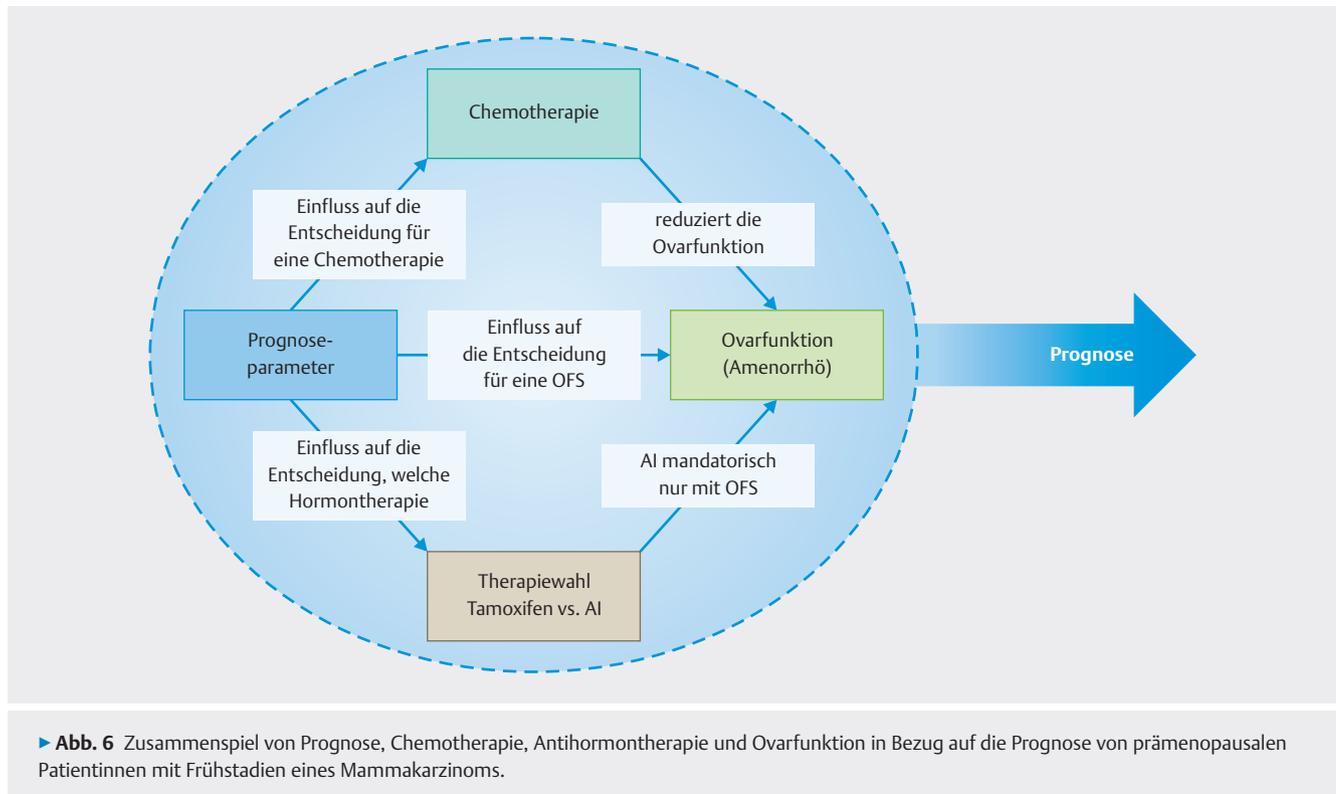
Aktuelle Therapieempfehlungen

Aktuelle Therapieempfehlungen orientieren sich an dem jeweiligen individuellen Rückfallrisiko (► Abb. 5) [46]. Patientinnen mit einem niedrigen Rückfallrisiko sollen demnach mit einer alleinigen Tamoxifen-Therapie behandelt werden, während Patientinnen mit einem erhöhten Rückfallrisiko entweder mit einer Therapie mit Tamoxifen + OFS oder mit Aromatasehemmer + OFS behandelt werden. Eine Prognoseabschätzung wird hierbei in den Leitlinien und Therapieempfehlungen nicht näher beschrieben [15].

Prognosebestimmung

Die Abschätzung der Prognose bei HR-pos./HER2-neg. prämenopausalen Patientinnen ist komplex. Wie in ► Abb. 6 dargestellt, bestimmen die Prognoseparameter die Wahl der Therapien. Diese haben einen Einfluss auf die Ovarialfunktion, die wiederum einen Einfluss auf die Prognose hat. Vor diesem Hintergrund sind Therapiestudien, die sich mit Prognose und Therapiewahl beschäftigen, insbesondere für prämenopausale Patientinnen von besonderer Bedeutung.

Die Therapiestudien der letzten 15 Jahre sind von dem Versuch geprägt, möglichst wenigen Patientinnen eine adjuvante Chemo-



therapie zu verabreichen, wenn kein klarer Vorteil zu erwarten ist. Während die Chemotherapie bei TNBC- und HER2-positiven Patientinnen integraler Bestandteil der adjuvanten Therapie ist [15], muss davon ausgegangen werden, dass bei HR-pos./HER2-neg. Patientinnen bei einem großen Teil eine Übertherapie stattfindet. In einer ersten Auswertung der neoadjuvanten Studien zeigte sich, dass bei HR-pos./HER2-neg. Patientinnen in weniger als 10% der Fälle eine pCR erreicht werden kann verglichen mit über 30% bei TNBC und über 40% bei den HER2-positiven Tumoren [76].

Neue Erkenntnisse für prämenopausale Patientinnen mit HR-pos./HER2-neg. Mammakarzinom waren im Zusammenhang mit Studien zu erwarten, die Multigen-Tests zur Prognosebestimmung in die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie in das Studiendesign integriert haben [11, 13, 77, 78, 79]. In diesen Studien wurde bei allen Frauen eine adjuvante endokrine Therapie als Standard durchgeführt. Über eine adjuvante Chemotherapie hatte die jeweilige Randomisierung entschieden. Während bei postmenopausalen, randomisierten Patientinnen in diesen Studien geschlussfolgert werden konnte, dass auf die Chemotherapie verzichtet werden kann, zeigte sich bei den prämenopausalen, randomisierten Patientinnen weitgehend ein Nutzen für die Hinzunahme der Chemotherapie. Dies muss jedoch im Kontext der verwendeten endokrinen Therapie betrachtet werden.

Die letzte Analyse der RxPONDER-Studie (nodal-positive Population) wurde mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren vorgestellt. Der zuvor gezeigte Chemotherapienutzen für die prämenopausalen, HR-pos./HER2-neg. Patientinnen konnte bestätigt werden. Sowohl das rückfallfreie Überleben (HR = 0,64; 95%-KI: 0,47–0,87) als auch das fernmetastasenfreie Überleben

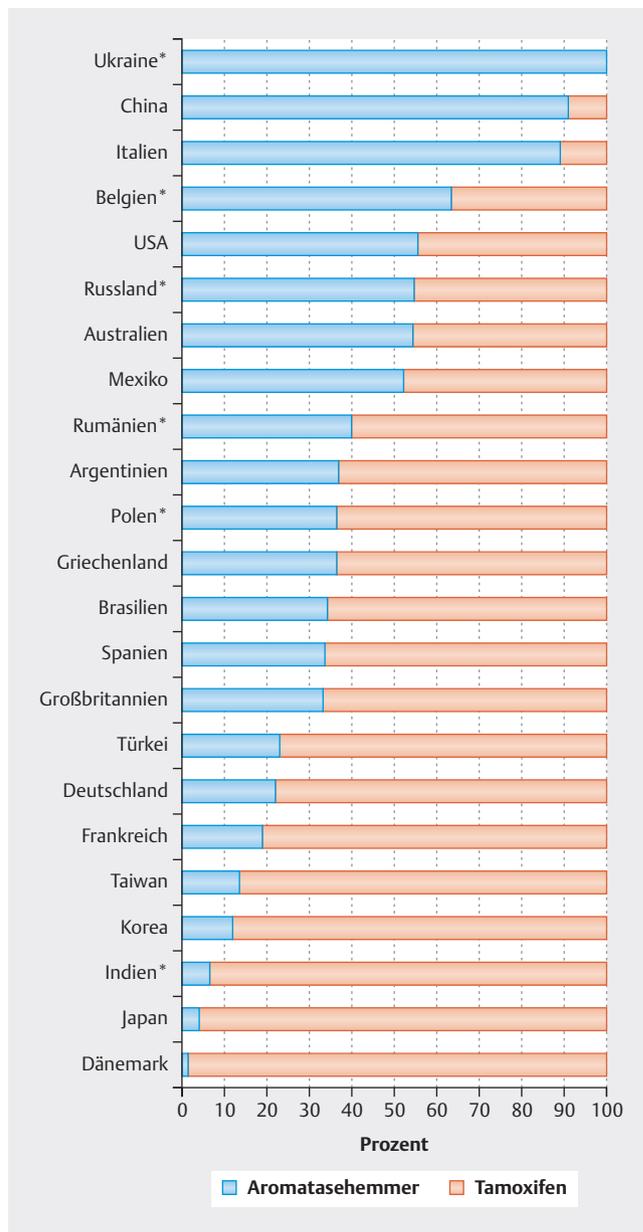
(HR = 0,66; 95 %-KI: 0,45–0,97) wurde durch eine Chemotherapie verbessert [80]. Im Chemotherapie-Arm hatten ca. 75% der Frauen in den ersten 6 Monaten nach Randomisierung keine Periodenblutung mehr (GnRH-Therapie bei 3–6% der Patientinnen). Im Therapiearm mit alleiniger endokriner Therapie lag die Amenorrhö-Rate bei 50% (GnRH-Therapie bei 14–16% der Patientinnen). Auch wenn keine formale Analyse diesbezüglich durchgeführt worden war, scheint wohl insbesondere bei Patientinnen, bei denen die Periodenblutung fort dauerte, kein Unterschied zwischen Patientinnen mit einer alleinigen endokrinen Therapie vs. einer Behandlung mit Chemotherapie zu bestehen. Bei Patientinnen, deren Periodenblutung sistiert hatte, schien ein diskreter Nutzen in der Gruppe der Patientinnen mit Chemotherapie vorhanden zu sein (► **Abb. 7**).

Auch bei der Analyse des Langzeitüberlebens der TailorX-Studie (nodal-negative Population; 11 Jahre mediane Nachbeobachtungszeit) zeigte sich, dass insbesondere bei Patientinnen unter 50 Jahren mit einem Recurrence Score von 21–25 ein Nutzen der Chemotherapie in Bezug auf das invasive rückfallfreie Überleben vorlag. Die absolute Verbesserung der 12-Jahres invasiven rückfallfreien Überlebensrate (iDFS) betrug 7,4 Prozent (Verbesserung von 75% auf 82,4%) [82]. Dieser Unterschied war größer, wenn zusätzlich zu einem Recurrence Score von 21–25 auch klinisch ein hohes Rückfallrisiko bestand (absolute Verbesserung des iDFS von 11,7%). Bei den Patientinnen mit niedrigem klinischen Rückfallrisiko und einem Recurrence Score von 21–25 war der Nutzen einer Chemotherapie immerhin noch 5,9% [82]. Die Hintergründe dieser Beobachtung sind unklar. Falls diesem Effekt jedoch die Wirkung der Chemotherapie auf die Ovarialfunktion im Sinne einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz zugrunde liegt (siehe ► **Abb. 6**), wäre zu untersuchen, ob bei prämenopausalen Patientinnen eine OFS durchgeführt werden kann, um diesen Patientinnen die Chemotherapie zu ersparen.

Es bleibt eine Fragestellung für kommende Studien, wie die Gruppe der prämenopausalen Patientinnen zu identifizieren ist, bei denen ohne Prognoseverschlechterung für die Patientin auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann. Bis dahin muss in dieser Gruppe eine Chemotherapie in Abhängigkeit von Patientinnen- und Krankheitscharakteristika indiziert werden. Die Bestimmung des endokrinen Ansprechens mittels einer kurzen präoperativen endokrinen Therapie analog dem Vorgehen in den ADAPT-Studien kann hier ggf. hilfreich sein. Alle zukünftigen Studien sollten detailliert den Menopausenstatus über die Zeit erfassen, um den Effekt der Chemotherapie auf die Ovarialfunktion und die Prognose besser zu untersuchen.

Präferenzen der Therapien – Variabilität in der Praxis

Wie bereits dargestellt, gibt es in Bezug auf die adjuvante endokrine Therapie keine eindeutige Datenlage, ab welchem Rückfallrisiko den prämenopausalen Patientinnen zusätzlich ein GnRH Analogon bzw. eine Therapie mit Aromatasehemmer (+GnRH-Analogon) gegeben werden sollte. In diesem Zusammenhang sind die gewählten Therapieoptionen im Rahmen internationaler Studien von Interesse.



► **Abb. 8** Verteilung der Therapiepräferenzen in der Prämenopause in der Hochrisiko-Patientinnen-Population der MonarchE-Studie sortiert nach Häufigkeit der Nutzung von Aromatasehemmern. Deutschland ist im internationalen Vergleich eher vorsichtig bei der Nutzung von Aromatasehemmern in der Prämenopause (Daten extrahiert von [84] mittels [81]; * diese Länder hatten weniger als 50 Patientinnen in die Auswertung eingebracht).

Therapiepräferenzen im internationalen Vergleich

Ein aufschlussreiches Beispiel ist die monarchE-Studie, die primär die Hinzunahme von Abemaciclib zu einer endokrinen Standardtherapie bei HR-pos./HER2-neg. Tumoren mit einem hohen Rückfallrisiko untersuchte. In die Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die eine Erkrankung mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten oder mit 1–3 befallenen Lymphknoten und zusätzlichen Risikofaktoren hatten. Bei 1–3 befallenen Lymphknoten war zusätzlich ein Tumor-Grading von 3 oder ein Tumor mit einer Größe

Studienverlauf

Screening

- ▶ Patientinnen Teil der Brustkrebszentrums-zertifizierung
- ▶ von Januar 2016 bis Juni 2019

müssen

- ▶ HR+/HER2- und prämenopausal sein

Risikokriterien

- ▶ Chemo oder pT2 oder pN+

ca. 15% aller Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium

Sammlung von Informationen über:

- ▶ Beginn und Ende der endokrinen Therapie
- ▶ Rezidivstatus zum Zeitpunkt der Dokumentation
- ▶ Überlebensstatus zum Zeitpunkt der Dokumentation

Einzelzeitpunkts-Dokumentation

- ▶ Datum der Diagnosestellung
- ▶ Brustkrebsstadium
- ▶ Tumorbiologie
- ▶ neo(adjuvante) Chemotherapie
- ▶ Art der Operation
- ▶ Bestrahlungstherapie
- ▶ Krankheitsgeschichte inklusive Begleitmedikation
- ▶ endokrine Therapie
- ▶ Rezidiv-/Metastasenstatus
- ▶ Lebensstatus

▶ **Abb. 9** Studiendesign der CLEAR-B-Studie.

von mindestens 5 cm gefordert [83]. Interessant ist die monarchE-Studie unter anderem, weil die endokrine Standardtherapie frei gewählt werden konnte. In den Leitlinien und Therapieempfehlungen richtet sich die Gabe von Aromatasehemmern oder die Hinzunahme von GnRH-Analoga nach dem Rückfallrisiko [46, 47]. Was ein erhöhtes Risiko ist, welches eine Therapie mit GnRH oder mit Aromatasehemmern notwendig machen würde, ist jedoch in den Leitlinien nicht definiert. In der monarchE-Studie kann somit anhand der Frequenz der gewählten Therapien eingeschätzt werden, wie das Risiko länderübergreifend beurteilt wird (▶ **Abb. 8**) [84]. Während in Ländern wie China, Italien, USA, Australien und Mexiko bei der Mehrzahl der prämenopausalen Patientinnen Aromatasehemmer verabreicht werden (> 50%–90%), liegen Länder wie Deutschland, Frankreich, Taiwan, Korea, Japan und Dänemark mit ca. 20% trotz einer Population mit hohem Rückfallrisiko im hinteren Bereich.

CLEAR-B

Die hier dargestellte bislang vorliegende Evidenz für den Einsatz endokriner Therapien bei prämenopausalen Patientinnen ist somit nicht hinreichend. Ein besseres Verständnis im Hinblick auf zu berücksichtigende Prognoseparameter, die Indikation zur Chemotherapie und die Wahl der Antihormontherapie ist von hohem klinischen Interesse. Es gibt lediglich unzureichende Versorgungsforschungsdaten darüber, welche Parameter einen Einfluss auf die Therapiewahl haben. Zudem ist es möglich, dass in verschiedenen Risikokonstellationen (siehe ▶ **Abb. 6**) diverse Therapieentscheidungen einen unterschiedlichen Effekt auf die Prognose haben. Auch zu dieser Fragestellung gibt es kaum Daten. Insbesondere vor dem Hintergrund der Einführung der CDK-4/6-Inhibitoren in die adjuvante Therapiesituation [85, 86] ist das Wissen um eine korrekte Prognostizierung von besonderem Interesse. Um in diesem Zusammenhang umfangreiche Daten zu schaffen, ist die CLEAR-B-Studie (<https://clear-b.de/>; AGO-B-059, ▶ **Abb. 9**) entstanden. Im Rahmen dieses Projekts wird in 75 zertifizierten Brust-

krebszentren eine Dokumentation von ca. 3000 prämenopausalen Patientinnen stattfinden, um die Versorgungssituation und deren prognostische Effekte zu untersuchen. Die Ergebnisse werden helfen, die Therapiepraxis in Deutschland besser zu verstehen.

Ausblick

Die Einführung von Prognosemodellen, das bessere Verständnis von bekannten Biomarkern, die Verwendung einer endokrinen Induktionstherapie und die Implementierung von Multigentests hat in den letzten Jahren die Möglichkeiten verbessert, das Rückfallrisiko differenzierter einzuschätzen und die notwendigen Therapien individuell an die Patientinnen anzupassen. Insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen haben die verschiedenen Therapieoptionen (Chemotherapie vs. keine Chemotherapie, Aromatasehemmer vs. Tamoxifen, GnRH-Analogen vs. kein GnRH-Analogen) langfristige Auswirkungen auf die Lebensqualität. Auch sind die Effekte einer breiten Routineanwendung von Abemaciclib auf die langfristige Lebensqualität in der adjuvanten Therapiesituation noch nicht abzuschätzen. Eine der wichtigsten Aufgaben der nächsten Jahre wird es sein, eine bessere Zuordnung eines Risikos zu der bestmöglichen Therapiekombination zu erreichen. Die adjuvante endokrine Behandlung von hormonrezeptorpositiven Patientinnen ist an hohe Anforderungen in Bezug auf die Patientinnenbetreuung geknüpft. Ein ausgewogenes Verhältnis von Nebenwirkungen zu Therapienutzen ist insbesondere deswegen wichtig, weil eine relevante Anzahl von Patientinnen die Therapien frühzeitig abbricht. Eine bessere Kenntnis der Versorgungssituation könnte dabei helfen, die aktuelle Patientinnenbetreuung zu optimieren. Aktuelle Studien wie CLEAR-B werden hierbei nützliche Informationen liefern.

Fördermittel

| Novartis | <http://dx.doi.org/10.13039/100004336>

Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firmen Novartis und ClinSol. Für den Inhalt des Manuskriptes sind allein die Autoren verantwortlich.

Interessenkonflikt

B. A. hat von AstraZeneca, Gilead, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi Sankyo und Pfizer Honorare und Reisekostenzuschüsse erhalten.

M. B.-P. hat von Roche, Novartis, Pfizer, pfm, Eli Lilly, Onkowissen, Seagen, AstraZeneca, Eisai, Amgen, Samsung, MSD, GSK, Daiichi Sankyo, Gilead, Sirius Pintuition und Pierre Fabre Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten sowie von Endomag, Mammutome und Merit Medical Studienunterstützung erhalten.

E. B. hat von Gilead, Ipsen, Sanofi, Sandoz, SunPharma, AstraZeneca, Novartis, Hexal, BMS, Lilly, Pfizer, Roche, MSD, B Braun und onkowissen. de Honorare für klinisches Forschungsmanagement und/oder medizinische Aus- und Weiterbildung erhalten.

N. D. hat von MSD, Roche, AstraZeneca, Teva, Pfizer, Novartis, Seagen, Gilead und MCI Healthcare Honorare erhalten.

P. A. F. berichtet über persönliche Honorare von Novartis, Zuwendungen von BioNTech, persönliche Honorare von Pfizer, persönliche Honorare von Daiichi Sankyo, persönliche Honorare von AstraZeneca, persönliche Honorare von Eisai, persönliche Honorare von Merck Sharp & Dohme, Zuwendungen von Cepheid, persönliche Honorare von Lilly, persönliche Honorare von Pierre Fabre, persönliche Honorare von Seagen, persönliche Honorare von Roche, persönliche Honorare von Hexal, persönliche Honorare von Agendia und persönliche Honorare von Gilead.

T. N. F. hat in Beiräten bei Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche mitgewirkt und von Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer Honorare für Vorträge erhalten.

A. D. H. hat als Referent und Berater von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi Sankyo, Hexal und Pfizer Honorare erhalten.

N. H. hat für Vorträge und/oder Beratung von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Exact Sciences, Gilead, Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Sandoz und Seagen Honorare erhalten.

W. J. hat von Sanofi-Aventis, Daiichi Sankyo, Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, GSK, Eisai, Celgene und Johnson & Johnson Forschungsbeihilfen und/oder Honorare erhalten.

I. J.-B. erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

H.-C. K. hat von Pfizer, Seagen, Novartis, Roche, Genomic Health/Exact Sciences, Amgen, AstraZeneca, Riemsler, Carl Zeiss Meditec, Teva, Theraclion, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Lilly, SurgVision, Onkowissen, Gilead, Daiichi Sankyo und MSD Honorare sowie von Carl Zeiss Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer, Daiichi Sankyo und Tesaro Reisekostenzuschüsse erhalten und besitzt Aktien von Theraclion SA und Phaon Scientific GmbH.

J. K. ist ein Mitarbeiter von Novartis.

T. K. hat von AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Pfizer, MSD, Gilead, Seagen, Endomag, Merit Medical und Hologic Honorare als Referent erhalten.

V. M. hat von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, GSK, Pfizer, MSD, Medac, Novartis, Roche, Teva, Seagen, Onkowissen, high5 Oncology, Medscape und Gilead Honorare als Referent erhalten. Beraterhonorare von Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD,

Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, Sanofi, Seagen, Gilead. Institutionelle Forschungsunterstützung von Novartis, Roche, Seagen, Genentech. Reisekostenzuschüsse von: Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo.

N. N. ist ein Mitarbeiter von Novartis.

E. S. hat von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Tesaro, Aurikamed GmbH, Seagen, Pierre Fabre, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und Onkowissen TV Honorare erhalten. M. S. berichtet über persönliche Honorare von AstraZeneca, BioNTech, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Novartis, Pantarhei Bioscience, Pfizer, Roche und SeaGen.

M. T. hat in Beiräten bei AstraZeneca, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead Science, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Organon, Pfizer, Pierre Fabre, Seagen und Roche mitgewirkt und von Amgen, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, GSK, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Organon, Pfizer, Seagen, Exact Sciences, Viatrix, Vifor und AstraZeneca Honorare für Vorträge sowie von Exact Sciences und Endomag finanzielle Mittel für Versuche erhalten. Manuskriptzuschüsse wurden von Amgen, ClearCut, pfm medical, Roche, Servier und Vifor geleistet.

M. U.: Alle Honorare gingen an die folgende Institution/folgenden Arbeitgeber: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Myriad Genetics, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Novartis, Pierre Fabre, Seagen, Gilead.

References/Literatur

- [1] Lambertini M, Pinto AC, Ameye L et al. The prognostic performance of Adjuvant! Online and Nottingham Prognostic Index in young breast cancer patients. *Br J Cancer* 2016; 115: 1471–1478. doi:10.1038/bjc.2016.359
- [2] Collins LC, Marotti JD, Gelber S et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 1061–1066. doi:10.1007/s10549-011-1872-9
- [3] Engel C, Rhiem K, Hahnen E et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *BMC Cancer* 2018; 18: 265. doi:10.1186/s12885-018-4029-y
- [4] Fasching PA, Yadav S, Hu C et al. Mutations in BRCA1/2 and Other Panel Genes in Patients With Metastatic Breast Cancer -Association With Patient and Disease Characteristics and Effect on Prognosis. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1619–1630. doi:10.1200/JCO.20.01200
- [5] Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994; 331: 5–9. doi:10.1056/NEJM199407073310102
- [6] van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 514–527. doi:10.1093/aje/152.6.514
- [7] Francis PA. Role of Ovarian Suppression in Early Premenopausal Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2023; 37: 79–88. doi:10.1016/j.hoc.2022.08.006
- [8] Lu YS, Wong A, Kim HJ. Ovarian Function Suppression With Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer in Premenopausal Women. *Front Oncol* 2021; 11: 700722. doi:10.3389/fonc.2021.700722
- [9] Untch M, von Minckwitz G, Konecny GE et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer—outcome on prognosis. *Ann Oncol* 2011; 22: 1999–2006. doi:10.1093/annonc/mdq713
- [10] Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8

- [11] Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 2336–2347. doi:10.1056/NEJMoa2108873
- [12] Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021; 22: 476–488. doi:10.1016/S1470-2045(21)00007-3
- [13] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 111–121. doi:10.1056/NEJMoa1804710
- [14] Nitz UA, Gluz O, Kummel S et al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40: 2557–2567. doi:10.1200/JCO.21.02759
- [15] Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel)* 2021; 16: 214–227. doi:10.1159/000516419
- [16] Clemons M, Danson S, Howell A. Tamoxifen (“Nolvadex”): a review. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 165–180. doi:10.1016/S0305-7372(02)00036-1
- [17] ShaguftaAhmad I, Mathew S et al. Recent progress in selective estrogen receptor downregulators (SERDs) for the treatment of breast cancer. *RSC Med Chem* 2020; 11: 438–454. doi:10.1039/c9md00570f
- [18] Hernando C, Ortega-Morillo B, Tapia M et al. Oral Selective Estrogen Receptor Degraders (SERDs) as a Novel Breast Cancer Therapy: Present and Future from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci* 2021; 22. doi:10.3390/ijms22157812
- [19] Ruiz-Borrego M, Guerrero-Zotano A, Bermejo B et al. Phase III evaluating the addition of fulvestrant (F) to anastrozole (A) as adjuvant therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative (HR+/HER2-) early breast cancer (EBC): results from the GEICAM/2006–10 study. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 177: 115–125. doi:10.1007/s10549-019-05296-8
- [20] Bartsch R, Bago-Horvath Z, Berghoff A et al. Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1932–1938. doi:10.1016/j.ejca.2012.03.002
- [21] Loibl S, Turner NC, Ro J et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist* 2017; 22: 1028–1038. doi:10.1634/theoncologist.2017-0072
- [22] Santen RJ. Recent progress in development of aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37: 1029–1035. doi:10.1016/0960-0760(90)90461-s
- [23] Breast International Group (BIG) 1–98 Collaborative Group, Thurlimann 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: 2747–2757. doi:10.1056/NEJMoa052258
- [24] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081–1092. doi:10.1056/NEJMoa040331
- [25] 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
- [26] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341–1352. doi:10.1016/S0140-6736(15)61074-1
- [27] Capezzuoli T, Rossi M, La Torre F et al. Hormonal drugs for the treatment of endometriosis. *Curr Opin Pharmacol* 2022; 67: 102311. doi:10.1016/j.coph.2022.102311
- [28] Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhoea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5769–5779. doi:10.1200/JCO.2006.07.2793
- [29] Pagani O, O'Neill A, Castiglione M et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer* 1998; 34: 632–640. doi:10.1016/S0959-8049(97)10036-3
- [30] Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, jr. et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhoea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 2053–2065. doi:10.1056/NEJMoa0909638
- [31] Swain SM, Jeong JH, Wolmark N. Amenorrhoea from breast cancer therapy—not a matter of dose. *N Engl J Med* 2010; 363: 2268–2270. doi:10.1056/NEJMc1009616
- [32] International Breast Cancer Study Group, Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13–93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1332–1341. doi:10.1200/JCO.2005.03.0783
- [33] Ahn SH, Son BH, Kim SW et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea—a report from the Korean Breast Cancer Society. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2360–2368. doi:10.1200/JCO.2006.10.3754
- [34] Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 44–51. doi:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003459
- [35] Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355: 1869–1874. doi:10.1016/S0140-6736(00)02292-3
- [36] Petrek JA, Naughton MJ, Case LD et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1045–1051. doi:10.1200/JCO.2005.03.3969
- [37] Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2365–2370. doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2365
- [38] Krekow LK, Hellerstedt BA, Collea RP et al. Incidence and Predictive Factors for Recovery of Ovarian Function in Amenorrhoeic Women in Their 40 s Treated With Letrozole. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1594–1600. doi:10.1200/JCO.2015.62.2985
- [39] Guerrero A, Gavila J, Folklerd E et al. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer (BC) patients with chemotherapy-induced amenorrhoea (CIA) who switched from tamoxifen to exemestane. *Ann Oncol* 2013; 24: 674–679. doi:10.1093/annonc/mds464
- [40] Smith IE, Dowsett M, Yap YS et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2444–2447. doi:10.1200/JCO.2005.05.3694
- [41] Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; ii: 104–117
- [42] De Courmelles FV. La radiothérapie indirecte, ou dirigée par les corrélations organiques. *Arch Elect Med* 1922; 32: 264
- [43] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 71–85
- [44] Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405–410. doi:10.1056/NEJM197602192940801

- [45] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1996; 348: 1189–1196
- [46] Ditsch N, Wöckle A, Untch M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care* 2022. doi:10.1159/000524879
- [47] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Krebshilfe und AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, AWMF Registernummer:032–045OL. 2017. Zugriff am 23. Juli 2018 unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
- [48] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206–2223. doi:10.1093/annonc/mdt303
- [49] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736–1747. doi:10.1093/annonc/mdr304
- [50] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–1329. doi:10.1093/annonc/mdp322
- [51] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–1144. doi:10.1093/annonc/mdm271
- [52] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569–1583. doi:10.1093/annonc/mdj326
- [53] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3357–3365. doi:10.1200/jco.2003.04.576
- [54] Griggs JJ, Somerfield MR, Anderson H et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the cancer care Ontario practice guideline on adjuvant ovarian ablation in the treatment of premenopausal women with early-stage invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3939–3942. doi:10.1200/JCO.2011.36.4950
- [55] Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4628–4635. doi:10.1200/JCO.2002.05.042
- [56] [clinicaltrials.gov. NCT00066690](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00066690). Suppression of Ovarian Function With Either Tamoxifen or Exemestane Compared With Tamoxifen Alone in Treating Premenopausal Women With Hormone-Responsive Breast Cancer (SOFT). NIH US National Library of Medicine; 2003. Zugriff am 01. Februar 2023 unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00066690>
- [57] [clinicaltrials.gov. NCT00066703](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00066703). Triptorelin With Either Exemestane or Tamoxifen in Treating Premenopausal Women With Hormone-Responsive Breast Cancer (TEXT). NIH US National Library of Medicine; 2003. Zugriff am 01. Februar 2023 unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00066703>
- [58] [clinicaltrials.gov. NCT00066807](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00066807). Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy Trial (PERCHE). NIH US National Library of Medicine; 2003. Zugriff am 01. Februar 2023 unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00066807>
- [59] [clinicaltrials.gov. NCT00295646](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00295646). Tamoxifen Versus Anastrozole, Alone or in Combination With Zoledronic Acid. NIH US National Library of Medicine; 2006. Zugriff am 01. Februar 2023 unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00295646>
- [60] [clinicaltrials.gov. NCT00412022](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412022). HOBEO: A Phase 3 Study of Adjuvant Triptorelin and Tamoxifen, Letrozole, or Letrozole and Zoledronic Acid in Premenopausal Patients With Breast Cancer. (HOBEO). NIH US National Library of Medicine; 2006 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412022>.
- [61] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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. doi:10.1016/S1470-2045(21)00758-0
- [62] Bradley R, Braybrooke J, Gray R et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in pre-menopausal women with estrogen receptor positive early stage breast cancer treated with ovarian suppression: A patient level meta-analysis of 7,030 women in four randomised trials. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2021* 2021: GS2–04
- [63] Regan MM, Walley BA, Fleming GF et al. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the combined TEXT and SOFT trials. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2021* 2022: GS2–05
- [64] Vaz-Luis I, Francis PA, Di Meglio A et al. Challenges in Adjuvant Therapy for Premenopausal Women Diagnosed With Luminal Breast Cancers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2021; 41: 1–15. doi:10.1200/EDBK_320595
- [65] Ferreira AR, Di Meglio A, Pistilli B et al. Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. *Ann Oncol* 2019; 30: 1784–1795. doi:10.1093/annonc/mdz298
- [66] Bernhard J, Luo W, Ribi K et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 848–858. doi:10.1016/S1470-2045(15)00049-2
- [67] Ribi K, Luo W, Bernhard J et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1601–1610. doi:10.1200/JCO.2015.64.8675
- [68] Saha P, Regan MM, Pagani O et al. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3113–3122. doi:10.1200/JCO.2016.72.0946
- [69] 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. doi:10.1200/JCO.20.02514
- [70] Rachner TD, Gobel A, Jaschke NP et al. Challenges in Preventing Bone Loss Induced by Aromatase Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dga463. doi:10.1210/clinem/dga463
- [71] Ramchand SK, Seeman E, Wang XF et al. Premenopausal women with early breast cancer treated with estradiol suppression have severely deteriorated bone microstructure. *Bone* 2017; 103: 131–135. doi:10.1016/j.bone.2017.06.024
- [72] Gnani M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 840–849. doi:10.1016/S1470-2045(08)70204-3
- [73] Nabieva N, Fehm T, Haberle L et al. Influence of side-effects on early therapy persistence with letrozole in post-menopausal patients with early breast cancer: Results of the prospective EvAluate-TM study. *Eur J Cancer* 2018; 96: 82–90. doi:10.1016/j.ejca.2018.03.020

- [74] Nabieva N, Haberle L, Brucker SY et al. Preexisting musculoskeletal burden and its development under letrozole treatment in early breast cancer patients. *Int J Cancer* 2019; 145: 2114–2121. doi:10.1002/ijc.32294
- [75] 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: 186–192. doi:10.1093/annonc/mdx630
- [76] von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 145–156. doi:10.1007/s10549-010-1228-x
- [77] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 2005–2014. doi:10.1056/NEJMoa1510764
- [78] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717–729. doi:10.1056/NEJMoa1602253
- [79] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Impact of clinical risk category on prognosis and prediction of chemotherapy benefit in early breast cancer (EBC) by age and the 21-gene recurrence score (RS) in TAILORx. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 15): 503. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.503
- [80] Kalinsky KM, Barlow WE, Gralow JR et al. Distant-disease free interval in participants (pts) with 1–3 positive lymph nodes (LN), hormone receptor-positive (HR+) and her2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) ≥ 25 randomized to endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT): SWOG s1007 (RxPONDER). San Antonio Breast Cancer Symposium 2021 2021: GS2–07
- [81] Rohatgi A. WebPlotDigitizer Version: 4.6. . Zugriff am 01. September 2022 unter: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>
- [82] Sparano J, Gray RJ, Makower D et al. Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): An update including 12-year event rates. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022 2022: GS1–05
- [83] Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021; 32: 1571–1581. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.015
- [84] Paluch-Shimon S, Lueck H, Beith J et al. 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 (Suppl 5): S407–S446
- [85] clinicaltrials.gov. NCT03701334. A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE). NIH US National Library of Medicine 2018. Zugriff am 07. November 2020 unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701334>
- [86] Slamon DJ, Fasching PA, Patel R et al. NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2019; 37: TP5597. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TP5597
- [87] Maccio A, Madeddu C. Obesity, inflammation, and postmenopausal breast cancer: therapeutic implications. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 2020–2036. doi:10.1100/2011/806787
- [88] Welslau M, Muller V, Luftner D et al. Update Breast Cancer 2022 Part 1 – Early Stage Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 580–589. doi:10.1055/a-1811-6106