

Backgrounder

Das frühe Mammakarzinom

Indikation auf einen Blick

- Mit einem Anteil von **30,5%** aller Neuerkrankungen ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland.¹ Das mittlere Erkrankungsalter betrug zuletzt 65 Jahre.¹
- Auch mit Blick auf Sterbefälle nimmt Brustkrebs mit **17,6 %** hierzulande den ersten Platz der krebsbedingten Todesursachen bei Frauen ein.¹
- Das relative Risiko einer 35-Jährigen, jemals an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei **13,1%**.¹ Dies entspricht etwa 1 von 8 Frauen.
- Bei 4 von 5 Patient*innen wird die Brustkrebs-Erkrankung in den Frühstadien I oder II diagnostiziert.¹
- Das frühe Mammakarzinom wird in der Regel chirurgisch und strahlentherapeutisch behandelt. Medikamentös stehen Chemotherapie-Regime, zielgerichtete Substanzen sowie die endokrine Therapie (ET) zur Verfügung.²⁻⁴
- Therapieziel beim frühen Mammakarzinom ist die Heilung (kurativ).²⁻⁴ Allerdings erlebt beispielsweise jede*r dritte Patient*in mit einem HR⁺^a Brustkrebs im Stadium II einen Rückfall (Rezidiv) innerhalb von 20 Jahren nach dem Beginn einer endokrinen adjuvanten Therapie. Im Stadium III (T1/T2N2) erleiden 46-57% innerhalb von 20 Jahren nach dem Beginn einer endokrinen adjuvanten Therapie ein Fernrezidiv.⁵ Dieses Risiko besteht über Jahrzehnte hinweg, wobei mehr als die Hälfte aller Brustkrebsrezidive 5 oder mehr Jahre nach der Diagnose festgestellt werden.⁶ Am häufigsten kommt es jedoch in den ersten 3 Jahren nach der Erstdiagnose zu einem Wiederauftreten der Erkrankung.⁷

Diagnose¹⁻⁹

Nach den jüngsten Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) erkrankten im Jahr 2020 hierzulande mehr als 70.500 Frauen neu an Brustkrebs.⁶ Die höchste Brustkrebs-Inzidenz wurde im Jahr 2009 mit über 76.400 Fällen erreicht.⁶ Eine mögliche Ursache für den damaligen Anstieg der Neuerkrankungsrate war das Mitte der 2000er-Jahre eingeführte Mammografie-Screening.¹ Dagegen hat die Brustkrebs-bedingte Sterblichkeit seit den späten 1990er-Jahren kontinuierlich abgenommen.¹ Möglicherweise könnte dabei die Früherkennung eine Rolle spielen, denn laut RKI wurden in den Altersgruppen mit Mammografie-Screening weniger Frauen im fortgeschrittenen Brustkrebs-Stadium diagnostiziert als vor der Einführung der Früherkennungsuntersuchung.¹

Diagnostische Verfahren²⁻⁴

Zu den empfohlenen Basisuntersuchungen für die Diagnose eines Mammakarzinoms zählen:²⁻⁴

- Anamnese und klinische Brustuntersuchung: Inspektion, Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten
- Mammografie
- Sonografie

a: HR+: Hormonrezeptor-positiv

Zeigen sich während der klinischen Brustuntersuchung Auffälligkeiten wie beispielsweise tastbare Knoten, folgt zunächst eine Abklärung mithilfe der Bildgebung (Sonografie, Mammografie).²⁻⁴ Zur Diagnosesicherung wird im Verdachtsfall zusätzlich eine Biopsie des Brustgewebes und gegebenenfalls der Lymphknoten entnommen, um unter anderem den Hormonrezeptor- und HER2^b-Status zu untersuchen.²⁻⁴ Abhängig von den erhaltenen Befunden wird anschließend mithilfe weiterer bildgebender Verfahren wie CT^c und MRT^d sowie der Skelettszintigrafie abgeklärt, ob der Primärtumor bereits in andere Körperregionen metastasiert hat (Ausbreitungsdiagnostik).²⁻⁴

Tumorklassifikation und Stadien^{2-4,8,9}

Brustkrebs wird anatomisch nach den TNM^e-Kriterien klassifiziert und nach der Systematik der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in 4 Stadien (mit Substadien) eingeteilt.^{2-4,8,9} Dafür maßgeblich sind die Größe des Primärtumors, die Anzahl befallener Lymphknoten und der Nachweis von Metastasen.^{2-4,8,9} In Deutschland werden über 80% der Brustkrebs-Neuerkrankungen in den Frühstadien I und II diagnostiziert¹

Stadium ^{2-4,8,9}	Beschreibung ^{2-4,8,9}	Tumorgröße ²	Beteiligte Lymphknoten ²	Anteil der Neuerkrankungen in Deutschland ¹
I		T1	N0	40 %
IIA	Früher Brustkrebs (ohne Ausbreitung über die Axilla-Lymphknoten hinaus)	T0, T1, T2	N1 N0	41 %
IIB		T2 T3	N1 N0	
IIIA	Lokal fortgeschrittener Brustkrebs (Ausdehnung auf die Brustwand und/oder ausgedehnte Lymphknoten-Beteiligung)	T0, T1, T2 T3	N2 N1	
IIIB		T4	N0-2	
IIIC		alle T	N3	10 %
IV	Metastasierter/fortgeschrittener Brustkrebs (mit Metastasen)	alle T	alle N	9 %

Tumorgröße: (T1: der Tumordurchmesser beträgt weniger als 2 cm; T2: der Tumordurchmesser ist zwischen 2 und 5 cm, T3: der Tumordurchmesser ist größer als 5 cm; T4: der Tumor ist in die Brustwand oder in die Haut eingewachsen)

Beteiligte Lymphknoten: (N0: keine Lymphknoten befallen; N1: 1 bis 3 Lymphknoten in der Achselhöhle befallen; N2: 4 bis 9 Lymphknoten in der Achselhöhle befallen; N3: 10 oder mehr Lymphknoten in der Achselhöhle oder unter/über dem Schlüsselbein befallen)

Zum „frühen Brustkrebs“ zählen die Stadien I, IIA, IIB und IIIA.⁸ Wenn Mammakarzinome der Stadien IIIA oder IIIB chirurgisch behandelbar sind, können sie auch als „früher Brustkrebs“ eingeordnet werden.⁹

b: HER2-: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 negativ

c: CT: Computertomografie HER2: humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2

d: MRT: Magnetresonanztomografie

e: TNM: Tumor, Nodalstatus, Metastase

Molekulare Subtypen^{2-4,10}

Eine entscheidende Rolle für die Behandlungsstrategie und die Prognose spielen zudem molekulare Subtypen.²⁻⁴ Wichtig ist zum Beispiel, ob der Tumor Rezeptoren für die Hormone Östrogen oder Progesteron beziehungsweise den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) exprimiert.²⁻⁴ Am häufigsten ist das HR+/HER2- Mammakarzinom, an dem rund 70 % der Patient*innen erkranken.¹⁰

Prognose¹⁻⁴

Die jeweilige Prognose der Patient*innen mit Mammakarzinom hängt vor allem vom Stadium und den biologischen Eigenschaften des Tumors ab.²⁻⁴ Wichtige prognostische Einflussgrößen sind unter anderem:²⁻⁴

- Tumorgroße
- Anzahl befallener Lymphknoten
- Differenzierungsgrad des Tumorgewebes (Grading)
- HR-Status
- HER2-Status
- Ki67-Rate (Information zum Anteil der sich schnell teilenden Zellen)

Aktuelle Studiendaten zum frühen HR+/HER2- Brustkrebs in den Stadien II und III zeigen, dass in den ersten 3 Jahren der adjuvanten ET auch bei nodalnegativen (NO) Patient*innen ein relevantes Rezidivrisiko von bis zu 11% besteht.¹¹⁻¹⁴

50 % der Rückfälle, aller HR+ Brustkrebsfälle ereignen sich erst nach 5 Jahren oder noch später nach der Diagnosestellung (späte Rezidive). Bei etwa einem Drittel der Patient*innen mit einem frühen HR+ Mammakarzinom im Stadium II entwickelt sich innerhalb von 20 Jahren nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv – im Stadium III ist etwa jede/r dritte Patient*in innerhalb von 10 Jahren betroffen.⁵

Dabei hängt das individuelle Rückfallrisiko beim frühen HR+ Brustkrebs vom Menopausenstatus und Tumoreigenschaften ab – insbesondere vom Stadium und damit von Tumorgroße und Nodalstatus.^{3,5} So steigt das 20-Jahresrisiko für Fernrezidive von 18 % bei einem T1N0-Tumor auf 57 % bei einem T2N2-Tumor mit 4 bis 9 befallenen Lymphknoten.³

Im Zeitraum 2019 bis 2020 betragen in Deutschland die absoluten Überlebensraten bei Frauen mit Brustkrebs 79 % (bezogen auf 5 Jahre) beziehungsweise 67 % (bezogen auf 10 Jahre).¹ Das heißt, 5 Jahre nach der Erstdiagnose lebten noch circa 8 von 10 Patientinnen – beziehungsweise nach 10 Jahren waren es etwa 7 von 10 Patientinnen.¹

Therapie^{2-4,15-27}

Das übergeordnete Behandlungsziel beim frühen Mammakarzinom ist die Heilung.² Es gilt insbesondere, einen Rückfall der Erkrankung (Metastasierung) zu verhindern.⁷ Die Leitlinien empfehlen dazu eine Behandlungsstrategie in 3 Schritten:²⁻⁴

Therapie des frühen Mammakarzinoms²⁻⁴



Abb. Versorgungsablauf: frühes HR+/HER2- Mammakarzinom

1. Chirurgische Lokalthherapie²⁻⁴

Basistherapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome ist die chirurgische Tumorentfernung „im Gesunden“ (R0-Status) – nach Möglichkeit mit brusterhaltenden Operationsmethoden statt einer vollständigen Entfernung (Mastektomie).²⁻⁴ In vielen Fällen werden zudem Wächterlymphknoten beziehungsweise Axilla-Lymphknoten entfernt.²⁻⁴ Bei Patient*innen mit einer Indikation zur Chemotherapie (siehe 3.) kann eine prä-operative (neoadjuvante) medikamentöse Behandlung sinnvoll sein.²

2. Lokale Strahlentherapie²⁻⁴

Etwa 4 bis 6 Wochen nach einer brusterhaltenden Operation – selten nach einer Mastektomie – folgt in der Regel eine Strahlentherapie.²⁻⁴ Dabei werden das noch vorhandene Brustgewebe und die angrenzende Thoraxwand in mehreren Sitzungen einer ionisierenden Strahlung ausgesetzt.²⁻⁴ Je nach Bestrahlungsmethode dauert dieser Therapieschritt 3 bis 6 Wochen.²⁻⁴

3. Adjuvante medikamentöse Therapie des frühen Mammakarzinoms^{2-4,15-27}

Nach der lokalen Behandlung erhalten die Patient*innen meistens eine systemische medikamentöse Therapie.²⁻⁴ Sie soll vor allem nicht nachweisbare Mikrometastasen inaktivieren oder zerstören.¹⁵ Dafür stehen – abhängig von der Biologie des Tumors – verschiedene Optionen zur Verfügung.²⁻⁴

- Endokrine Therapie (beim HR+ Mammakarzinom)²⁻⁴
Bis zu 80 % der neu diagnostizierten Brusttumoren haben einen positiven Hormonrezeptor-Status und werden in der Regel mit einer endokrinen Therapie behandelt.²⁻⁴ Die Wahl der endokrinen Substanzen hängt vom menopausalen Status der Patientin ab.²⁻⁴ Prämenopausale Frauen erhalten in der Regel mindestens 5 Jahre lang den selektiven Estrogenrezeptormodulator (SERM) Tamoxifen.²⁻⁴ Bei hohem Rückfallrisiko kann die Behandlung auf insgesamt 10 Jahre verlängert werden.²⁻⁴ Abhängig vom Rezidivrisiko kann zudem die Ovarialfunktion medikamentös (GnRH^f-Analoga) oder chirurgisch (Entfernung der Eierstöcke) ausgeschaltet werden.²⁻⁴ Durch Hinzunahme von GnRH kann das Gesamtüberleben verbessert und die Rückfallrate reduziert werden.¹⁶ Die Kombination GnRH + Aromatase-Inhibitor (AI) senkt dabei im Vergleich zu GnRH + Tamoxifen signifikant die Rückfallrate (p=0,0005) bei gleichbleibender Lebensqualität (quality of life, QoL).^{17,18} Nach 12 Jahren Follow-up konnte erneut bestätigt werden, dass das rückfallfreie Überleben unter AI + GnRH signifikant besser war als unter Tamoxifen + GnRH.¹⁹ Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko profitierten hinsichtlich des Gesamtüberlebens deutlich von einer Therapie mit AI + GnRH im Vergleich zu Tamoxifen + GnRH.¹⁹ Auch wenn über die letzten Jahre ein Anstieg des Einsatzes von GnRH + AI beobachtet werden konnte, wird trotz vorliegender Evidenzen in Deutschland in den meisten Fällen Tamoxifen als Monotherapie verschrieben.^{17,20}

Patientinnen in der Postmenopause werden entweder sequenziell mit einem AI gefolgt von Tamoxifen (oder umgekehrt) – jeweils 2 bis 5 Jahre lang – oder „upfront“ mit einem AI für 5 Jahre (ohne anschließende Umstellung auf Tamoxifen) behandelt.²⁻⁴ Bei erhöhtem Rückfallrisiko kann eine AI-Therapie ebenfalls auf eine Gesamttherapiedauer von 7-8 Jahren verlängert werden, um das Risiko weiter zu reduzieren³ – in aktuellen Studien konnte bisher aber noch keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch diese Therapieverlängerung beobachtet werden.⁴

- Monoklonale Antikörper (beim HER2+ Mammakarzinom)²⁻⁴
Fast alle Patient*innen mit einem positiven HER2-Status erhalten ein Jahr lang eine Antikörpertherapie in Kombination mit einer Chemotherapie.²⁻⁴
- Chemotherapie²⁻⁴
Insbesondere bei Patient*innen mit einem HER2+ Mammakarzinom oder einem „triple-negativen“ Mammakarzinom (HR-/HER2-) kann die Indikation für eine neo-/adjuvante (Kombinations)-Chemotherapie bestehen.²⁻⁴ Die Therapiedauer hängt vom jeweils angewendeten Regime ab und kann 18 bis 24 Wochen betragen.²⁻⁴

f:GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon

- Immuntherapie
Unabhängig vom HR-Status hat sich die Immuntherapie als eine wirksame Methode zur Behandlung von Brustkrebs erwiesen, insbesondere bei triple-negativem Brustkrebs (TNBC). Seit 2023 ist die Immuntherapie für TNBC zugelassen und bietet eine zusätzliche Behandlungsoption, insbesondere für Patientinnen sowohl mit frühem, als auch lokal fortgeschrittenem, nicht operablen bzw. metastasierten TNBC. Die Immuntherapie kann sowohl allein als auch in Kombination mit anderen Therapien eingesetzt werden, abhängig vom individuellen Zustand der Patientin und dem spezifischen Typ des Mammakarzinoms.²¹
- Zielgerichtete Substanzen^{3,22-27}
 - Aktuell stehen zwei Wirkstoffgruppen für Patient*innengruppen mit einem frühen HR+/HER2- Mammakarzinom als zielgerichtete Substanzen zur Verfügung, die mit einer endokrinen Therapie kombiniert werden können:^{3,22-27} ARP-Inhibition: Patient*innen mit einer Keimbahnmutation des BRCA1-/BRCA2^g-Gens und einer vorherigen Chemotherapie zielgerichtet mit einem PARP-Inhibitor behandelt werden.^{3,22} Er ist sowohl für das HR+/HER2- als auch HR-/HER2- („triple-negative“) Mammakarzinom zugelassen.²² Die Behandlung dauert maximal ein Jahr und wird bei Frauen mit einem HR-/HER2- Mammakarzinom als Monotherapie (ohne endokrine Therapie) durchgeführt.^{3,22}
 - CDK4/6-Inhibition zur Verringerung des Rezidivrisikos bei HR+, HER2- Brustkrebs: Bis vor kurzem war der Einsatz dieser Substanzklasse beschränkt auf nodal-positive Patient*innen mit hohem Risiko.²³ Mit der Zulassungserweiterung von Ribociclib^h steht nun ein Wirkstoff zur Verfügung, der in Kombination mit einem Aromatasehemmer ab Stadium IIa inkl. Nodalstatus N0 mit Hochrisikomerkmale (T3, T4 und T2 nur bei G3 oder G2 mit hohem genomischem Risiko oder Ki-67 \geq 20 %) angewendet werden darf.^{24,25} Damit können nun deutlich mehr Patient*innen von einer zielgerichteten Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor im Rahmen der adjuvanten Therapie profitieren.²⁶ Jüngste Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie NATALEE zeigten, dass die Patient*innen unter einer zielgerichteten Therapie mit Ribociclib + ET nach 4 Jahren im Vergleich zur endokrinen Monotherapie von einem um 28,5% signifikant reduzierten Rückfallrisiko profitieren können (Hazard Ratio (HR): 0,715; 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,604-0,840; nominaler einseitiger p-Wert < 0,0001).²⁷ Der absolute iDFS-Vorteil stieg von 2,7% nach 3 Jahren auf 4,9% nach 4 Jahren, was einen Nutzen nach dem Ende der dreijährigen Behandlung mit Ribociclib zeigt.^{26,27} Auch das Risiko für Fernmetastasen verringerte sich unter Ribociclib + ET gegenüber ET allein signifikant um 28,5% (HR: 0,715; 95%-KI: 0,604-0,847; nominaler p-Wert < 0,0001).²⁷ Außerdem deutete sich nach vier Jahren ein Trend zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens an (HR: 0,827; 95%-KI: 0,636-1,074; nominaler p-Wert = 0,0766).²⁷ Die Therapie mit Ribociclib + ET bei einer Tagesdosis von 400 mg zeigte ein positives Nutzen-Risiko-Profil.²⁷

Weitere Informationen zum Einsatz von Ribociclib beim frühen HR+/HER2- Brustkrebs finden Sie auch im Factsheet NATALEE sowie im Backgrounder Ribociclib.

g: BRCA: **BR**east **CA**ncer (-Gen)

h: Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für die Kriterien zur Therapieeignung). Ein hohes Risiko liegt diesem Zusammenhang vor, wenn einer der folgenden Faktoren zutrifft: \geq 1 Lymphknoten betroffen (N+), Tumor >5 cm (N0), Tumor > 2-5cm (N0) sofern Grad 2 mit hohem genomischem Risiko oder Ki-67 \geq 20% oder Grad 3. Ribociclib wird zudem zur Behandlung von Frauen mit einem HR positiven, HER2 negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei beiden Indikationen sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Referenzen

1. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2023. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile. [Letzter Zugriff: 21. Januar 2025]
2. Wörmann B et al. Onkopedia Leitlinien der DGHO. Leitlinie Mammakarzinom der Frau, Stand Januar 2018. Online unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html#ID0EG>. [Letzter Zugriff: 21. Januar 2025]
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome 2024. Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, Stand: 05.04.2024. Online unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/AGO_2024D_Gesamtdatei.pdf [Letzter Zugriff: 21. Januar 2025]
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. April 2024; AWMF-Registernummer: 032-0450L. Online unter: [AWMF-Registernummer: 032-0450L. Online unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien/leitlinie-s3-032-0450l-01-optionen-der-primaren-praevention.pdf> \(ago-online.de\)](https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien/leitlinie-s3-032-0450l-01-optionen-der-primaren-praevention.pdf). [Letzter Zugriff: 19. November 2024]
5. Pan H et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9; 377(19): 1836–1846.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. Online unter: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>. Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. [Letzter Zugriff: 21. Januar 2025]
7. Bria E et al. Early recurrence risk: aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Aug; 10(8): 1239–53.
8. National Cancer Institute. Early Stage Breast Cancer. Online unter: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/early-stage-breast-cancer>. [Letzter Zugriff: 21. Januar 2025]
9. Hortobagyi GN et al. Breast. In Amin MB et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017: 587–636.
10. Howlader N et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Apr 28; 106(5): dju055.
11. Johnston SR 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. *Lancet Oncol* 2023; 24: 77-90.
12. Curigliano G et al. Short-term risk of recurrence in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC) treated with endocrine therapy (ET) in randomized clinical trials (RCTs): A meta-analysis. ASCO 2024. Abstract 541 (Poster).
13. Bardia A et al. Invasive disease-free survival (iDFS) across key subgroups from the phase III NATALEE study of ribociclib (RIB) + a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC). ESMO 2023. LBA23.
14. Mayer E 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: 212–222.
15. Chew HK. Adjuvant therapy for breast cancer: who should get what? *West J Med.* 2001 Apr 1; 74(4): 284–7.
16. Müller V et al. Systemic Therapy of Premenopausal Patients with Early Stage Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer – Controversies and Standards in Healthcare. *Geburtsh Frauenheilk* 2023; 83(06): 673-685.
17. Nabieva N et al. The Endocrine Treatment Landscape for Patients with HR+ HER2- Early-stage Breast Cancer in Germany Before the Introduction of CDK4/6 Inhibitor Therapy – A Real-World Analysis. *Geburtsh Frauenheilk* 2023 Jul; DOI: 10.1055/a-2100-0643.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol* 2022; 23: 382–392.
19. Pagani O et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1376– 1382.
20. Mueller V et al. Adjuvant therapy effectiveness in patients with primary breast cancer: A retrospective registry study to evaluate endocrine therapy strategies and outcomes for premenopausal primary breast cancer patients at intermediate and high risk of recurrence. SABCS 2024. Presentation ID: PA-11-12. Abstract Number: SESS-1768.
21. Michaels E et al. The Role of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). *Clin Breast Cancer.* 2024 Jun;24(4):263-270
22. Aktuelle Fachinformation Lynparza®.
23. Aktuelle Fachinformation Verzenio®.
24. Aktuelle Fachinformation Kisqali®.
25. European Commission (EC) Approval. [https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=C\(2024\)8540&lang=en](https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=C(2024)8540&lang=en) [Letzter Zugriff: 21. Januar 2025].
26. Hortobagyi GN et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy vs endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol.* 2024 (published online)

27. Fasching PA et al. Adjuvant Ribociclib Plus Nonsteroidal Aromatase Inhibitor in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer: 4-Year Outcomes From the NATALEE Trial. ESMO 2024. Oral presentation LBA13

MLR-ID 146168-2