



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-333-z Abemaciclib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Abemaciclib

[Zur adjuvanten Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das - Hormonrezeptor (HR)-negative Mammakarzinom - für das HER2-positive Mammakarzinom - für das fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- Strahlentherapie - Radiomenolyse - Ovariectomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Abemaciclib (in Kombination mit einer endokrinen Therapie): Beschluss vom 20. Oktober 2022 - Olaparib (als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie): Beschluss vom 16.02.2023 - Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 05.06.2025 Richtlinien - Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – Methoden, welche von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen sind: – Protonentherapie beim Mammakarzinom - Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie), Anlage 3 Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs - Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Abemaciclib

[Zur adjuvanten Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	- Arzneimittel Richtlinie, Anlage VI (Off-Label-Use) – Teil A: XXXVII. Bisphosphonate bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom: Adjuvante Bisphosphonat-Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom – Teil B: IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib L01EF03 Verzenios	<u>Anwendungsgebiet:</u> <u>Brustkrebs im frühen Stadium</u> Verzenios ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.
Antiestrogene	
Tamoxifen L02BA01 generisch	- Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms
Aromataseinhibitoren	
Anastrozol L02BG03 generisch	- Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. - Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen - Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.
Exemestan L02BG06 generisch	- Exemestan ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. - Exemestan ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.
Letrozol L02BG04 generisch	- Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. - Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Stadiums nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.
 - Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.
- Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt.

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga

Leuprorelin L02AE02 z.B. Enantone-Gyn	- Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex-Gyn	- Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Triptorelin L02AE04 Pamorelin LA 3,75 mg	Mammakarzinom Zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidiv-Risiko, für die der prämenopausale Status nach Chemotherapie bestätigt ist (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

Zytotoxische Chemotherapien

Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - [...]
Docetaxel L01CD02 generisch	Brustkrebs Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: - operablem, nodal positivem Brustkrebs, - operablem, nodal negativem Brustkrebs. Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen.
Doxorubicin	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01DB01 generisch	- Mammakarzinom. Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: - Mammakarzinom
Methotrexat L01BA01 generisch	Mammakarzinome: - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.
Paclitaxel L01CD01 generisch	<u>Mammakarzinom</u> Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva	Vincristinsulfat-Teva 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - Soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom.
CDK4/6-Inhibitoren	
Ribociclib L01EF02 Kisqali	<u>Frühes Mammakarzinom</u> Kisqali 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 für die Kriterien zur Therapieeignung). Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.
PARP-Inhibitoren	
Olaparib L01XK01 Lynparza	<u>Mammakarzinom</u> Lynparza wird angewendet als:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neo-adjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
--	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-333-z (Beratung nach § 35a SGB V)
Abemaciclib

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Januar 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 Cochrane Reviews	6
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	35
Referenzen	38

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Advanced breast cancer
AE	Adverse event
AI	Aromatase-Inhibitor
ANA	Anastrozol
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BRCA	BRest Cancer Associated genes (Brustkrebs-assoziierte Gene)
CDK	Cyclin-dependent kinase
CTX	Chemotherapy
dRFS	Distant relapse-free survival
EBC	Early breast cancer
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ER	Estrogen receptor
ESBC	Early-stage breast cancer
ET	Endocrine therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
GoR	Grade of Recommendations
HER 2	Human epidermal growth factor 2
HR+	Hormone Receptor positive
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
pCR	Pathologisch komplette Remission
PFS	Progression-free survival
PR	Progesterone receptor

RCT	Randomized controlled trials
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAM	Tamoxifen
TC	docetaxel and cyclophosphamide
TRIP	Turn Research into Practice Database

1 Indikation

Adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 01.10.2025 abgeschlossen. Am 09.01.2026 erfolgte eine Überprüfung der iterativen Handsuche. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von *EndNote* wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 7734 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Nachträglich wurde am 22.01.2026 die aktualisierte Leitlinie [9] identifiziert und ergänzt.

Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine CR identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Keskinkilic M et al., 2024 [8].

The efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in the adjuvant treatment of patients with high-risk invasive HR+/HER2-early breast cancer: A comprehensive updated meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

This paper aimed to evaluate the effectiveness of incorporating CDK 4/6 inhibitors (CDK4/6i) into ET for the adjuvant treatment of HR + HER2-resected early-stage breast cancer (ESBC) patients, employing metaanalysis.

Methodik

Population:

- patients with high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early-stage breast cancer.

Intervention:

- Endocrine therapy (ET) + CDK4/6i

Komparator:

- ET alone

Endpunkte:

The primary endpoint of interest for the study was identified as iDFS. This study also assessed secondary outcomes, which included distant relapse-free survival (dRFS), overall survival (OS) and any adverse events (aAEs) (all grades and grade 3-4-5).

Recherche/Suchzeitraum:

- The researchers executed an extensive search for published papers by utilizing databases involving PubMed/Medline, Web of Science, and Scopus. The search period was developed until March 23, 2024,

Qualitätsbewertung der Studien:

In the quality evaluation of all clinical trials included in our study, we considered various important factors. These factors include allocation concealment, random sequence generation, blinding, missing information, reporting bias, and other biases. We conducted the evaluation of the clinical trials according to the guidelines provided in the Cochrane Handbook of Systematic Reviews of interventions.

Ergebnisse

Hinweise: Lediglich Abemaciclib ist zugelassen im AWG (monarchE trial).

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 trials
- These four clinical trials were published between 2020 and 2024

Charakteristika der Population/Studien:

- These trials involved a combined sample size of 17,749 patients diagnosed with breast cancer. Among these patients, 8872 were assigned to the endocrine therapy +CDK4/6 inhibitor group, while 8877 were assigned to the endocrine therapy alone group.

Table 1
Baseline characteristics of the clinical trials incorporated into the meta-analysis.

First author/ study name	Study design	Year	Sample size (n) (ET + CDK4/6i/ ET alone)	CDK4/6 inhibitors	Prior chemotherapy (Neoadjuvant) (n %) (ET + CDK4/6i/ET alone)	Prior chemotherapy (Adjuvant) (n %) (ET + CDK4/6i/ET alone)	Follow-up time (median)	Primary and secondary endpoint(s)
Johnston et al./ monarchE trial	Open-label, randomized, phase III	2020–2022	2000/2029	Abemaciclib, 150 mg twice daily	1039 (37.0)/1048 (37.0)	1642 (50.5)/1647 (50.2)	15,5 months	iDFS, DRFS, aAEs, OS
Mayer et al., Gnant et al./ PALLAS trial	Open-label, randomized, phase III	2021	2004/2077	Palbociclib, 125 mg orally once daily on days 1–21 of a 28-day cycle	965 (33.5)/974 (33.9)	1440 (50.2)/1427 (49.6)	31 months	iDFS, DRFS, LCFS, iBCFS, OS aAEs
Loibl et al./ PENELOPE-B trial	Double-blind, placebo- controlled, phase III	2021	631/619	Palbociclib, 125 mg once daily vs placebo	N/A	N/A	42 months	iDFS, DRFS, LRRFI, OS, aAEs
Slamon et al./ NATALEE trial	Open-label, randomized, phase III	2024	2549/2552	Ribociclib, dose of 400 mg per day for 3 weeks, followed by week off, for 3 years	1085 (42.6)/1095 (42.9)	1223 (48.0)/1220 (47.8)	34 months	iDFS, DRFS, DDFS, OS, aAEs

ET: endocrine therapy, CDK4/6i: CDK4/6 inhibitor, iDFS: invasive disease-free survival, DRFS: distant relapse-free survival, LCFS: locoregional cancer-free survival, iBCFS: invasive breast cancer-free survival, DDFS: distant disease-free survival, OS: overall survival, LRRFI: locoregional relapse-free interval, N/A: not available, aAEs: any adverse events, SD: standard deviation, IQR: interquartile range.

Table 2
Baseline characteristics of the patients that were included in the clinical trials.

First author/ study name	Age, (median (range or min- max)) (ET + CDK4/ 6i/ET alone)	Sex, female, (n %) (ET + CDK4/6i/ET alone)	Menopausal status (premenopausal; postmenopausal) (n %) (ET + CDK4/6i/ET alone)	Histopathological grade at diagnosis (grade 1; grade 2; grade 3) (n %) (ET + CDK4/ 6i/ET alone)	Prior radiotherapy (Neoadjuvant; Adjuvant) (n %) (ET + CDK4/6i/ET alone)	Initial adjuvant endocrine therapy (Aromatase inhibitors; tamoxifen; toremifene or other(s)) (n) (ET + CDK4/6i/ET alone)
Johnston et al./ monarchE	51 (23–89)/51 (22–86)	2787 (99.3)/ 2014 (99.5)	1221 (43.5)/1232 (43.5); 1587 (56.5)/1597 (56.5)	209 (7.4)/215 (7.6); 1373 (48.9)/1395 (49.3); 1090 (38.8)/1066 (37.7)	71 (2.5)/82 (2.9); 2620 (93.3)/2620 (92.9)	1920 (69.1)/1891 (67.5); 857 (30.7)/890 (32.1); 6 (0.2)/11 (0.4)
Mayer et al., Gnant et al./ PALLAS trial	52.0 (25–90)/52.0 (22–85)	2867 (99.4)/ 2850 (99.3)	1303 (45.2)/1323 (46.0); 1562 (54.2)/1534 (53.3)	300 (10.4)/313 (10.9); 1622 (56.3)/1650 (57.6); 836 (29.0)/767 (26.7)	N/A; 2558 (88.7)/2560 (89.0)	1955 (67.8)/1917 (66.6); 922 (32.0)/950 (33.0); N/A
Loibl et al./ PENELOPE-B trial	49.0 (22.0–76.0)/ 48.0 (19.0–79.0)	631 (100)/ 619 (100)	300 (47.5)/316 (51.1); 331 (52.5)/303 (48.9)	31 (5.0)/36 (5.9); 355 (57.0)/330 (54.0); 237 (38.0)/245 (40.1)	N/A	317 (50.2)/311 (50.2); 314 (49.8)/300 (49.8); 108 (17.1)/113 (18.3)
Slamon et al./ NATALEE trial	52.0 (24.0–90.0)/ 52.0 (24.0–89.0)	2530 (96)/ 2453 (96)	1115 (43.7)/1123(44.0); 1423 (55.8)/1420 (55.6)	210 (8.6)/240 (9.4); 1450 (57.2)/1451 (56.9); 521 (20.4)/549 (21.5)	1085 (42.6)/1095 (42.9); 1223 (48.0)/ 1220 (47.8)	1601 (62.8)/1592 (62.4); N/A; 4 (0.2)/13 (0.5)

ET: endocrine therapy, CDK4/6i: CDK4/6 inhibitor, iDFS: invasive disease-free survival, DRFS: distant relapse-free survival, N/A: not available, SAE: serious adverse events, SD: standard deviation, IQR = interquartile range.

Qualität der Studien:

According to the Cochrane risk of bias tool, in general, the clinical trials included in the meta-analysis were observed to be of high quality. Three of the included studies, PALLAS, monarchE, and NATALEE were deemed to have the risk of bias in some concerns. This was primarily because these studies had an open-label design, which means that the participants and investigators were aware of the treatment assignment. This lack of blinding could potentially influence the outcome assessment and introduce bias into the results. However, without further information or clarification, it is uncertain how much this potential bias may have affected the study out-comes. The other trial, PENELOPE-B, was evaluated and determined to have a low risk of bias.

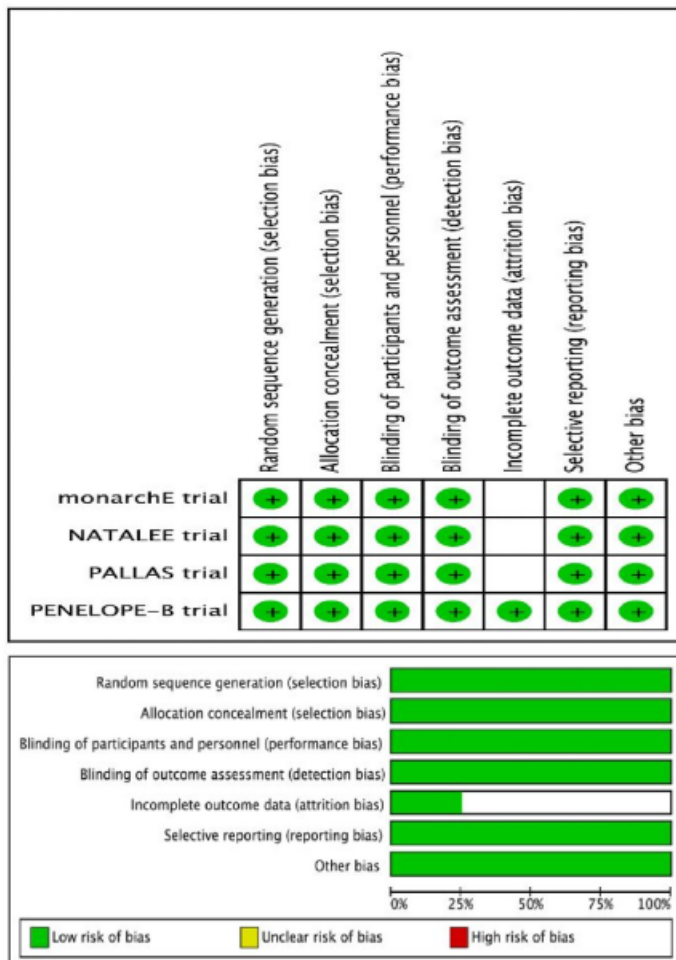


Fig. 2. The summary and methodological quality assessment of the included clinical trials.

Studienergebnisse:

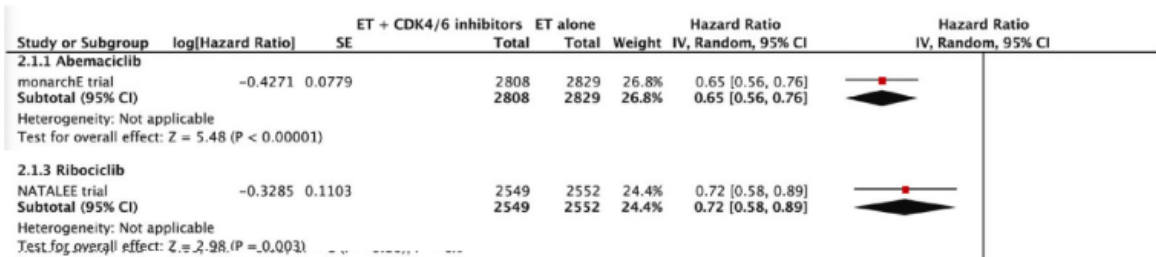
Hinweise: Lediglich Abemaciclib und Ribociclib sind zugelassen im AWG, weshalb im Folgenden lediglich diese Ergebnisse dargestellt werden.

iDSF:

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	ET + CDK4/6 inhibitors		ET alone		Hazard Ratio		Hazard Ratio	
			Total	Weight	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI		
1.1.1 Abemaciclib										
monarchE trial	-0.4096	0.069	2808	27.9%	2829	27.9%	0.66 [0.58, 0.76]			
Subtotal (95% CI)			2808	27.9%	2829	27.9%	0.66 [0.58, 0.76]			
Heterogeneity: Not applicable										
Test for overall effect: Z = 5.94 (P < 0.00001)										
1.1.3 Ribociclib										
NATALEE trial	-0.2877	0.0971	2549	24.4%	2552	24.4%	0.75 [0.62, 0.91]			
Subtotal (95% CI)			2549	24.4%	2552	24.4%	0.75 [0.62, 0.91]			
Heterogeneity: Not applicable										
Test for overall effect: Z = 2.96 (P = 0.003)										

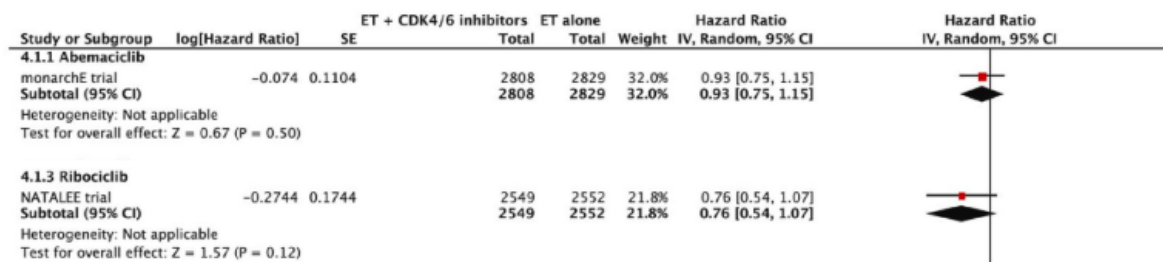
The forest plot of the impact of CDK4/6 inhibitors with endocrine therapy compared to endocrine therapy alone on invasive disease-free survival. CI = confidence interval.

DRFS:



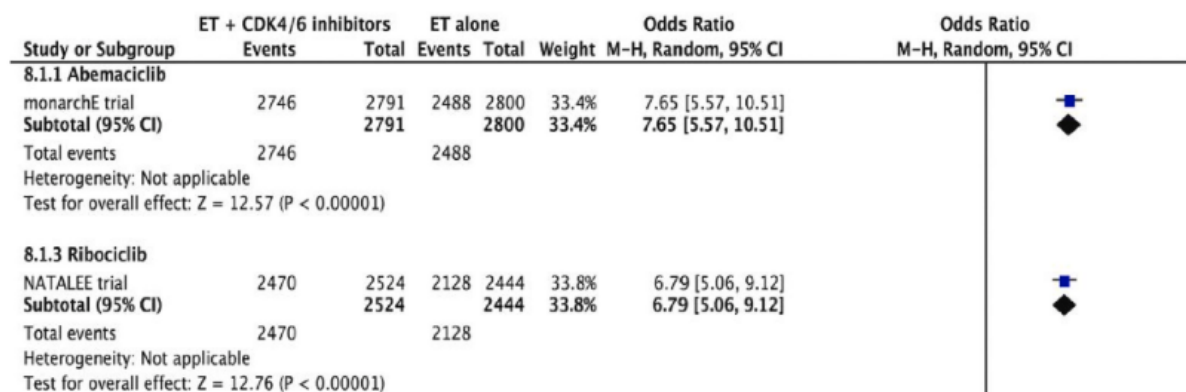
The forest plot of the impact of CDK4/6 inhibitors with endocrine therapy compared to endocrine therapy alone on distant relapse-free survival. CI = confidence interval.

OS:

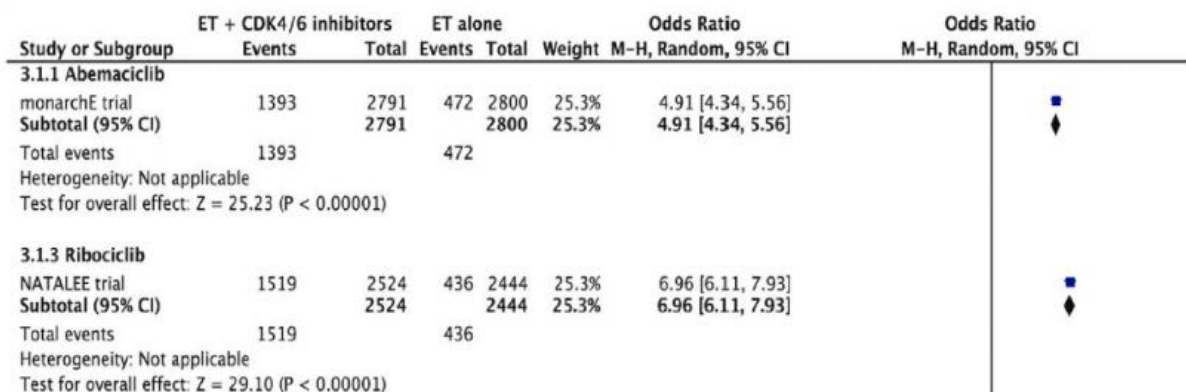


The forest plot of the impact of CDK4/6 inhibitors with endocrine therapy compared to endocrine therapy alone on overall survival. CI = confidence interval.

A



B



The forest plot of the impact of CDK4/6 inhibitors with endocrine therapy compared to endocrine therapy alone on adverse event for all grade (A) and grade 3-4-5 (B). CI = confidence interval.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, current findings revealed that the application of CDK 4/6 inhibitors in combination with ET in the adjuvant treatment of HR + HER2-resected early stage breast cancer patients provided a significant improvement in iDFS, while specifically abemaciclib and ribociclib also provided a significant increase in dRFS. The use of CDK4/6i with ET was associated with an increased risk of adverse events, particularly anemia and neutropenia, compared with ET alone. These results are consistent with previous meta-analysis results and strongly support the role of CDK 4/6 inhibitors in adjuvant therapy. In the future, the results of studies investigating molecular profile-based approaches as well as clinicopathological factors will better illuminate our path in this field.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- o Zhang Z. et al. 2024 [15]
- o Moraes et al. 2024 [13]
- o Ergun et al. 2023 [4]
- o Luo et al. 2024 [12]
- o Liu et al. 2025 [11]
- o Danbala et al. 2025 [2]

Giffoni de Mello Morais Mata, D et al., 2024 [6].

The Omission of Anthracycline Chemotherapy in Women with Early HER2-Negative Breast Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

We reviewed the existing literature comparing the combination of docetaxel and cyclophosphamide (TC) and anthracycline-taxane-containing chemotherapy regimens in patients with stages I–III HER2-negative breast cancer to investigate and compare their impact on DFS, OS and cardiotoxicity.

Methodik

Population:

- adult patients with histologically confirmed HER2-negative, stages I–III breast cancer.

Intervention:

- combination of docetaxel and cyclophosphamide (TC)

Komparator:

- anthracycline-taxane-based chemotherapy

Endpunkte:

- DFS is defined as the time from randomization to the development of breast cancer recurrence or death

- OS was defined as the time from randomization until death from any cause
- Cardiotoxicity was defined as participants who developed signs and symptoms of heart failure (HF) or left ventricular systolic dysfunction (LVSD) in the context of recent or remote chemotherapy administration. Only grade 3 or above cardiotoxic adverse events were extracted, as measured by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 standardized grading system

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched Ovid Medline (1946–2024), EMBASE (1974–2024) and Evidence-Based Medicine Reviews: Cochrane Central Register of Controlled Trials (1991–2024) and ClinicalTrials.gov for RCTs.
- We searched trial websites and databases, such as ClinicalTrials.gov, the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform, as well as International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) for additional publication information.
- The literature search included trials published until 11 March 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB 2.0 tool for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs were included in the qualitative analysis and 7 RCTs in the quantitative (meta) analysis

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Summary of key clinical trials, systematic reviews and meta-analyses that investigated the role of TC versus anthracycline-taxane in HER2-negative breast cancer.

Randomized Controlled Trial	Eligibility Criteria	Study Population	Median Follow up	DFS (95% CI)	OS (95% CI)
Geyer Jr. et al., 2024 [55]/J. Blum et al., 2017 [46] Analysis of 3 RCTs* (n = 4242) - TC (6 cycles): docetaxel 75 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² , q3 weeks - TaxAC: doxorubicin 50 mg/m ² , cyclophosphamide 500 mg/m ² , q2–3 weeks, for four cycles, followed by paclitaxel (80 mg/m ² weekly (×12) or 175 mg/m ² q2 weeks for four cycles	• If pN+: pT_{any} • If pN₀: > pT₂ or TNBC. • If pT_{1c} pN₀ and ER+: grade 3 or high-risk score on Oncotype DX	ER+: 69% ER/PR–: 31% LN 0: 41% LN+ _{1–3} : 44% LN+ _{≥4} : 16%	3.3 years and 6.9 years (updated analysis)	5-year DFS TC: 85.1% TaxAC: 86.7% HR 1.14 (0.99–1.32), p = 0.08	5-year OS TC: 234 deaths TaxAC: 221 deaths HR 1.05 (0.87–1.26), p = 0.64
De Gregorio et al., 2022 [54] (n = 3643) - TC (6 cycles): docetaxel 75 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² q3 weeks - FEC-D: 5-fluorouracil 500 mg/m ² , epirubicin 100 mg/m ² , cyclophosphamide 500 mg/m ² , q3 weeks for three cycles, followed by docetaxel 100 mg/m ² q3 weeks for three cycles	Stages I–III high risk (pN+) or if pN ₀ : ≥ pT ₂ , grade 3, age ≤ 35 years, ER– PLAN B trial: All patients were offered OncotypeDX	ER+: 76.4% Luminal A: 53.4% Luminal B: 23% TNBC: 23.6%	5 years	5-year DFS rate: TC: 89.3% FEC-D: 90% TC vs. FEC-D: HR 1.05 (0.89–1.23), p = 0.565	5-year OS rate: TC: 94.9% FEC-D: 95% TC vs. FEC-D: HR 1.0 (0.79–1.25), p = 0.997
Yu et al., 2021 [33] (n = 1571) - TC (6 cycles): docetaxel 75 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² q3 weeks - FEC-D: fluorouracil 500 mg/m ² , epirubicin 100 mg/m ² and cyclophosphamide 500 mg/m ² , q3 weeks for three cycles, followed by docetaxel 100 mg/m ² every 3 weeks, for three cycles - EC-P: epirubicin 90 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² , q3 weeks for 3 cycles, followed by weekly (×12) paclitaxel 80 mg/m ²	pT _{1–4} , pN+ or pT _{2–3} , pN ₀ but high-risk (grade 2–3, age ≤ 35 years, or ER–)	Luminal A: TC: 22.9% CEF-T: 19.1% EC-P: 22.3% Luminal B: TC: 69.5% CEF-T: 73.4% EC-P: 69.9%	5.5 years	5-year DFS rate: TC: 85.0% CEF-T: 85.1% EC-P: 85.9 TC vs. EC-P: HR 1.05 (0.79–1.39), p = 0.771	5-year OS rate: TC: 96.5% CEF-T: 94.9% EC-P: 95.4% TC vs. EC-P: HR 0.96 (0.58–1.59), p = 0.893
H. Ishiguro et al., 2020 [53] (n = 195) - TC (6 cycles): docetaxel 75 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² - FEC-TC: 5-fluorouracil (500 mg/m ²), epirubicin (100 mg/m ²), cyclophosphamide (500 mg/m ²), q3 weeks for three cycles, followed by TC q3 weeks, for three cycles	Stages I–III (except pT _{1a} or pT _{1b})	ER+: 100% LN–: 49.2% LN+: 50.8%	5.8 years	No differences in IDFS (p = 0.854) between the treatment groups	No differences in OS (p = 0.911) between the treatment groups

Randomized Controlled Trial	Eligibility Criteria	Study Population	Median Follow up	DFS (95% CI)	OS (95% CI)
U. Nitz et al., 2019 [52] (n = 3198) · TC (6 cycles): docetaxel 75 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² , q3 weeks · EC-T: Epirubicin 90 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² q3 weeks, for four cycles, followed by docetaxel 100 mg/m ² , q3 weeks for four cycles	ER+: pT _{1-4c} , any pN+ or • If pN ₀ : grade II-III, TNBC or age < 35	ER+: 81.8% ER-: 18.2% pN ₀ : 58.8% pN ₁ : 34% pN ₂₋₃ : 7.2%	5 years	5-year DFS TC: 89.6% EC-T: 89.8% HR 1.00 (0.77-1.3)	5-year OS TC: 94.7% EC-T: 94.5% HR 0.94 (0.65-1.34)
D. Mavroudis et al., 2016 [51] (n = 650) · FEC-D: 5-fluorouracil 500 mg/m ² , epirubicin 75 mg/m ² , cyclophosphamide 500 mg/m ² , q2 weeks for four cycles, followed by docetaxel 75 mg/m ² , q2 weeks for four cycles · TC (6 cycles): docetaxel 75 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² , q3 weeks	pT _{1-4c} , any pN+	ER+: 88% ER-: 11.4% Unknown: 0.6% LN ₀₋₁ : 63.7% LN ₂₋₄ : 33.7%	3.8 years	Median not reached HR 1.15 (0.71-1.84), p = 0.568 3-year DFS rate: FEC-D: 89.5% TC: 91.1%	Median not reached HR 1.16 (0.49-2.72), p = 0.738

RCT: randomized controlled trial; ER: endocrine receptor; TNBC: triple-negative breast cancer; LN: lymph node; * USOR 06090; NSABP B-46-1/07132; NSABP B-49.

Qualität der Studien:

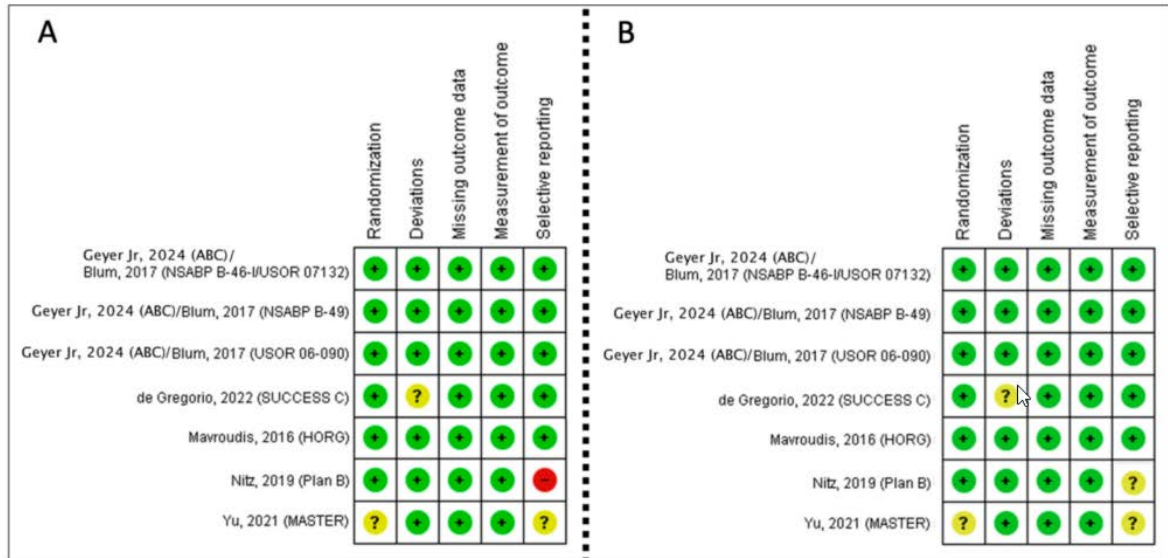


Figure 2. (A) Risk of bias summary by domain for disease-free survival. (B) Risk of bias summary by domain for overall survival [33,46,51,52,54,55] (color should be used in print version of these figures).

- o Funnel plots were not generated to assess for reporting bias as there were fewer than 10 studies.

Studienergebnisse:

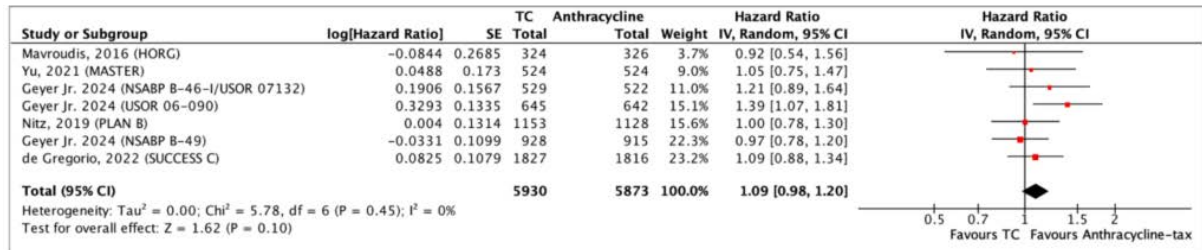
Summary of findings. GRADE Evidence Profile:

Table A1. Summary of findings. GRADE Evidence Profile.

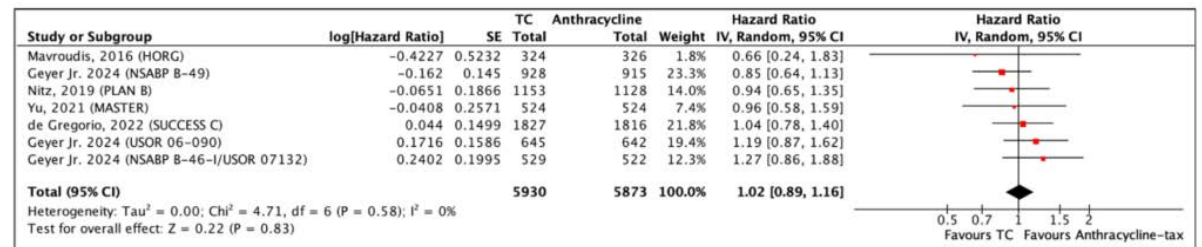
No of Studies	Study Design	Certainty Assessment					No of Patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	TC	Anthracycline-Taxane	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Disease-free survival (DFS) (follow-up: median 60 months)												
7	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^a	None	785/5930 (13.2%)	725/5873 (12.3%)	HR 1.09 (0.98 to 1.20)	10 more per 1000 (from 2 fewer to 23 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
Overall survival (OS) (follow-up: median 60 months)												
7	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	411/5930 (6.9%)	400/5873 (6.8%)	HR 1.02 (0.89 to 1.16)	1 more per 1000 (from 7 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
Cardiotoxicity												
5	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	3/4115 (0.1%)	10/4601 (0.2%)	RR 0.54 (0.16 to 1.76)	1 fewer per 1000 (from 2 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; Explanation: ^a: The 95% CI crosses decision-making thresholds by including the possibility of no meaningful benefit and a meaningful benefit in DFS.

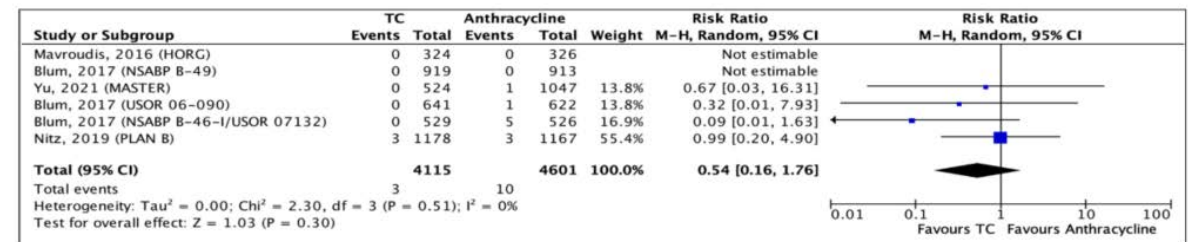
DFS:



OS:



Cardiotoxicity:



Subgruppen:

DFS

ER Status

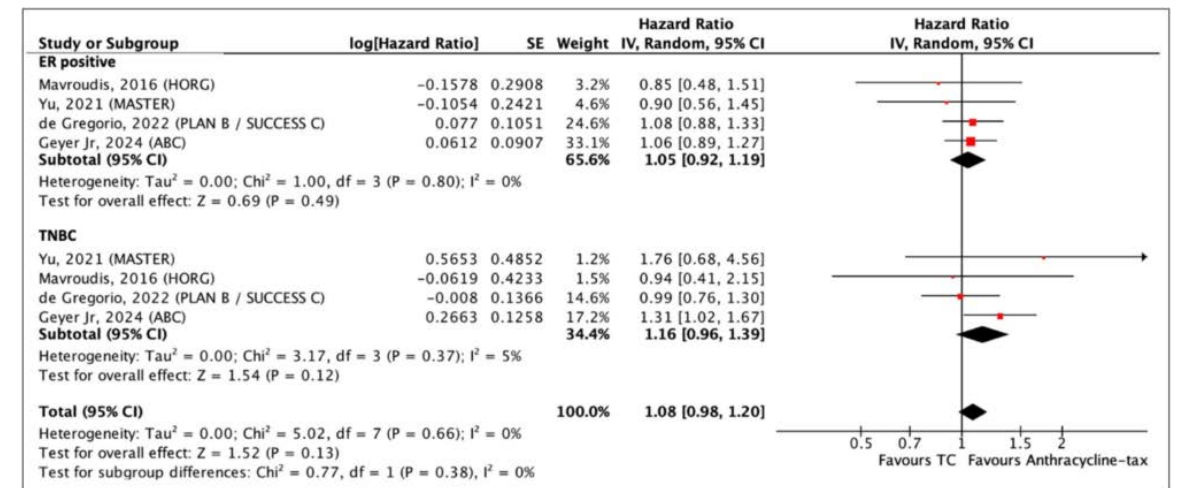


Figure 6. Forest plot of DFS comparing TC and anthracycline-taxane chemotherapy in a subgroup analysis of ER status [33,46,51,54].

Lymph-Node status

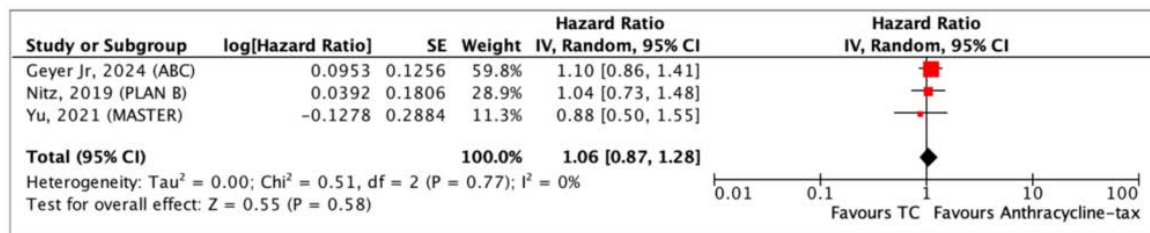


Figure A4. Forest plot of DFS comparing TC and anthracycline-taxane chemotherapy in a subgroup analysis of lymph node-negative [33,52,55].

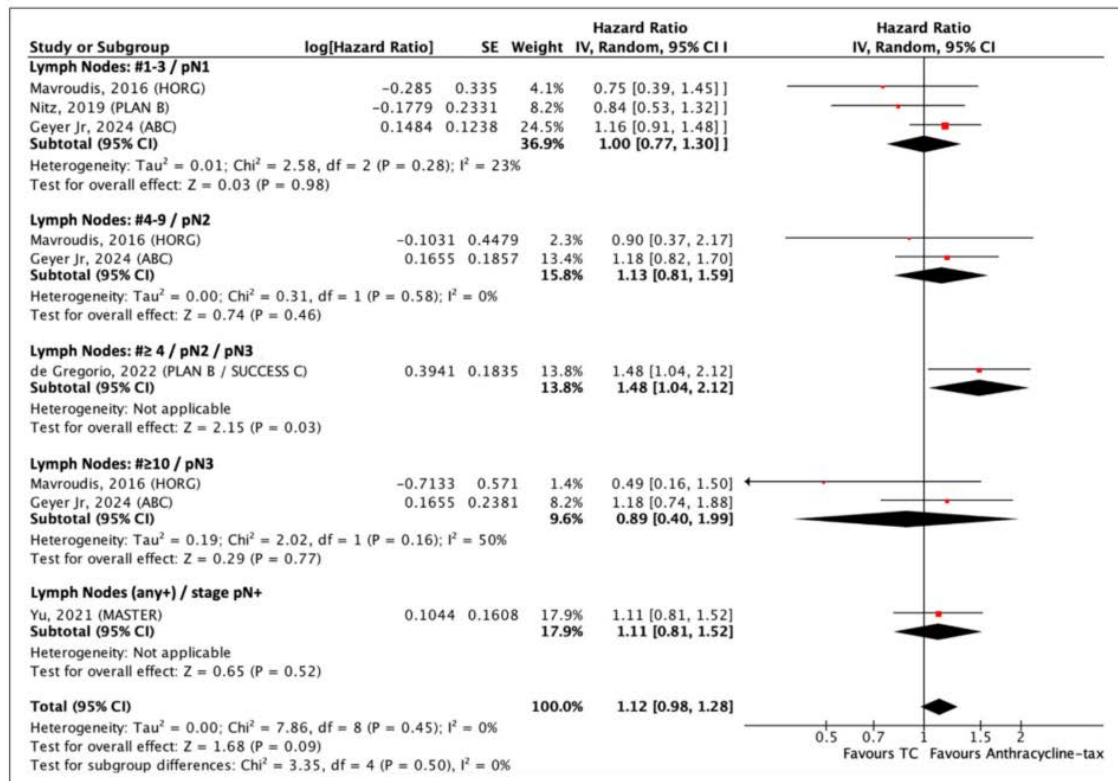


Figure 7. Forest plot of DFS comparing TC and anthracycline-taxane chemotherapy in a subgroup analysis of lymph node-positive [33,51,52,54,55].

OS

Lymph-Node status

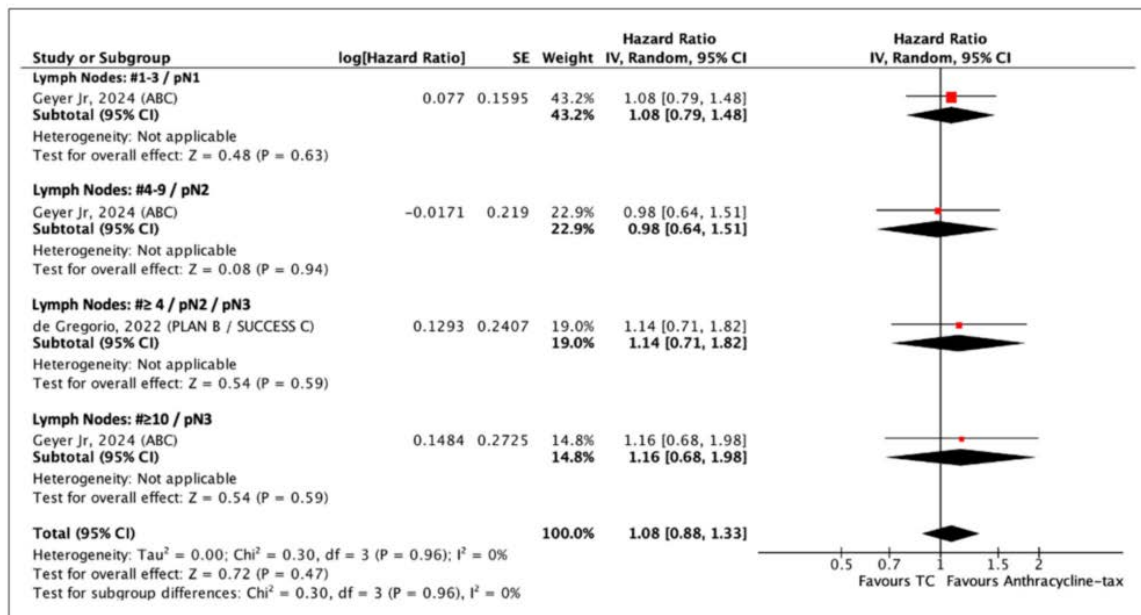


Figure A5. Forest plot of OS comparing TC and anthracycline-taxane chemotherapy in a subgroup analysis of lymph node-positive [54,55].

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review indicates that TC is a reasonable alternative to anthracycline-taxane chemotherapy for stages I–III, high-risk, HER2-negative breast cancer, with no meaningful difference in DFS or OS. However, in women with four or more positive lymph nodes (pN2/pN3), anthracycline-taxane was associated with a substantial reduction in relapse events compared with TC. Further studies of breast cancer patients treated with chemotherapy after having undergone a gene signature diagnostic assay are needed to better determine the lenses of genomic expressions, of which breast cancer populations would benefit the most from de-escalating anthracycline chemotherapy

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2025 [9 ,10].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms,
Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 5.0

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt - **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - **teilweise unklar (siehe Ausführungen unter Recherche)**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt - **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert - **trifft teilweise zu**;

Recherche/Suchzeitraum:

systematische Evidenzbasierung nicht vollständig gewährleistet, da:

- Eine Recherche erfolgte nach systematischen Reviews und Meta-Analysen in der Datenbank MEDLINE (PubMed) am 24.06.2022 zum Thema Brustkrebs (n=2.735). Der Recherchezeitraum (01/2016 – 06/2022) knüpft an die letzten Recherchen der vorangegangenen S3-Leitlinienaktualisierung an. Am **02.01.2023** erfolgte eine Update-Recherche mit denselben Suchbegriffen in PubMed und am **13.01.2023** in der Cochrane Database of Systematic Reviews.
- Anscheinend erfolgte eine zusätzliche Recherche, auch nach Primärstudien zu einem späteren Zeitpunkt zu einzelnen Fragestellungen. Diese waren jedoch nicht umfassend und Gründe dafür werden nicht weiter beschrieben. Darüber hinaus wurde auch aktuellere Evidenz durch Expertenbeiträge zu einem späteren Zeitpunkt zugelassen. Eine Begründung für das abweichende Vorgehen bei einigen Fragestellungen lässt sich nicht identifizieren.
- Nutzenbewertungen des G-BA/IQWiG als Evidenzquelle. Die verwendeten Verfahren sind in Evidenzberichten des OL-Office dokumentiert und mit GRADE aufgearbeitet. Eine Angabe zum Suchzeitraum findet sich nicht. (Aktualisierungs)-Recherchen nach weiteren Studiendaten zu den definierten PICO-Fragestellungen wurden nicht durchgeführt, d.h. Evidenz, die nach dem AMNOG-Verfahren generiert wurde, ist nicht berücksichtigt.
- Im Rahmen der Leitlinienüberarbeitung wurde keine systematische Recherche internationaler Leitlinien durchgeführt. Stattdessen flossen zunächst jene Leitlinien in die Bewertung ein, die entweder im Rahmen der allgemeinen Updatesuche identifiziert oder von teilnehmenden Experten eingereicht wurden.
- Die Einbindung von Querschnittsleitlinien in die S3-Leitlinie Mammakarzinom wurde im Rahmen des 6. Steuergruppentreffens am 26.09.2024 diskutiert und konsentiert. Insgesamt wurden zehn S3-Leitlinien der AWMF bzw. des Onkologischen

Leitlinienprogramms als Querschnittsleitlinien zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Mammakarzinom herangezogen.

LoE

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Für die AMNOG Bewertung wird noch folgende Ergänzung des GRADE-Schema vorgenommen:

⊖⊖⊖⊖ ¹⁾	Ungeeignete Daten	Die vorliegenden Daten sind für eine Bewertung der Evidenz nicht geeignet.
--------------------	-------------------	--

1) Eigene Ergänzung zum GRADE-Schema

GoR

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Bezeichnung	Erläuterung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Konsensusstärke

Bezeichnung	Erläuterung
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

•

Sonstige methodische Hinweise

- Einige Empfehlungen beruhen lediglich auf Nutzenbewertungen des IQWiG und den dazugehörigen GBA-Beschlüssen. Es finden sich Hinweise, dass Reviews ausgeschlossen wurden, wenn die Fragestellung besser durch Nutzenbewertung GBA/IQWiG abgebildet wurden. Das genaue Vorgehen bleibt unklar.
- Keine Info zu regelmäßiger Überprüfung. Aktualisierungen bei dringendem Änderungsbedarf sind eingeplant. Gültigkeit der Leitlinie 5 Jahre.
- Zur Leitlinie gehören weitere Dokumente wie Evidenztabellen und Evidenzberichte zu Abemaciclib und Ribociclib. Weitere ergänzende Dokumente sollen folgen.

Empfehlungen

4.8 Systemische Therapie frühes Mammakarzinom

4.8.2 Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom (HR+)

Indikationen für eine endokrine Therapie

4.140	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten.	
Evidenzlevel 1	[261] , [1002] , [1003] , [1004]	
	Starker Konsens	

4.141	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.	
Evidenzlevel 1	[1005] , [1002] , [1003] , [261] , [1004]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen führte bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zu einer Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit von bis zu 50% und einer Senkung der Mortalität von bis zu einem Drittel [655], [1006]. Die relativen Effekte scheinen in allen Gruppen ausgeprägt zu sein. Die Aromatasehemmertherapie für 5 Jahre oder in der Sequenz mit Tamoxifen ist der alleinigen 5-jährigen Tamoxifen-Therapie bei Frauen mit postmenopausalem Mammakarzinom mit einer Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit um zusätzliche 30% und der Sterblichkeit um ca. 20% überlegen [1007], so dass eine Aromatasehemmer-haltige Therapie bei den meisten postmenopausalen Patientinnen durchgeführt werden soll.

Das Problem der späten Metastasierung beim HR+ Mammakarzinom, bis zu 20 Jahre und später nach der Primärdiagnose, ist klinisch höchst relevant [1008], die 10-jährige Tamoxifen-Therapie ist der 5-jährigen Therapie bzgl. der Rezidivwahrscheinlichkeit und der Sterblichkeit (Senkung um ca. 20%) überlegen [1009], wobei sich die Effekte vor allem nach dem Jahr 10 der Therapie manifestieren. Aktuell wird diese v.a. bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Risikoprofil empfohlen. Als weitere Option in der postmenopausalen Situation besteht die Möglichkeit, nach 5-jähriger Tamoxifen-Therapie (beispielsweise begonnen in der Prä/Peri-Menopause) einen Aromatasehemmer für weitere bis zu 5 Jahre zu geben. Diese Strategie war in der MA-17 und anderen kleineren Studien mit einer Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit um zirka ein Drittel assoziiert [1010].

Nach einer 5-jährigen Aromatasehemmertherapie nach Primärdiagnose, ist die Wirksamkeit der erweiterten endokrinen Therapie mit einem Aromatasehemmer für zusätzliche bis zu 5 Jahre geringer ausgeprägt. Die meisten Studien zeigen eine Rezidivrisiko-Reduktion von 10-30%, ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Eine 10-jährige

Aromatasehemmer-haltige Therapie ist ebenfalls nicht mit einem Überlebensvorteil gegenüber der 7 bis 8-jährigen Therapie assoziiert [1011], [1012]. Somit sollte die erweiterte endokrine Therapie über 7-8 Jahre bei postmenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko durchgeführt werden.

4.142	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovariectomie für prämenopausale Frauen mit einem Östrogenrezeptor-positiven-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.	
Evidenzlevel 1	[1013]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei prämenopausalen Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko sollte Tamoxifen für 5 Jahre weiterhin als Standard empfohlen werden. Bei Patientinnen mit einer Kontraindikation gegenüber Tamoxifen kann die alleinige ovarielle Suppression erwogen werden [1014]. Bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko (v.a. bei denjenigen, die nach einer (neo)adjuvanten Chemotherapie trotzdem noch einen prämenopausalen Status aufweisen bzw. denjenigen mit Lymphknotenbefall, Tumorgroße > 2 cm, G3 oder anderweitig tumorbiologisch erhöhtem Rezidivrisiko, Alter < 35 Jahre) soll die ovarielle Suppression für 2-5 Jahre eingesetzt werden. Diese kann mit Tamoxifen oder mit einem Aromatasehemmer (in diesem Fall durchgehend für die gesamte Behandlungsdauer) kombiniert werden. In der 12-Jahres Analyse der SOFT/TEXT Studie scheint die Kombination mit dem Aromatasehemmer einen stärkeren Effekt auf die Senkung des Fernmetastasenrisikos (4-7% je nach Studie) bei jedoch im Vergleich zu der Kombination mit Tamoxifen schlechterer Verträglichkeit zu haben. Bis dato gibt es keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Mortalität in der Metaanalyse der 8-Jahres-Daten [1015] (absoluter Unterschied in der Hochrisiko (Chemotherapie)-Kohorte von ca. 3% nach 12 Jahren in der SOFT/TEXT Analyse) [1016]. Bei Hochrisiko-Patientinnen mit Chemotherapie-induzierter Amenorrhoe erscheint die Überwachung des Hormonstatus sinnvoll, um im Fall der biochemisch nachweisbaren prämenopausalen Hormonwerte eine ovarielle Suppression auch noch bis zu 2 Jahre nach dem Beginn der endokrinen Therapie zu indizieren [1017].

Falls eine ovarielle Suppression durchgeführt wird, soll die Knochendichte regelmäßig überwacht werden bzw. sollte der Einsatz der Bisphosphonate (z.B. Zoledronsäure 4 mg halbjährlich) erwogen werden [1018].

4.143	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.	
Evidenzlevel 2	[1019]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Gerade bei längerer endokriner Therapie ist die Compliance eine der größten klinischen Herausforderungen, weil bis zu 40% der Patientinnen die Behandlung aufgrund der Toxizität früher abbrechen [1020]. Diese Non-Adhärenz ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [1021]. Es ist wichtig, die Patientinnen von der Notwendigkeit der Therapie zu überzeugen, durch sorgfältige Anamnese das Bewusstsein für Nebenwirkungen und für therapieunabhängig auftretende Beschwerden zu schärfen und diese adäquat zu behandeln.

Eine besondere, relativ seltene Subgruppe (2-3% von allen Mammakarzinomen) sind die Fälle mit schwacher ER-Expression (1-10%). Diese verhalten sich ähnlich wie triple-negative Mammakarzinome, weisen häufig eine aggressive Biologie auf [1022], [1023] und retrospektive Analysen weisen eine sehr begrenzte Effektivität der endokrinen Therapie nach [1024], [1025]. Demgegenüber weisen die Ergebnisse der Meta-Analyse der adjuvanten Tamoxifen Studien [1002] auf die Effektivität der Therapie ab einem ER Wert ≥ 10 fmol/mg (in der ELISA Bestimmung) hin, der wiederum am ehesten mit dem Cut-Off von $>1\%$ in den meisten Studien korreliert [1026]. An dieser Stelle sollte jedoch auf die relativ hohe Interobserver Diskordanz innerhalb dieser Gruppe hingewiesen werden [1027], so dass eine Qualitätskontrolle, auch durch die ASCO/CAP Leitlinie, streng empfohlen wird [563]. Die endokrine Therapie sollte individuell (auch angesichts der Nebenwirkungen) abgewogen werden, vor allem vor dem Hintergrund der aktuellen Register-Daten aus den USA, die trotz niedrigem ER auf einen Überlebensvorteil nach der endokrinen Therapie in dieser Kohorte hinweisen [1028].

[...]

4.146	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Eine adjuvante endokrine Therapie sollte bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhten Rezidivrisiko eine ovarielle Suppression (2-5 Jahre in Kombination mit Tamoxifen oder 5 Jahre in Kombination mit einem Aromataseinhibitor) beinhalten.	
Evidenzlevel 1	[1031]	
	Starker Konsens	

4.147	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko ist der Einsatz der Aromatasehemmer vs. Tamoxifen in Kombination mit der ovariellen Suppression mit einem geringeren Rezidivrisiko, jedoch noch ohne nachweisbaren Effekt auf das Gesamtüberleben assoziiert.	
	Konsens	

4.148	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
ST	Bei postmenopausalen Patientinnen soll die Aromatasehemmer-haltigen endokrinen Therapie mindestens 5 Jahre und bei Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko bis zu 7-8 Jahre betragen. Eine über diesen Zeitraum hinausgehende endokrine Therapie ist lediglich mit einem geringeren Risiko für das Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms assoziiert.	
Evidenzlevel 2	[1032]	
	Starker Konsens	

4.149	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit HR+/HER2-Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko (bei N2-3 oder N1 mit G3 oder Tumorgröße ≥ 5 cm) sollte Abemaciclib für 2 Jahre in Kombination mit der endokrinen Standard-Therapie oder Ribociclib (bei N+, oder N0 T3/T4, oder N0 T2 G3 oder N0 T2 G2 und (Ki-67 ≥ 20 % oder high-risk Genexpression)) für 3 Jahre in Kombination mit einem Aromatasehemmer (+ OFS bei prämenopausalen Patientinnen) durchgeführt werden. Beide Medikamente führen zur Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕: siehe Evidenzbericht zu Abemaciclib und den Evidenzbericht zu Ribociclib oder das zusammenfassende Evidenzkurzprofil zu Abemaciclib und Ribociclib [1033]	
	Konsens	

Hintergrund

Bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko (N1-Situation mit einem G3-Tumor oder T3-Tumor bzw. N2-3 Stadium) sollte eine adjuvante endokrine Therapie in Kombination mit 2 Jahren Abemaciclib erhalten. Im Rahmen der MonarchE Studie konnte nach einer 54-monatigen medianen Nachbeobachtungszeit eine signifikante Senkung der invasiven Rezidivwahrscheinlichkeit (bzw. der Fernmetastasierungsrate) um ein Drittel erreicht werden (absoluter Unterschied in der 5 Jahres Rate von zirka 8-7%). Die Unterschiede im Gesamtüberleben sind bis dato nicht signifikant [540]. Ähnliche Effektivität wurde auch für die Kombination aus einem Aromatasehemmer (+ GnRH Analoga bei prämenopausalen Patientinnen) und 3-jähriger Ribociclib Therapie (vs. AI +/- GnRH allein) in der NATALEE Studie nach 33,3-monatiger Nachbeobachtungszeit gezeigt (Hazard ratio für krankheitsfreies bzw. fernmetastasenfreies Überleben von 0,749, 95% Konfidenzintervall (KI) 0,628-0,892; P = 0,0012, Gesamtüberleben-Unterschied aktuell noch nicht signifikant). Die Studienpopulation umfasste alle nodal-positiven oder Stadium IIb Patientinnen und eine kleinere Subgruppe derjenigen mit Stadium IIa, N0 mit zusätzlichen Risikofaktoren (Ki67>20%, G3 oder hohes genomisches Risiko) [1034], [539]

4.150	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem und HER2/neu negativem Mammacarcinom mit hohem Rückfallrisiko (z.B. N2-3 oder CPS Score ≥ 3 nach neoadjuvanter Chemotherapie) und einer Keimbahn BRCA1/2 Mutation sollte Olaparib für 1 Jahr in Kombination mit der endokrinen Standard-Therapie durchgeführt werden.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊕: siehe Evidenzbericht oder das zusammenfassende Evidenzkurzprofil zu Olaparib [1033]	
	Konsens	

Hintergrund

Bei Patientinnen mit HR+/HER2- Mammakarzinom (N2-3 Situation oder s.g. CPS Score>3 nach der neoadjuvanten Chemotherapie) und erhöhtem Rezidivrisiko sowie Nachweis einer Keimbahnmutation in den BRCA1/2 Genen sollte die endokrine Therapie um Olaparib für 1 Jahr ergänzt werden. Im Rahmen der OlympiA Studie (die jedoch nur ca. 20% der Patientinnen mit HR+/HER2- Mammakarzinom inkludiert hatte) konnte nach 4-jähriger medianer Nachbeobachtungszeit die Rezidiv- bzw. Fernmetastasierungswahrscheinlichkeit um ca. 40% gesenkt. In der Gesamtstudie war auch das Gesamtüberleben signifikant besser als in der Placebogruppe, wobei sich hier aufgrund der relativ kleinen Größe der HR+/HER2-Subgruppe, keine abschließende Aussage ableiten lässt [177].

Aktuell kann keine Empfehlung zum Stellenwert einer Olaparib- vs. einer Abemaciclib-Therapie bei Patientinnen mit einem in der Keimbahn BRCA1/2-mutierten HR+/HER2-Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko gemacht werden. Eine kleine explorative Subgruppenanalyse aus der MonarchE Studie zeigt einen adjuvanten Effekt von Abemaciclib, auch bei Patientinnen mit einer BRCA1/2 Mutation [1035]

4.8.5 Knochengerichtete Therapie

Therapie und Prävention des Krebstherapie-induzierten Knochenverlusts (Cancer treatment induced bone loss) Bei malignen Erkrankungen ist das Risiko eines Verlusts der Knochendichte, der Zerstörung der Knochenstruktur und somit einer therapieassoziierten Osteoporose mit einem konsekutiv erhöhten Frakturrisiko signifikant erhöht [1070], [1071]. Neben der häufig festzustellenden Immobilisation und der Veränderung der Lebensweise (z.B. Absetzen einer Östrogentherapie) sind vor allem die medikamentösen Therapien ausschlaggebend für die ossären Veränderungen. Supportive Therapien (z.B. Cortison-Präparate) können ebenso den Knochen schädigen wie zytotoxische oder endokrine Medikamente. Insbesondere die hohen Heilungsraten bei zahlreichen soliden Tumoren und insbesondere dem Mammakarzinom lassen das Problem immer mehr in den Vordergrund treten.

Bei prämenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs führen eine Suppression der ovariellen Funktion (Ovarian Function Suppression, z.B. durch GnRH-Analoga) alleine sowie in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer sowie die Therapie mit Tamoxifen alleine zu einem Verlust der Knochendichte und zu einer erhöhten Inzidenz der Osteoporose gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv [1072], [1073], [1074]. Die Kombination aus ovarieller Suppression verbunden mit einem Aromatasehemmer führt zum stärksten Abfall der Knochendichte [1072].

Bei postmenopausalen Frauen führt eine Therapie mit Aromatasehemmern ebenfalls zu einem Verlust der Knochendichte und einer erhöhten Frakturinzidenz gegenüber denjenigen Frauen, die mit Tamoxifen behandelt werden [1075], [1076], [1077], [1078].

Die Metaanalyse von Tseng et al. 2018 [1079] beschreibt unter Aromataseinhibitoren (AI) eine odds ratio von 1,35 (95 % Konfidenzintervall 1,21-1,51) für alle Frakturen, was einer NNH hinsichtlich Frakturen von 72 entsprach, bzw. im Vergleich zu Tamoxifen mit einem RR von 1,17 (95 % Konfidenzintervall 1,07-1,28) erhöht lag. In einer Metaanalyse von Goldvaser et al. [1080] zeigte sich eine ähnliche Risikosteigerung für Frakturen unter AI von 1,34 (95 % Konfidenzintervall 1,16-1,55). Nach Absetzen wurde kein erhöhtes Risiko mehr beobachtet [1079], wobei in den Analysen der Einsatz von Antiresorptiva nicht berücksichtigt wurde. Die Metaanalyse von Quian [1032] beziffert das relative Risiko für alle F

rakturen bei verlängerter Behandlung auf 1,59. Hier sollte entsprechend der aktuellen DVO S-III Leitlinien (2023) möglichst vor der Einleitung einer Therapie mit Aromatasehemmern eine

Knochendichtemessung durchgeführt werden (<http://www.dv-osteologie.org>) [1081]. Auch Chemotherapien können zu einem relevanten Knochendichteverlust führen [1082], [1083].

[...]

4.171	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Eine Hormontherapie mit Östrogenen soll bei Brustkrebspatientinnen zur Prävention der Krebstherapie-assoziierten Osteoporose nicht eingesetzt werden, insbesondere bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung.	
Evidenzlevel 1	[1085]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Systemisch wirkende Östrogene sind bei Frauen mit und nach Hormonrezeptor positiven Mammakarzinom kontraindiziert, auch wenn ältere reine Beobachtungsstudien einen solchen Zusammenhang nicht eindeutig nachweisen konnten [1086].

4.172	Evidenzbasiertes Statement	 modifiziert 2025
ST	Bei Patientinnen mit endokriner Therapie, die einen therapieassoziierten Knochenmasseverlust hervorruft, sollte eine Therapie mit Denosumab oder Bisphosphonaten zur Risikoreduzierung von Frakturen durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1	[1087], [1088]	
	Konsens	

4.173	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Beendigung der endokrinen Therapie soll auch die Indikation für eine begleitende osteoprotektive Therapie überprüft werden.	
	Starker Konsens	

Referenzen aus Leitlinien

261. NICE, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment, 2009 [addendum 2014]

1002. Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., et.al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet, 2011. 378(9793): p. 771-84., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802721>

1003. Fisher, B., Dignam, J., Wolmark, N., DeCillis, A., Emir, B., Wickerham, D. L., et.al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst, 1997. 89(22): p. 1673-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390536>

1004. Thuerlimann, B, Price, KN, Castiglione, M, Coates, AS, Goldhirsch, A, Gelber, RD, et.al. Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine-responsive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11–93. *The Breast*, 2001. 10: p. 130-138.
1005. Blamey, R. W., Bates, T., Chetty, U., Duffy, S. W., Ellis, I. O., George, D., et.al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer*, 2013. 49(10): p. 2294-302., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523089>
1013. 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)(3): p. 382-392., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35123662/>
1019. Eisen, Andrea, Fletcher, Glenn G, Gandhi, Sonal, Mates, Mihaela, Freedman, Orit C, Dent, Susan F, et.al. Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer. Evidence-based series, 2014. p. 1-21.
1031. Bui, KT, Willson, ML, Goel, S, Beith, J, Goodwin, A, Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer.. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 3 (3)(3): p.CD013538., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141074/>
1032. Qian, X, Li, Z, Ruan, G, Tu, C, Ding, W, Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials.. *Breast Cancer Res Treat*, 2020. 179 (2)(2): p. 275-285., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606823/>
1033. Leitlinienprogramm Onkologie, Evidenzaufbereitung der AMNOG-Daten zu medikamentösen Therapien beim frühen Mammakarzinom. Evidenzbericht zu Version 5 der S3-Leitlinie Mammakarzinom, 2025., <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom>
1085. Col, N. F., Hirota, L. K., Orr, R. K., Erban, J. K., Wong, J. B., Lau, J., Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol*, 2001. 19(8): p. 2357-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304788>
1087. Grant, M., Pfeiler, G., Dubsky, P. C., Hubalek, M., Greil, R., Jakesz, R., et.al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015. 386(9992): p. 433-43., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040499>
1088. Mei, M, Xiang, Z, Yang, J, Xiang, R, Efficacy of zoledronic acid for prevention of bone loss in early-stage breast cancer patients receiving adjuvant therapy: A meta-analysis of 13 randomized controlled trials.. *Curr Probl Cancer*, 2020. 44 (2)(2): p. 100507., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732237/>
- Evidenzberichte sind online verfügbar:

Denduluri N et al., 2021 [3].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Guideline Update.

sowie

Tung et al., 2021 [14], Freedman R.A. et al., 2024 [5] mit clinical insights Caswell-Jin J.L. et al., 2024 [1]

ASCO (American Society of Clinical Oncology)

Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer-Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this work is to update key recommendations of the ASCO guideline adaptation of the Cancer Care Ontario guideline on the selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for early breast cancer and adjuvant targeted therapy for breast cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Für die in Vorgängerversionen der Leitlinie publizierten Empfehlungen konnten keine Empfehlungsstärken, Evidenzgrade oder Evidenz identifiziert werden. Sie sind jedoch in den ursprünglichen Versionen der Leitlinie publiziert.);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic review–based guideline
- Literature searches of selected databases, including The Cochrane Library and Medline (via PubMed) are performed.

LoE/GoR

- GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Sonstige methodische Hinweise

- Das ASCO Guidelines Methodology Manual ist hier zu finden:
<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/guideline-methodology>

Recommendations

TABLE 1. Complete List of Recommendations From 2018 ASCO Guideline Adaptation and From the ASCO 2020 Focused Guideline Update
New Recommendations From 2020 Focused Guideline Update

Recommendation	Evidence Rating
Patients with HER2-positive breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery after standard preoperative chemotherapy and HER2-targeted therapy should be offered 14 cycles of adjuvant T-DM1, unless there is disease recurrence or unmanageable toxicity.	Type: evidence based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Clinicians may offer any of the available and approved formulations of trastuzumab, including trastuzumab, trastuzumab and hyaluronidase-oysk, and available biosimilars.	Type: evidence based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Recommendations Unchanged From 2018 Guideline Adaptation*	
In patients who can tolerate it, use of a regimen containing anthracycline-taxane is considered the optimal strategy for adjuvant chemotherapy, particularly for patients deemed to be at high risk.	
For patients with high-risk disease who will not receive a taxane, an optimal-dose anthracycline three-drug regimen (cumulative dose of doxorubicin ≥ 240 mg/m ² or epirubicin ≥ 600 mg/m ² , but no higher than 720 mg/m ²) that contains cyclophosphamide is recommended. The cumulative dose of doxorubicin in two-drug regimens should not exceed 240 mg/m ² .	
The addition of gemcitabine or capecitabine to an anthracycline-taxane regimen is not recommended for adjuvant chemotherapy.	
In patients age 65 years or older, capecitabine is not recommended as an adjuvant chemotherapy option in lieu of standard regimens, such as doxorubicin-cyclophosphamide or cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide).	
For patients in whom anthracycline-taxane is contraindicated, cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide) is an acceptable chemotherapy alternative to doxorubicin-cyclophosphamide. Of note, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx; Trial Assigning Individualized Options for Treatment) on the basis of convenience and tolerability, despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.	
These adjuvant chemotherapy regimens can be used for patients with early breast cancer:	
Fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide $\times 3 \rightarrow$ docetaxel $\times 3$ (superior to fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide $\times 6$)	
Doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4 \rightarrow$ docetaxel $\times 4$ (superior to doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4$)	
Docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide $\times 6$ (superior to fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide $\times 6$)	
Doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4 \rightarrow$ paclitaxel administered once per week	
Dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide $\rightarrow$ paclitaxel administered once every 2 weeks	
Dose-dense epirubicin 90 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² every 2 weeks four cycles $\rightarrow$ paclitaxel 175 mg/m ² every 2 weeks for four cycles	
Docetaxel-cyclophosphamide $\times 4$ is recommended as an alternative to doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4$ and offers improved disease-free survival and overall survival. Classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil with oral cyclophosphamide for six cycles is another option. As mentioned before, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx) on the basis of its convenience and tolerability, despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.	
Only patients with HER2-positive breast cancer (overexpressed on the basis of immunohistochemistry [3+] or amplified on the basis of in situ hybridization [ratio > 2.0 or average HER2 copy number ≥ 6.0]) should be offered adjuvant trastuzumab.	
Trastuzumab plus chemotherapy is recommended for all patients with HER2-positive, node-positive breast cancer and for patients with HER2-positive, node-negative breast cancer (> 1 cm).	
Trastuzumab therapy can be considered in small, node-negative tumors (≤ 1 cm).	
Trastuzumab can be administered with any acceptable adjuvant chemotherapy regimen.	
The administration of trastuzumab concurrently with the anthracycline component of a chemotherapy regimen is not recommended because of the potential for increased cardiotoxicity.	
Trastuzumab should be preferentially administered concurrently (not sequentially) with a nonanthracycline chemotherapy regimen.	
Less cardiotoxicity is seen with docetaxel-carboplatin-trastuzumab than with doxorubicin-cyclophosphamide $\rightarrow$ docetaxel-trastuzumab, and docetaxel-carboplatin-trastuzumab is recommended for patients at higher risk for cardiotoxicity.	
No phase III evidence exists for the addition of trastuzumab to some chemotherapy regimens, such as docetaxel-cyclophosphamide. However, those regimens might be in use and are reasonable options, particularly for mitigating cardiotoxicity in certain patients.	
Patients should be offered 1 year total of adjuvant trastuzumab, with regular assessments of cardiac function during that period.	
Patients with early-stage, HER2-negative breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery after standard anthracycline and taxane-based preoperative therapy may be offered up to six to eight cycles of adjuvant capecitabine.	
Qualifying Statements. If clinicians decide to use capecitabine, then the Expert Panel preferentially supports the use of adjuvant capecitabine in the hormone receptor–negative, HER2-negative patient subgroup. The capecitabine dose used in the CREATE-X study (1,250 mg/m ² twice daily) is associated with higher toxicity in patients age ≥ 65 years.	
Clinicians may add 1 year of adjuvant pertuzumab to trastuzumab-based combination chemotherapy in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer.	
Qualifying Statements. The Expert Panel preferentially supports pertuzumab in the node-positive, HER2-positive population, in view of the clinically insignificant absolute benefit observed among node-negative patients. After a median follow up of 3.8 years, pertuzumab was found to offer a modest disease-free survival benefit; the first planned interim analysis did not show an overall survival benefit. There are no data to guide the duration of pertuzumab in patients who received neoadjuvant pertuzumab and achieved a pathologic complete response.	
Clinicians may use extended adjuvant therapy with neratinib in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer.	
Neratinib causes substantial diarrhea, and diarrhea prophylaxis must be used.	
Qualifying Statements. The Expert Panel preferentially favors the use of neratinib in hormone receptor–positive and node-positive patients. At 5.2-year follow up, no overall survival benefit has been observed. Patients who began neratinib within 1 year of trastuzumab completion seemed to derive the greatest benefit. There are no data on the added benefit of neratinib in patients who also received pertuzumab in the neoadjuvant or adjuvant setting.	

Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor 1; IV, intravenous; T-DM1, trastuzumab emtansine.

*Evidence and analysis for recommendations unchanged from 2018 are described in Eisen et al,⁸ and later by Denduluri et al,^{1,3} in ASCO's adaptation of the Cancer Care Ontario guideline in 2016 and in the 2018 focused update of that adaptation.

2021 Updated Recommendation

Adjuvant PARP Inhibitors in Patients with High-Risk Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer and Germline <i>BRCA</i> Mutations: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update	
Recommendation	
For patients with early-stage, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative breast cancer with high risk of recurrence and germline <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> pathogenic or likely pathogenic variants, one year of adjuvant olaparib should be offered after completion of (neo)adjuvant chemotherapy and local treatment, including radiation. For those who had surgery first, 1 year of adjuvant olaparib should be offered for patients with triple-negative breast cancer and tumor size > 2 cm or any involved axillary nodes. For those with hormone receptor-positive disease, 1 year of adjuvant olaparib should be offered to those with at least four involved axillary lymph nodes. For patients who had neoadjuvant chemotherapy, 1 year of adjuvant olaparib should be offered to patients with triple-negative breast cancer and any residual cancer; for patients with hormone receptor-positive disease, 1 year of adjuvant olaparib should be offered to patients with residual disease and a clinical stage, pathologic stage, estrogen receptor, and tumor grade (CPS+EG) score ≥ 3 .	

Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al: Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 384:2394-2405, 2021

2024 Updated Recommendation

Recommendation 1

Abemaciclib for 2 years plus ET for ≥ 5 years may be offered to patients meeting the criteria of the ITT monarchE population with resected, hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, early breast cancer at high risk of recurrence, defined as having ≥ 4 positive axillary lymph nodes (ALNs) or as having 1-3 positive ALNs plus at least one of the following features: grade 3 disease, tumor size ≥ 5 cm, or Ki-67 index $\geq 20\%$. Although the FDA's language is broad, the Panel promotes the use of abemaciclib primarily in those who would have been eligible for monarchE based on that trial's eligibility criteria (**Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong**).

Recommendation 2

The Panel recommends, based on the phase III NATALEE trial, that adjuvant ribociclib (400 mg once daily, 3 weeks on followed by 1 week off) for 3 years plus ET may be offered to patients with anatomic stage II or III breast cancer who would have met criteria for study entry and have a high risk of recurrence (**Evidence quality: High; Strength of recommendation: Conditional**).

Qualifying Statements for Recommendations 1 and 2 on the Use of Adjuvant Abemaciclib and Ribociclib

The Panel believes that adjuvant CDK4/6 inhibitor therapy may not provide meaningful clinical benefit to all patients who would have been eligible for the available trials, especially the lower-risk patients who were included in the NATALEE trial. For example, for most patients with node-negative disease, the risks of ribociclib may outweigh the benefits, with the exception of some patients with the highest risk, node-negative disease. However, the Panel acknowledges that there are insufficient data to specify which subgroups of patients do or do not warrant therapy. The Panel thus recommends considering the benefits, risks, costs, and preferences for each individual patient when deciding whether to recommend therapy.

Among patients meeting criteria for both monarchE and NATALEE, the Panel also notes that, of the two CDK4/6 inhibitors, abemaciclib has longer follow-up, a deepening benefit over time, a shorter duration of therapy, and FDA approval in the adjuvant setting. In this case, the Panel favors using abemaciclib, reserving use of ribociclib in patients who have a contraindication to (e.g., preexisting high-grade diarrhea) or intolerance of abemaciclib. The Panel characterized the strength of the ribociclib recommendation as conditional, pending future efficacy data and regulatory updates. Although a formal cost-effectiveness analysis was out of scope for this update, it could be informative for some decision makers considering the costs of both medications. Results from longer-term follow-up will further inform adjuvant therapy decision making.

Weitere Empfehlungen aus den clinical insights:

SPECIAL POPULATIONS: SHOULD CLINICIANS RECOMMEND ADJUVANT CDK4/6 INHIBITORS IN PATIENTS WITH GERMLINE BRCA1/BRCA2 PATHOGENIC VARIANTS?

The OlympiA trial included an especially high-risk population of patients with hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer and germline BRCA1/BRCA2 variants, requiring at least four involved nodes or a poor response to neoadjuvant chemotherapy (clinical and pathologic stage [CPS] and estrogen receptor status and histologic grade [EG] score of three or higher).¹¹ For high-risk patients outside those criteria, we do not have sufficient evidence to recommend olaparib, and shared decision making is essential. In general, we prioritize adjuvant olaparib over a CDK4/6 inhibitor for high-risk patients given the degree of benefit seen in OlympiA in the BRCA1/BRCA2 population,¹¹ and the uncertainty about the degree of CDK4/6 inhibitor benefit specifically in BRCA1/BRCA2 germline carriers. There are no data for sequential CDK4/6 inhibitor after olaparib. However, given that monarchE allowed initiation of adjuvant abemaciclib up to 16 months after definitive breast cancer surgery and NATALEE allowed initiation of adjuvant ribociclib up to 12 months after starting ET, sequential therapy could be an option in the highest-risk and very motivated patients.

SPECIAL POPULATIONS: SHOULD CLINICIANS RECOMMEND ADJUVANT CDK4/6 INHIBITORS IN MEN?

There were 20 men (0.4%) included in NATALEE and 36 men (0.6%) included in monarchE. Although the trials cannot speak to the utility of adjuvant CDK4/6 inhibition in men, we recommend adjuvant CDK4/6 inhibitors in men, using similar guidelines to women.¹²

11. Tutt ANJ, Garber JE, Garber CE Jr: Adjuvant olaparib in BRCA-mutated breast cancer. Reply. N Engl J Med 385:1440, 2021

12. (siehe unten) Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, et al: Management of male breast cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 38:1849-1863, 2020

Jimenez et al. 2025 [7].

Postmastectomy Radiation Therapy: An ASTRO-ASCO-SSO Clinical Practice Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline provides recommendations on use of postmastectomy radiation therapy (PMRT) in breast cancer treatment. Updated recommendations detail indications for PMRT in the upfront surgical setting and after neoadjuvant systemic therapy, and provide guidance on appropriate target volumes, dosing, and treatment techniques. A multidisciplinary American Society for Radiation Oncology–ASCO–Society of Surgical Oncology task force addressed four key radiation therapy (RT) questions in patients with breast cancer who undergo mastectomy: **(1) indications for PMRT after upfront surgery, (2) indications for PMRT after neoadjuvant systemic therapy followed by surgery, (3) appropriate PMRT volumes and dose-fractionation regimens, and (4) treatment techniques.**

TABLE 2. Key Questions in PICO Format

KQ	Population	Intervention	Comparator	Outcome
1. What are the indications for PMRT in patients who receive mastectomy as their initial treatment for breast cancer?				
	Adult patients with breast cancer	PMRT	No PMRT	Local recurrence Regional recurrence Locoregional recurrence Disease-free survival Breast cancer mortality Distant metastasis-free survival Overall survival
2. What are the indications for PMRT in patients who receive neoadjuvant systemic therapy before mastectomy?				
	Same as KQ1	PMRT after neoadjuvant systemic therapy	No PMRT after neoadjuvant systemic therapy	Local recurrence Regional recurrence Locoregional recurrence Disease-free survival Breast cancer mortality Distant metastasis-free survival Overall survival

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: This evidence review was completed to replace the 2016 PMRT guideline

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar

Recherche/Suchzeitraum:

Ovid MEDLINE and Embase databases was conducted for English-language publications between January 1,2005, through October 2023, and then the search was updated through October 15, 2024.

LoE/GoR

ASTRO's recommendations are based on evaluation of multiple factors including the QoE and panel consensus which, among other considerations, inform the strength of recommendation. QoE is based on the body of evidence available for a particular key question and includes consideration of number of studies, study design, adequacy of sample sizes, consistency of findings across studies, and generalizability of samples, settings, and treatments.

Strength of Recommendation	Definition	Overall QoE Grade	Recommendation Wording
Strong	Benefits clearly outweigh risks and burden, or risks and burden clearly outweigh benefits. All or almost all informed people would make the recommended choice.	Any (usually high, moderate, or expert opinion)	"Recommend/Should"
Conditional	Benefits are finely balanced with risks and burden, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not. A shared decision-making approach regarding patient values and preferences is particularly important.	Any (usually moderate, low, or expert opinion)	"Conditionally Recommend"

Overall QoE Grade	Type/Quality of Study	Evidence Interpretation
High	Two or more well-conducted and highly generalizable RCTs or well-conducted meta-analyses of such randomized trials.	The true effect is very likely to lie close to the estimate of the effect based on the body of evidence.
Moderate	One well-conducted and highly generalizable RCT or a meta-analysis including such a trial OR Two or more RCTs with some weaknesses of procedure or generalizability OR Two or more strong observational studies with consistent findings.	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect based on the body of evidence, but it is possible that it is substantially different.
Low	One RCT with some weaknesses of procedure or generalizability OR One or more RCTs with serious deficiencies of procedure or generalizability or extremely small sample sizes OR Two or more observational studies with inconsistent findings, small sample sizes, or other problems that potentially confound interpretation of data.	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. There is a risk that future research may significantly alter the estimate of the effect size or the interpretation of the results.
Expert opinion ^a	Consensus of the panel based on clinical judgment and experience, due to the absence of evidence or limitations in evidence.	Strong consensus (≥90%) of the panel guides the recommendation despite insufficient evidence to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic.

NOTE. ASTRO's methodology allows for the use of implementation remarks meant to convey clinically practical information that may enhance the interpretation and application of the recommendation. While each recommendation is graded according to recommendation strength and QoE, these grades should not be assumed to extend to the implementation remarks.

Abbreviations: ASTRO, American Society for Radiation Oncology; QoE, quality of evidence; RCTs, randomized controlled trials.

^aA lower QoE, including expert opinion, does not imply that the recommendation is conditional. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials, but there is still consensus that the benefits of a treatment or diagnostic test clearly outweigh its risks and burden.

Empfehlungen

Key question 1

TABLE 3. Indications for PMRT With Mastectomy as Initial Treatment

KQ1 Recommendation	Strength of Recommendation	Quality of Evidence (refs)
1. For patients with node-positive (pN+) breast cancer, PMRT is recommended <i>Implementation remarks:</i> Omission of PMRT may be appropriate for select patients with pN1mic or low nodal burden pN1a disease following ALND who have favorable clinicopathologic features. Favorable clinicopathologic features include pT1-2 disease, low-to-intermediate grade HR-positive/HER2-negative subtype, postmenopausal status, absence of LVI, and a low 21-gene recurrence score.	Strong	High ^{2,8-12}
2. For patients with any pT4 breast cancer, PMRT is recommended even in the absence of any other risk factors.	Strong	High ^{2,8}
3. For patients with pT3N0 breast cancer, PMRT is conditionally recommended. <i>Implementation remark:</i> PMRT may be omitted or treatment volumes reduced (eg, chest wall alone) for patients with favorable clinicopathologic features including low-to-intermediate grade, HR-positive/HER2-negative subtype, postmenopausal status, absence of LVI, and a low 21-gene recurrence score.	Conditional	High ^{2,8,10}
4. For patients with pT1-2N0 breast cancer, PMRT is not recommended. <i>Implementation remark:</i> Select patients with pT1-2N0 breast cancer who have multiple unfavorable clinicopathologic features (eg, triple-negative, high histologic grade, LVI, young age, and/or central/medially located tumors) may benefit from PMRT.	Strong	Low ^{2,13,14}
5. For patients with positive surgical margins after mastectomy and no other indication for PMRT, RT to the chest wall/reconstructed breast alone is conditionally recommended.	Conditional	Expert opinion

Abbreviations: ALND, axillary lymph node dissection; HR/HER2, hormone receptor/human epidermal growth factor receptor 2; KQ, key question; LVI, lymphovascular invasion; PMRT, postmastectomy radiation therapy; RT, radiation therapy.

Hintergrundinformation:

Additionally, in an era where the biology of breast cancer guides systemic therapy, questions arise as to whether biology should also inform RT recommendations. Indeed, MA.39/TAILOR-RT (A Randomized Trial of Regional Radiotherapy in Biomarker Low-Risk Node-Positive Breast Cancer, ClinicalTrials.gov identifier: NCT03488693) randomizes patients with estrogen receptor (ER)–positive, HER2-negative pT1-2N1a disease and a non–high-risk recurrence score (recurrence score ≤ 25) to PMRT or no PMRT, with a primary end point of recurrence-free interval. The results from this trial will also inform recommendations for PMRT for patients receiving upfront surgery with limited axillary nodal disease including pN1mic and favorable ER-positive tumor biology. Notably, in this study, axillary lymph node dissection is not mandatory; however, there can be no more than two positive lymph nodes present if sentinel lymph node biopsy alone is performed.²⁰ While this study evaluates selective omission of PMRT in favorable-risk ER-positive, HER2-negative breast cancer, it should be noted that in historical studies evaluating the mortality benefit of PMRT, the magnitude of benefit was higher for patients with ER-positive biology, despite a comparatively lower local recurrence risk,²¹ largely due to the competing risk for distant failure. Therefore, while LRR is an important end point, it need not be the sole consideration in recommendations for PMRT.

In the node-negative setting, data support the use of PMRT in patients with high-risk features. Larger tumor size (≥ 5 cm), younger age (< 40 years), and hormone receptor–negative disease have all independently been associated with a greater benefit of PMRT in node-negative patients.^{17,22,23} Although specific RCTs directly focusing on T4N0 breast cancer are limited, there are data supporting the benefits of PMRT in reducing LRR and improving survival outcomes in this patient population.^{2,8-10,24,25} Invasion of the skin and pectoralis muscle has also been associated with higher rates of LRR,⁸ and were considered high-risk criteria for eligibility in both the Danish 82b/c trials.^{24,25} For patients with pT3N0 breast cancer, who were included in these RCTs, there was a $> 50\%$ reduction in LRR with PMRT.^{24,25} However, this group comprised $< 10\%$ of the study cohorts, modern systemic regimens known to reduce LRR were not used, and neither trial demonstrated a significant improvement in breast cancer–specific or OS in patients with pT3N0 breast cancer.²⁶ Multiple population data set analyses have demonstrated no breast cancer–specific survival benefit of PMRT across unselected patients with pT3N0 disease, even for patients with indications < 50 years of age.²⁷⁻²⁹

[...]

PMRT may be omitted for patients with favorable clinicopathological features including low-to-intermediate grade, ER-positive, HER2-negative subtype, postmenopausal status, absence of lymphovascular invasion (LVI), and low 21-gene recurrence score. These patients are included in both the SUPREMO (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00966888) and the TAILOR-RT (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03488693) trials, and these results may better define the impact of PMRT in this patient population.

[...]

Overall, meta-analyses and retrospective studies of patients with pT1-2N0 breast cancer demonstrate excellent outcomes without PMRT for most patients, with reported 10-year LRR rates between 2.1% and 12.8%, and the majority reporting rates of 3% to 7%.^{2,30} However, these data also suggest that LVI, young age, high histologic grade disease, and positive margins increase the risk of LRR such that PMRT may be beneficial, particularly for patients with multiple high-risk features.³⁰

Finally, there are no RCTs evaluating the role of RT in patients with positive margins following mastectomy. Positive margins, however, are consistently associated with a greater risk of local recurrence.³¹ Recognizing the consistent reduction in local recurrence of approximately 50% with the use of PMRT, PMRT is conditionally recommended in the

setting of positive margins when re-excision is not feasible.⁸ The extent and location of positive margins, tumor biology, consideration of other high-risk features (eg, LVI, young age, tumor grade), and plan for adjuvant therapies should be weighed together to determine the value of PMRT for an individual patient.

Key question 2

TABLE 4. Indications for PMRT With Neoadjuvant Systemic Therapy

KQ2 Recommendation	Strength of Recommendation	Quality of Evidence (refs)
1. For patients with initial cT4 or cN2-3 breast cancer who receive neoadjuvant systemic therapy, PMRT is recommended regardless of pathologic response.	Strong	Moderate ³²⁻³⁶
2. For patients with positive lymph nodes after neoadjuvant systemic therapy (ypN+), PMRT is recommended.	Strong	Moderate ³⁷⁻⁴¹
3. For patients with cT1-3N1 or cT3N0 breast cancer with pathologic negative nodes after neoadjuvant systemic therapy (ypN0), PMRT is conditionally recommended <i>Implementation remarks:</i> Patients with high-risk features (eg, young age, LVI, high residual cancer burden in the breast) may derive a greater benefit from PMRT. PMRT may be omitted in the setting of complete pathologic response in the breast and lymph nodes (ypT0N0).	Conditional	Moderate ^{37,38,40-50}
4. For patients with cT1-2N0 breast cancer with pathologic negative nodes after neoadjuvant systemic therapy (ypN0), PMRT is not recommended. <i>Implementation remark:</i> Patients with multiple high-risk features (eg, young age, LVI, high residual cancer burden in the breast) may benefit from PMRT.	Strong	Moderate ^{37,38,43-45,47-49}
5. For patients with positive surgical margins after neoadjuvant systemic therapy, PMRT is recommended	Strong	Expert opinion

Abbreviations: KQ, key question; LVI, lymphovascular invasion; PMRT, postmastectomy radiation therapy.

Hintergrundinformation:

[...]

For patients who achieve a pathological complete response in the nodes, certain features appear to increase the risk of LRR and may suggest a continued benefit with PMRT. For example, several reports have suggested that baseline clinicopathological factors including young age, cT3-4 disease, triple-negative subtype, and LVI may predict higher rates of LRR, so PMRT is conditionally recommended in patients with multiple high-risk factors.^{33,37,38,43,45,46,54}

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2025) am 26.09.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Sep 2020 to present
5	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Sep 2023 to present
6	#4 NOT #5

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 26.09.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"breast neoplasms"[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(#2) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
4	(#1 OR #3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(((((#4) AND ("2020/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
6	breast neoplasms/therapy[majr]
7	(breast[tiab]) OR mamma*[tiab]

#	Suchschritt
8	(#7) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
9	(#8) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
10	(#6 OR #9) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
11	((#10) AND ("2020/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
12	(#11) NOT (#5)
13	(#12) AND ("2023/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	#12 NOT #13

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 01.10.2025, überprüft am 09.01.2026

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Caswell-Jin JL, Freedman RA, Hassett MJ, Tang H, Garrett-Mayer E, Somerfield MR, et al.** Optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer-CDK4/6 Inhibitors: ASCO rapid guideline update clinical insights. JCO Oncol Pract 2024;Op2400663. <https://dx.doi.org/10.1200/op-24-00663>.
2. **Danbala IA, Wang X, Su Y, Tang H, Sheng W, Shaibu Z, et al.** Efficacy of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in the treatment of HR +/HER2 - advanced breast cancer: a meta-analysis. Eur J Med Res 2025;30(1):519. <https://dx.doi.org/10.1186/s40001-025-02806-x>.
3. **Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, et al.** Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2021;39(6):685-693. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.20.02510>.
4. **Ergun Y, Dogan M, Ucar G, Karacin P, Karacin C.** Efficacy of adjuvant CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Pharmacother 2023;24(17):1901-1909. <https://dx.doi.org/10.1080/14656566.2023.2258791>.
5. **Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, Somerfield MR, Giordano SH.** Optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer-cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: ASCO guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol 2024;42(18):2233-2235. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.24.00886>.
6. **Giffoni de Mello Morais Mata D, Rush MB, Smith-Uffen M, Younus J, Lohmann AE, Trudeau M, et al.** The omission of anthracycline chemotherapy in women with early HER2-negative breast cancer-a systematic review and meta-analysis. Curr Oncol 2024;31(8):4486-4506. <https://dx.doi.org/10.3390/curroncol31080335>.
7. **Jimenez RB, Abdou Y, Anderson P, Barry P, Bradfield L, Bradley JA, et al.** Postmastectomy radiation therapy: An ASTRO-ASCO-SSO clinical practice guideline. J Clin Oncol 2025;Jco2501747. <https://dx.doi.org/10.1200/jco-25-01747>.
8. **Keskinkilic M, Arayici ME, Basbinar Y, Ellidokuz H, Yavuzsen T, Oztop I.** The efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in the adjuvant treatment of patients with high-risk invasive HR+/HER2-early breast cancer: A comprehensive updated meta-analysis of randomized clinical trials. Breast 2024;78:103815. <https://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2024.103815>.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 22.01.2026]. URL: <https://www.leitlinienprogramm->

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_5/LL_Mammakarzinom_Langversion_5.0.pdf.

10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Leitlinienreport 5.01 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 22.01.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_5/LL_Mammakarzinom_Leitlinienreport_5.0.pdf.
11. **Liu Y, Su J, Wu P, Lv W.** Long-term efficacy of CDK4/6 inhibitors in early HR+, HER2-high-risk breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2025;16:1564437. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2025.1564437>.
12. **Luo C, Yu K, Luo X, Lian T, Liu X, Xu W, et al.** CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy vs. placebo plus endocrine therapy for HR+/HER2- advanced breast cancer: a phase III RCTs based meta-analysis. *BMC Cancer* 2024;24(1):1031. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-024-12782-w>.
13. **Moraes FCA, de Oliveira Almeida G, Alves VFC, Priantti JN, Gomes GDC, Carnevali SVB, et al.** Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone for HR-positive, HER-2-negative early breast cancer: meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *J Pers Med* 2024;14(5). <https://dx.doi.org/10.3390/jpm14050464>.
14. **Tung NM, Zakalik D, Somerfield MR.** Adjuvant PARP inhibitors in patients with high-risk early-stage HER2-negative breast cancer and germline brca mutations: ASCO hereditary breast cancer guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2021;39(26):2959-2961. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.21.01532>.
15. **Zhang Z, Zhao X, Chen J.** Adjuvant and neoadjuvant therapy with or without CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2024;15:1438288. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2024.1438288>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-333-z

Verfasser	
Institution	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Sachverständige	
Datum	2. Januar 2026

Indikation
Adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Die systemische Therapie des frühen ER+ / HER2- Mammakarzinoms hat sich in den letzten Jahren noch stärker in Richtung einer Risiko-adaptierten Therapie entwickelt. Daraus ergeben sich bei Pat. mit HR+ / HER2- Mammakarzinom und erhöhtem Rückfallrisiko diese Therapiestrategien: - Erweiterte endokrin-basierte Therapie (Abemaciclib oder Ribociclib) - Bei Indikation zur chemo-endokrinen Therapie: - Konventionell dosierte Anthrazyklin-/Taxan-basierte Chemotherapie (q3w) - Dosisdichte Chemotherapie (inkl. wöchentlicher Gabe) - gBRCA1/2mut: Olaparib + endokrine Therapie
Fragestellung
Die Therapieempfehlungen haben sich seit unserer letzten gutachterlichen Expertise zu dieser Fragestellung nicht geändert. Auch in der aktuellen Anfrage fehlen die diagnostischen Kriterien für die Definition eines HR+/HER2- Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko. Dies ist essentiell in der Konzeption einer klinischen Studie, in der Interpretation von Studiendaten und der Ableitung von Empfehlungen.

Stand des Wissens

Brustkrebs ist weltweit und auch in Deutschland die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Frauen [1, 2]. Konzeptionelle Änderungen in der adjuvanten Therapie fanden vor allem in diesen Gebieten statt:

- Integration der Genexpressionsanalysen in die Vorhersage des Rezidivrisikos
- Adaptation der Indikation zur neo- bzw. adjuvanten Chemotherapie an das klinische und biologische Rezidivrisiko
- Integration eines CDK4/6-Inhibitors in die adjuvante Therapie bei sehr hohem Rezidivrisiko
- Integration eines PARP-Inhibitors in die adjuvante Therapie bei BRCA1/2mut und non-pCR

Die aktuellen Algorithmen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) aus dem Mai 2025 fassen die Empfehlungen zur neoadjuvanten und adjuvanten, systemischen Therapie beim HR+ HER2- Mammakarzinom zusammen [1]:

Abbildung 1: Therapiestrategien

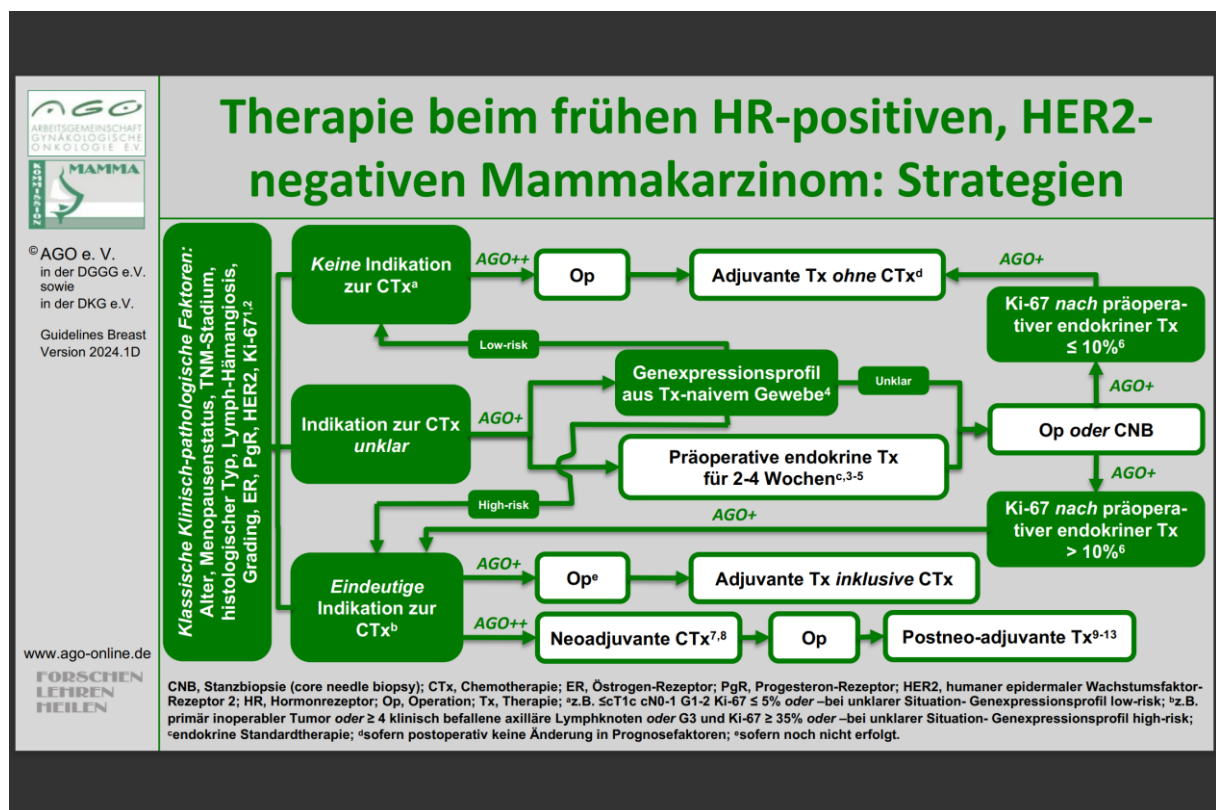


Abbildung 2: Adjuvante endokrin-basierte Therapiestrategie in der Prämenopause

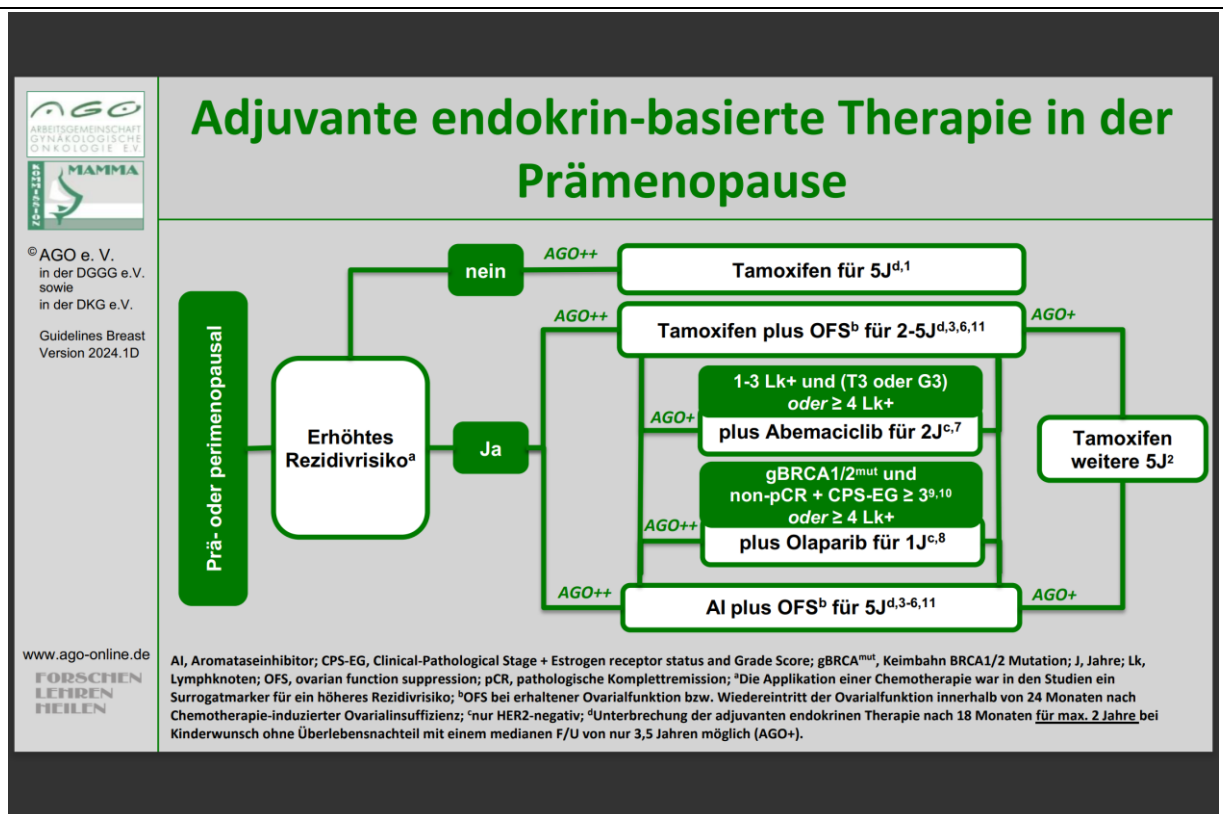
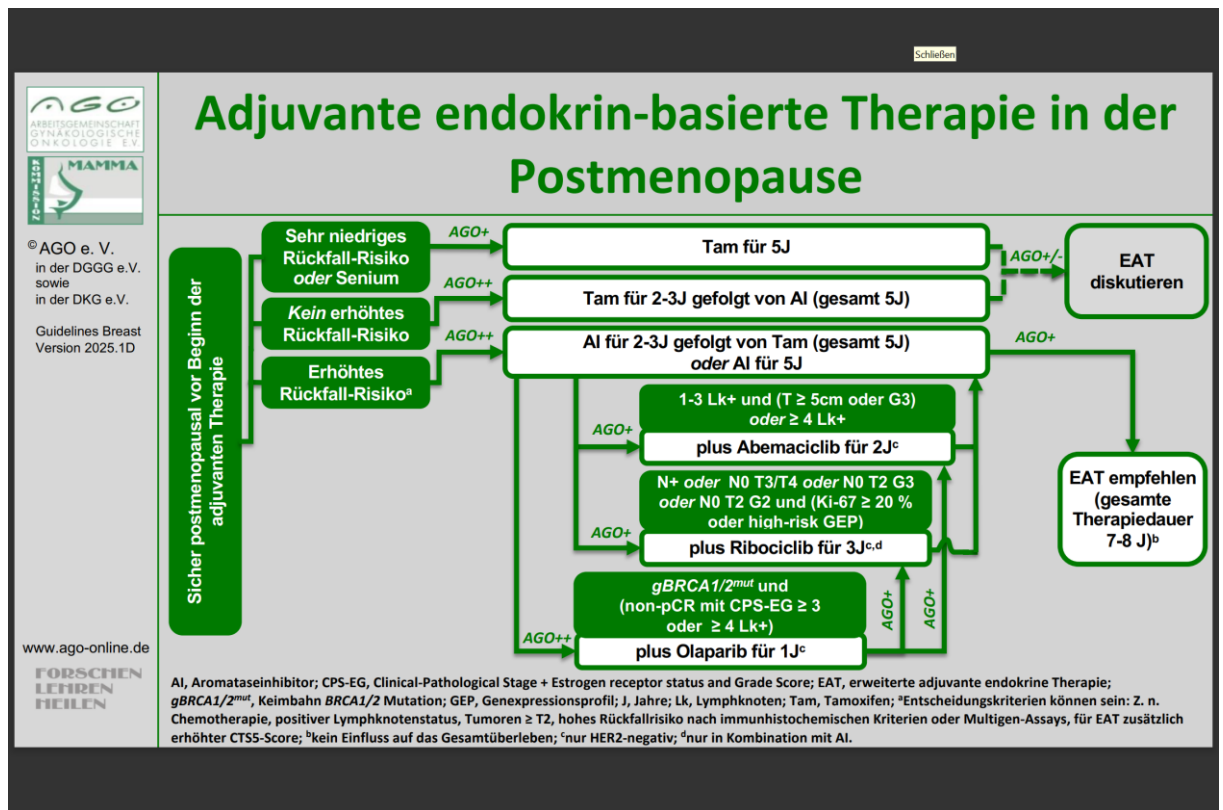


Abbildung 3: Adjuvante endokrin-basierte Therapiestrategie in der Postmenopause



Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie - metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2025. [Kommission Mamma | Leitlinien & Empfehlungen | Leitlinien & Stellungnahmen | AGO - Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie](#)
2. AWMF Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032-045OL, Juli 2021. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf