

Effektiver und weniger belastend

Neue Standards in Brust- und Gynäkoonkologie

Beim ESMO-Kongress 2025 wurden Ergebnisse vorgestellt, die neue Massstäbe in der onkologischen Therapie von Patientinnen mit Brust- und Ovarialkrebs setzen können: So zeigt Trastuzumab-Deruxtecan überzeugende Daten beim frühen HER2-positiven Brustkrebs, CDK4/6-Inhibitoren verlängern das Überleben bei HR-positivem frühen Brustkrebs – und erstmals bringt eine Immuntherapie Überlebensvorteile beim Ovarialkarzinom.

DESTINY-Breast11: T-DXd-THP zeigt höchste pCR-Rate im neoadjuvanten Setting

Es besteht ein dringender Bedarf an effektiveren und weniger belastenden Behandlungsoptionen für Patientinnen mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom (early breast cancer, EBC), erklärte Dr. Nadia Harbeck vom LMU Universitätsklinikum München (1). Der bisherige Standard umfasst anthrazyklinhaltige Regime wie ddAC-THP (dosisdichtes Doxorubicin + Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab) oder TCbHP (Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab + Pertuzumab). Damit erreichen bis zu 64% der Patientinnen ein pathologisches komplettes Ansprechen (pathologic complete response, pCR) – ein wichtiger prädiktiver Faktor für das ereignisfreie (event-free survival, EFS) und das Gesamtüberleben (OS). Diese Therapien sind jedoch mit akuter und langfristiger Toxizität wie Kardiomyopathie, sekundären Leukämien und Neuropathien assoziiert.

Die global durchgeführte Phase-III-Studie DESTINY-Breast11 prüfte nun, ob Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) im neoadjuvanten Setting die Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu ddAC-THP verbessern würde. Patientinnen mit bislang unbehandeltem, HER2-positivem, frühem Hochrisiko-Mammakarzinom erhielten entweder T-DXd allein, T-DXd-THP (T-DXd gefolgt von Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab) oder ddAC-THP (Doxorubicin + Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab). Primärer Endpunkt war das pathologische Komplettansprechen, sekundäre Endpunkte umfassten EFS und Sicherheit.

Die pCR-Rate betrug 67,3% unter T-DXd-THP, vs. 56,3% unter ddAC-THP (absolute Differenz 11,2%). Der Vorteil zeigte sich konsistent in allen Subgruppen, sowohl bei hormonrezeptorpositiven als auch bei -negativen Tumoren. Zudem wurde ein früher positiver Trend im ereignisfreien Überleben beobachtet (Hazard Ratio [HR]: 0,56).

Auch das Sicherheitsprofil fiel zugunsten von T-DXd-THP aus, mit weniger Nebenwirkungen Grad ≥ 3 und weniger Fällen einer linksventrikulären Dysfunktion; die Inzidenz einer interstitiellen Lungenerkrankung war in beiden Armen ähnlich niedrig.

T-DXd-THP führt also im neoadjuvanten Setting zu einer signifikant höheren pCR-Rate, bei günstigerem Sicherheitsprofil im Vergleich zu ddAC-THP, fasste Dr. Harbeck zusammen. Diese Ergebnisse sprächen für T-DXd-THP als potenziell neuen, anthrazyklinfreien neoadjuvanten Standard für Patientinnen mit HER2-positivem frühem Hochrisiko-Mammakarzinom.

DESTINY-Breast05: T-DXd verlängert Überleben im postadjuvanten Setting

Den derzeit ungedeckten Bedarf sieht Prof. Charles E. Geyer Jr. vom University of Pittsburgh Hillman Cancer Center auch bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs und residueller invasiver Erkrankung nach neoadjuvanter Therapie (NAT) (2).

Die Phase-III-Studie DESTINY-Breast05 verglich Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) im adjuvanten Setting bei 1635 Patientinnen (Hochrisikokollektiv mit erhöhter Rezidiv-Wahrscheinlichkeit). Sie erhielten entweder T-DXd oder T-DM1, jeweils über 14 Zyklen.

Demnach reduzierte T-DXd das Risiko für ein invasives Krankheitsrezidiv oder Tod um 53% im Vergleich zu T-DM1; nach drei Jahren lag die absolute Differenz im IDFS (invasive disease-free survival) bei 8,7%. Auch das Gesamtüberleben nach drei Jahren war höher unter T-DXd (97,4 vs. 95,3%). Der Benefit im rezidivfreien Intervall im Gehirn war klinisch relevant (HR: 0,64). Der Vorteil zugunsten von T-DXd zeigte sich konsistent über alle untersuchten Subgruppen (Alter, Hormonrezeptorstatus, Ausgangsstadium vor der neoadjuvanten Therapie oder Strahlentherapie).

Zur Sicherheit: Rund die Hälfte der Patientinnen in beiden Gruppen entwickelte Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 , schwere Nebenwirkungen traten unter T-DXd etwas häufiger auf (17,4% vs. 13,6%). Medikamentenassoziierte interstitielle Lungenerkrankungen wurden bei 9,6% unter T-DXd und 1,6% unter T-DM1 beobachtet, überwiegend in niedrigen Graden (Grad 1–2). Damit gilt das Sicherheitsprofil insgesamt als handhabbar.

Diese Ergebnisse bestätigen die Überlegenheit von T-DXd auch im postneoadjuvanten Setting und könnten einen

neuen Therapiestandard für diese Hochrisikopatientinnen etablieren, kommentierte Prof. Geyer.

monarchE: erster CDK4/6-Inhibitor mit Überlebensvorteil

Auswertungen des monarchE-Trias haben bereits gezeigt, dass eine zweijährige adjuvante Behandlung mit Abemaciclib plus endokrine Standardtherapie (ET) das IDFS und das fernrezidivfreie Überleben (distant relapse-free survival, DRFS) bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem (HR+), HER2-negativem, nodal-positivem EBC und hohem Rezidivrisiko signifikant verbessert. Prof. Stephen Johnston vom Royal Marsden Hospital in London präsentierte nun die OS-Daten nach 6,3 Jahren (n = 5637) (3).

Die zusätzliche Verabreichung von Abemaciclib reduzierte demnach das Sterberisiko signifikant um 15,8% vs. ET allein. Auch hier war der Überlebensvorteil über alle vordefinierten Subgruppen hinweg feststellbar (Menopausenstatus, Vorbehandlung, Tumogröße, Anzahl positiver Lymphknoten, Tumograd oder Stadium).

Der bereits bekannte Vorteil im IDFS und DRFS blieb über sieben Jahre erhalten: Das Risiko für ein IDFS-Ereignis war um 26,6% und das Risiko für ein DRFS-Ereignis um 25,4% reduziert. Nach sieben Jahren betrugen die IDFS-Raten 77,4% in der Abemaciclib-plus-ET-Gruppe vs. 70,9% in der ET-Gruppe, die DRFS-Raten lagen bei 80,0 versus 74,9%.

Neue oder verzögerte Toxizitäten wurden nicht festgestellt, und es bestanden keine Unterschiede in therapieassoziierten Todesursachen zwischen den Gruppen.

Die zweijährige adjuvante Gabe von Abemaciclib zusätzlich zu einer endokrinen Therapie führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit HR+, HER2-, nodal-positivem, fruhem Hochrisiko-Mammakarzinom, und der Vorteil im krankheitsfreien und fernrezidivfreien Überleben blieb über sieben Jahre bestehen – bei gleichbleibend günstigem Sicherheitsprofil. Abemaciclib ist damit der erste CDK4/6-Inhibitor, der bei dieser Patientinnengruppe einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen konnte.

Ribociclib in NATALEE: Anhaltender IDFS-Vorteil nach fünf Jahren

In der Phase-III-Studie NATALEE wurde der CDK4/6-Inhibitor Ribociclib (RIB) in Kombination mit einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer (non-steroidal aromatase inhibitor, NSAI) als adjuvante Therapie bei HR+, HER2- EBC im Stadium II oder III und hohem Rezidivrisiko untersucht. Laut Primäranalyse verbesserte diese Wirkstoffkombination das IDFS signifikant im Vergleich zu einer NSAI-Monotherapie, berichtet Prof. John Crown vom St. Vincent's University Hospital in Dublin. Der irische Onkologe präsentierte nun die Ergebnisse der Fünf-Jahres-Analyse – zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patientinnen die Behandlung mit RIB bereits seit rund zwei Jahren abgeschlossen.

Primärer Endpunkt war das IDFS; sekundäre Endpunkte umfassten das fernmetastasenfreie Überleben (distant di-

sease-free survival, DDFS) sowie OS. Demnach war der Vorteil im IDFS für RIB + NSAI gegenüber NSAI allein auch nach 55,4 Monaten über alle Subgruppen hinweg anhaltend zu beobachten (HR: 0,72), auch bei Hochrisiko-NO- beziehungsweise nodal-positiver Erkrankung. Für das OS zeigte sich ein positiver Trend zugunsten von RIB + NSAI (HR: 0,80 nach 57 Monaten), mit weniger brustkrebsbedingten Todesfällen in der Kombinationsgruppe.

Zudem stellten das Autorenteam eine klinisch relevante Reduktion des Risikos für DDFS und DRFS jeweils um circa 30% fest. Neue Sicherheitssignale traten innerhalb der fünf Jahre nicht auf, das Nebenwirkungsprofil entsprach den bisherigen Beobachtungen.

Prof. Crown sieht damit den anhaltenden Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie bestätigt; der positive Trend im Gesamtüberleben könne als Hinweis darauf gewertet werden, dass Ribociclib langfristig das Sterberisiko möglicherweise senken könnte.

POSITIVE-Studie bei Kinderwunsch: Unterbrechung der endokrinen Therapie ist sicher

Viele junge Frauen mit Brustkrebs haben einen Kinderwunsch, erinnert Prof. Pedro A. Peccatori vom Europäischen Institut für Onkologie in Mailand. Früheren Studien zufolge verschlechtert eine Schwangerschaft nach Brustkrebs zwar nicht die onkologischen Outcomes, jedoch würde die Standarddauer der ET von fünf bis zehn Jahren eine Schwangerschaft erheblich erschweren.

Im Rahmen der POSITIVE-Studie (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer) wurde daher die Sicherheit einer vorübergehenden Unterbrechung der ET untersucht. Die prospektive Studie schloss 518 prämenopausale Frauen mit HR+ EBC ein, die nach 18 bis 30 Monaten adjuvanter ET diese für maximal zwei Jahre pausierten, um eine Schwangerschaft zu ermöglichen; der Vergleich erfolgte mit einer externen Kontrollgruppe (Patientinnen der SOFT/TEXT Trials).

Primärer Endpunkt war das brustkrebsfreie Intervall (breast cancer-free interval, BCFI), sekundäre Endpunkte umfassten das fernrezidivfreie Intervall (distant recurrence-free interval, DRFI), Schwangerschafts- und Geburtsverläufe sowie die Wiederaufnahme der ET.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 71 Monaten (Kontrollkohorte: 80 Monate) war die Fünf-Jahres-Inzidenz von BCFI-Ereignissen ähnlich (12,3 bzw. 13,2%), und auch für das DRFI zeigte sich kein erhöhtes Risiko (6,2 vs. 8,3%).

Die insgesamt 589 dokumentierten Schwangerschaften führten in 67% zu termingerechten Geburten, die Frühgeborenenrate lag bei 5%, 8,6% der Neugeborenen hatten ein niedriges Geburtsgewicht, und bei 1,8% traten angeborene Fehlbildungen auf (diese Raten entsprechen denen von Frauen in der Allgemeinbevölkerung). Von den 429 Patientinnen, die nach mindestens zwei Jahren krankheitsfrei waren, nahmen 82% die ET gemäß Protokoll wieder auf.

Eine zeitlich begrenzte Unterbrechung der adjuvanten endokrinen Therapie ist daher bei jungen Frauen mit hormonrezeptorpositivem, fröhlem Brustkrebs und Kinderwunsch als sicher einzustufen, das Rückfallrisiko wird dadurch nicht erhöht, schloss Prof. Peccatori. Eine verlängerte Nachbeobachtung bis 2029 soll weitere Erkenntnisse zu Langzeitverlauf und Sicherheit liefern.

ASCENT-03: Sacituzumab Govitecan zeigt signifikanten PFS-Vorteil

In der ASCENT-Studie hatte das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Sacituzumab Govitecan (SG) vs. Chemotherapie bereits ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben (PFS) bei vorbehandelten Patientinnen mit unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem tripelnegativem Mammakarzinom (mTNBC) gezeigt; auch in der ASCENT-04-Studie erwies sich SG in Kombination mit Pembrolizumab in der Erstlinie als überlegen gegenüber Chemo + Pembrolizumab bei PD-L1-positivem mTNBC. Für mTNBC-Patientinnen, die keine PD-(L)1-Inhibitoren erhalten können, sind die Therapieoptionen jedoch weiterhin begrenzt, betonte Dr. Javier Cortés, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Die Phase-III-Studie ASCENT-03 untersuchte SG vs. Standardchemotherapie in dieser Patientinnenkohorte. Primärer Endpunkt war das PFS, zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten OS, die objektive Ansprechraten (ORR), die Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) sowie die Sicherheit. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,2 Monaten war unter SG ein signifikant längeres medianes PFS zu sehen (9,7 vs. 6,9 Monate), entsprechend einer Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos um 38%. Der PFS-Vorteil war in allen untersuchten Subgruppen konsistent (Alter, Krankheitsstatus, PD-L1-Expression und vorangegangene Chemotherapie). Die objektive Ansprechraten war in beiden Armen vergleichbar, jedoch war die Dauer des Ansprechens unter SG deutlich länger (median 12,2 vs. 7,2 Monate). OS-Daten sind zum aktuellen Zeitpunkt noch unreif.

Das Sicherheitsprofil von SG war handhabbar und entsprach den bisherigen Erfahrungen. Häufigste therapiebedingte Nebenwirkungen \geq Grad 3 unter SG waren Neutropenie (43%) und Diarröh (9%). Schwerwiegende Nebenwirkungen (serious adverse events, SAE) und Dosisreduktionen traten unter SG seltener auf, ebenso kam es seltener zu einem Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Diese Daten positionieren Sacituzumab Govitecan als potenziellen neuen Behandlungsstandard für diese bislang therapeutisch eingeschränkte Gruppe von Patientinnen, erklärt der spanische Experte.

Ovarialkarzinom: erstmals Überlebensvorteil durch Immuncheckpoint-Inhibitor

Auch für Patientinnen mit platinresistentem, rezidiviertem epithelialem Ovarialkarzinom (platinum-resistant recurrent ovarian cancer, PRROC) sind die therapeutischen Optionen

begrenzt, und die Prognose ist nach wie vor ungünstig, erklärt Prof. Nicoletta Colombo vom Europäischen Institut für Onkologie in Mailand. Bekannt war, dass Pembrolizumab in Kombination mit wöchentlichem Paclitaxel eine antitumorale Aktivität und ein handhabbares Sicherheitsprofil aufweist. Die von Prof. Colombo vorgestellte Phase-III-Studie ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombination mit oder ohne Bevacizumab bei 643 PRROC-Patientinnen. Primärer Endpunkt war das PFS, der wichtigste sekundäre Endpunkt das OS.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,6 Monaten zeigte sich ein signifikanter PFS-Vorteil für Pembrolizumab: In der PD-L1-positiven Population lag das mediane PFS bei 8,3 vs. 7,2 Monaten ((HR: 0,72), in der Gesamtpopulation bei jeweils 8,3 vs. 6,4 Monaten (HR: 0,70). Der Nutzen war in allen Subgruppen konsistent (inklusive Einsatz von Bevacizumab). Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im Gesamtüberleben in der PD-L1-positiven Gruppe. Das Sicherheitsprofil entsprach den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen, neue sicherheitsrelevante Signale traten nicht auf.

Damit ist die ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 die erste Phase-III-Studie, die einen Überlebensvorteil durch ein Immuncheckpoint-Inhibitor-basiertes Regime beim Ovarialkarzinom nachweist. Die hier beobachteten Überlebenszeiten gehörten zu den längsten, die bisher in einer randomisierten Studie für PRROC berichtet wurden. Pembrolizumab plus wöchentliches Paclitaxel (\pm Bevacizumab) könnte daher als neuer Standard of Care für Patientinnen mit PRROC angesehen werden, so der abschließende Kommentar der italienischen Onkologin. □

Lydia Unger-Hunt

Referenzen:

1. Harbeck N et al.: DESTINY-Breast11: Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone (T-DXd) or followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab (T-DXd-THP) vs SOC for high-risk HER2+ early breast cancer (eBC), Abstract 2910.
2. Geyer CE et al.: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with high-risk human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) primary breast cancer (BC) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy (tx): Interim analysis of DESTINY-Breast05, Abstract LBA1.
3. Johnston S et al.: monarchE: Primary overall survival (OS) results of adjuvant abemaciclib + endocrine therapy (ET) for HR+, HER2-, high-risk early breast cancer (EBC), Abstract LBA13.
4. Crown JP et al.: Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC): NATALEE 5-year outcomes, Abstract LBA 4.
5. Peccatori F et al.: 5-year follow-up results from the POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer) trial, Abstract LBA12.
6. Cortes J et al.: Primary results from ASCENT-03: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with previously untreated advanced triple-negative breast cancer (TNBC) who are unable to receive PD-(L)1 inhibitors (PD-[L]1i), Abstract LBA20.
7. Colombo N et al.: Pembrolizumab vs placebo plus weekly paclitaxel \pm bevacizumab in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Results from the randomized double-blind phase III ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 study, Abstract LBA3.