

## Gynäkologische Tumoren

### Alle innovativen Säulen der Tumorbehandlung werden bedient

**Immuntherapien und zielgerichtete Therapien, aber auch Hormon- und Chemotherapien bilden die Säulen der medikamentösen Krebstherapie bei gynäkologischen Tumoren. Dass alle diese Bereiche wichtig sind und weiterentwickelt werden, zeigt die derzeitige Studienlandschaft. Im Folgenden eine Auswahl wichtiger gynäkologischer Studien von der ESMO-Jahrestagung.**

#### Zervixkarzinom

##### Neuer Therapiestandard für neu diagnostizierte Patientinnen

Basierend auf der KEYNOTE-A18-Studie wurde Pembrolizumab (Keytruda®) plus definierte externe Strahlentherapie (EBRT) plus Chemotherapie für die Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-Zervixkarzinoms von der FDA in den USA zugelassen. Beim ESMO wurden in der Präsidentensitzung die Ergebnisse zum Gesamtüberleben präsentiert (1).

#### Auf einen Blick

- Pembrolizumab in Kombination mit einer modernen und qualitativ hochwertigen Chemoradiotherapie führte zu einer klinisch relevanten Verbesserung des PFS und OS bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem lokal fortgeschrittenen Hochrisiko-Zervixkarzinom. Damit ist dieses Regime ein neuer Therapiestandard.
- Langzeitdaten der NATALEE-Studie bestätigen den Nutzen der 3-jährigen zusätzlichen Ribociclib-Gabe zu adjuvantem NSAI bei HR+/HER2- frühem Brustkrebs.
- Die Ergebnisse der DESTINY-Breast12-Studie bestätigen den Einsatz von T-DXd bei Patientinnen mit HER2+ metastasierten Brustkrebs, unabhängig vom Vorliegen stabiler oder aktiver Hirnmetastasen.
- Mit der neoadjuvanten Gabe von Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen ohne Chemotherapie wurden vielversprechende Ergebnisse gezeigt.
- Die aktualisierten Daten der KEYNOTE-522-Studie bestätigen die neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab plus platinbasierter Chemotherapie gefolgt von adjuvantem Pembrolizumab bei Patientinnen mit Hochrisiko-tripelnegativem Brustkrebs.
- Im Vergleich zu den normalen Empfehlungen verbesserte ein personalisiertes Training die Lebensqualität von Patientinnen am Ende der Intervention, aber nicht auf längere Sicht.

Die doppelblinde Phase-III-Studie ENGOT-cx11/GOG-3047/ KEYNOTE-A18 randomisierte 1060 therapienaive Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO-2014-Stadium IB2–IIB (Lymphknotenpositiv) oder III–IVA zur Behandlung mit 5 Zyklen Cisplatin plus EBRT gefolgt von Brachytherapie plus Pembrolizumab oder Placebo. Anschliessend erhielten die Patientinnen 15 Zyklen Pembrolizumab oder Placebo. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Die Patientinnen waren median 49–50 Jahre alt und befanden sich zu 43–44% im Stadium IB2–IIB. Es konnten median 17 beziehungsweise 16 Zyklen Pembrolizumab und Placebo sowie 5 Zyklen Cisplatin verabreicht werden. Zum Zeitpunkt der beim ESMO präsentierten zweiten Interimsanalyse betrug die 36-Monats-PFS-Rate 69,3% für den Pembrolizumab-Arm versus 56,9% für den Placebo-Arm. Das Risiko für einen Krankheitsprogress wurde durch die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab um 32% reduziert (Hazard Ratio [HR]: 0,68; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,56–0,84). Auch das OS war im Pembrolizumab-Arm signifikant gegenüber dem Placebo-Arm verbessert (HR: 0,67; 95%-KI: 0,50–0,90;  $p = 0,0040$ ). Nach 36 Monaten lebten 82,6 versus 74,8% der Erkrankten. Ein Ansprechen zeigten 87,5 versus 83,7% der Patientinnen mit Komplettremissionen bei 63,0 versus 56,5%. Nach 24 Monaten waren 77,2 versus 67,0% der Patientinnen in anhaltender Remission.

#### Brustkrebs

##### 4-Jahres-Daten der NATALEE-Studie bestätigen adjuvante Therapie

Die zusätzliche Gabe von Ribociclib (Kisqali®) zu einer adjuvanten Standardbe-

handlung mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) führte in der NATALEE-Studie zu einer signifikanten Verlängerung des invasiv krankheitsfreien Überlebens (iDFS). Beim ESMO-Jahrestreffen konnten nun die 4-Jahres-Daten der Phase-III-Studie, die 5101 Patientinnen im Stadium II und III mit Hormonrezeptor-positivem (HR+), HER2-negativem (HER2-) Brustkrebs einschloss, präsentiert werden (2).

Mit 10,9 Monaten zusätzlicher Nachbeobachtungszeit nach der finalen Analyse der NATALEE-Studie (insgesamt betrug die Nachbeobachtungszeit median 44,2 Monate) hatten alle Patientinnen die Ribociclib-Therapie abgeschlossen. 62,8% der Patientinnen im Ribociclib-Arm hatten die 3-jährige Ribociclib-Behandlung komplettiert. 20% der Patientinnen hatten Ribociclib aufgrund von Nebenwirkungen und 5% aufgrund einer Krankheitsprogression abgesetzt. Die Differenz im Anteil von Patientinnen mit einem iDFS-Ereignis hatte sich von 2,7% (90,8 vs. 88,1%) nach 3 Jahren auf 4,9% (88,5 vs. 83,6%) nach 4 Jahren vergrössert. Das Risiko für eine invasive Erkrankung wurde durch die zusätzliche Ribociclib-Gabe um 28,5% reduziert (HR: 0,715; 95%-KI: 0,609–0,840;  $p < 0,0001$ ). Bei den iDFS-Ereignissen wurden am häufigsten Knochenmetastasen beobachtet. Es wurden keine Subgruppen identifiziert, die nicht von Ribociclib profitierten. Hinsichtlich des OS zeigte sich ein positiver Trend mit einem Vorteil bei Gabe von Ribociclib (Ereignisse bei 4,1 versus 4,7% der Patientinnen; HR: 0,827; 95%-KI: 0,636–1,074;  $p = 0,0766$ ). Das Sicherheitsprofil blieb über die verlängerte Nachbeobachtungszeit konsistent.

##### Erste Ergebnisse zu T-DXd bei HER2+ Brustkrebs und Hirnmetastasen

Die Prognose von Brustkrebspatientinnen mit Hirnmetastasen ist noch immer nicht gut. In kleinen Patientenkohorten und explorativen Analysen konnte eine intrakranielle Aktivität von Trastuzumab deruxtecán (T-DXd; Enhertu®) beobachtet werden, die mit der primären Auswer-

tung der DESTINY-Breast12-Studie bestätigt wird (3). Die offene, einarmige Phase-IIIb/IV-Studie untersuchte in zwei Kohorten den Effekt des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats bei insgesamt 504 vorbehandelten Patientinnen mit HER2-positivem (HER2+) metastasierten Brustkrebs mit oder ohne Hirnmetastasen. Eingeschlossen wurden sowohl Betroffene mit stabilen als auch mit aktiven Hirnmetastasen.

Die Patientinnen waren median 52 (mit Hirnmetastasen) beziehungsweise 54 (ohne Hirnmetastasen) Jahre alt und waren zur Hälfte mit einer und zu weiteren 40% bereits mit zwei Therapielinien behandelt worden. Nahezu alle Patientinnen hatten Trastuzumab (97–98%) und Pertuzumab (86–87%) erhalten. 40% der Erkrankten wurden vor Studieneinschluss mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) behandelt. Lebermetastasen lagen bei 22–27% und Lungenmetastasen bei 26–28% der Patientinnen vor.

Patientinnen mit Hirnmetastasierung erreichten ein medianes PFS von 17,3 Monaten mit einer 12-Monats-PFS-Rate von 61,6%. Das Ergebnis war konsistent für Patientinnen mit stabilen oder aktiven Hirnmetastasen. Innerhalb der Population mit aktiven Hirnmetastasen lebten 47,0% der vor Studieneinschluss unbehandelten Patientinnen und 66,7% der vorbehandelten Patientinnen nach 12 Monaten ohne Progress. Intrakraniell lag die 12-Monats-PFS-Rate bei 58,9%, ebenfalls konsistent bei Patientinnen mit stabilen (57,8%) und aktiven Metastasen (60,1%). Ein systemisches Ansprechen wurde bei 51,7% der Patientinnen mit Hirnmetastasierung beobachtet, davon bei 49,7% mit stabilen und 54,7% mit aktiven Hirnmetastasen. Wurden nur Patientinnen mit messbarer Erkrankung berücksichtigt, lagen die Ansprechraten bei 64,1% (alle), 67% (stabile) und 60,7% (aktive Hirnmetastasen). Das bestätigte ZNS-Ansprechen betrug für alle Patientinnen mit Hirnmetastasierung 71,7%, mit stabilen Hirnmetastasen 79,2% und mit aktiven Hirnmetastasen 62,3%. Die Ansprechrate lag bei vor Studieneinschluss nicht behandelten Patientinnen mit aktiver Hirnmetastasierung (82,6%) höher als bei vorheriger Behandlung (50,0%). Die Ansprechraten der Patientinnen mit Hirnmetastasierung waren

insgesamt vergleichbar mit den Ergebnissen von Patientinnen ohne Hirnmetastasierung bei Studieneinschluss (62,7%). Bezüglich des OS zeigte sich mit einer Reife von 16–17% eine vergleichbare 12-Monats-OS-Rate von 90,3 beziehungsweise 90,6% für Patientinnen mit oder ohne Hirnmetastasen. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale bei der Behandlung mit T-DXd identifiziert.

### **Neoadjuvante Immuntherapie bei tripelnegativem Brustkrebs**

Die neoadjuvante Behandlung von tripelnegativem frühem Brustkrebs mit einem PD-1-gerichteten Checkpoint-Inhibitor plus Chemotherapie ist ein Standard für Hochrisikopatientinnen. Ob eine hohe pathologische komplette Ansprechrate (pCR) auch mit einer alleinigen Immuntherapie erreicht werden kann, stand im Fokus der Phase-II-Basket-Studie BELLINI (4). In zwei Kohorten erhielten Patientinnen 4 Wochen Nivolumab (Opdivo®) beziehungsweise Nivolumab plus Ipilimumab (Yervoy®). Da die ansprechenden Patientinnen eine hohe Anzahl an tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) aufwiesen, wurde die Studie um zwei Arme erweitert: 15 Patientinnen mit hoher Anzahl TIL erhielten über 6 Wochen 2 Dosen Nivolumab (240 mg) plus Ipilimumab (1 mg/kg) (Kohorte C) und weitere 15 Patientinnen über 8 Wochen 2 Dosen Nivolumab (480 mg) plus den anti-LAG3-Inhibitor Relatlimab.

Bei allen 15 Patientinnen der Kohorte konnte die Tumoresektion an Tag 42 stattfinden. 5 Patientinnen (33%) hatten eine pCR erreicht, 3 (20%) nahezu eine pCR. 5 Patientinnen wurden einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt. In Kohorte D wurden 12 Patientinnen geplant an Tag 56 operiert. 3 Patientinnen starteten ab Tag 42 eine neoadjuvante Chemotherapie, da nach Bildgebung keine pCR erwartet wurde, und führten diese adjuvant fort. 7 Patientinnen (47%) erreichten eine pCR und 4 (26%) nahezu eine pCR.

Die exploratorischen Ergebnisse zeigten vielversprechende Raten an Komplettremissionen mit den Nivolumab-Kombinationen bei tripelnegativem Brustkrebs und einer hohen Anzahl TIL. Es wurden aber auch immunbedingte Nebenwirkun-

gen gesehen, die jedoch die weitere Entwicklung der Strategie nicht beeinflussen.

### **OS-Daten bestätigen neoadjuvante ICI-CT-Kombinationstherapie**

Die OS-Ergebnisse aus der prospektiven Phase-III-Studie KEYNOTE-522 stützen die kombinierte Therapie mit Checkpoint-Inhibitor plus Chemotherapie in der Neoadjuvanz bei tripelnegativem Brustkrebs. Untersucht wurde 2:1-randomisiert und plazebokontrolliert die zusätzliche neoadjuvante Gabe von Pembrolizumab zur Chemotherapie plus nachfolgend die adjuvante Pembrolizumab-Gabe. 1174 Patientinnen mit tripelnegativem Brustkrebs (T1c N1–2 oder T2–4 N0–2) und hohem Progressionsrisiko waren eingeschlossen. Die Chemotherapie bestand aus 4 Zyklen Carboplatin plus Paclitaxel gefolgt von 4 Zyklen Doxo- oder Epirubicin plus Cyclophosphamid. Primäre Studienendpunkte waren die pCR-Rate und das ereignisfreie Überleben (EFS). Die positiven Ergebnisse der Studie führten bereits zur Zulassung von Pembrolizumab plus Chemotherapie in dieser Indikation. Beim ESMO wurden in der Präsidentensitzung die OS-Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 75,1 Monaten präsentiert (5).

Das Alter der Patientinnen betrug im Median 48–49 Jahre, bei > 80% der Patientinnen lag ein PD-L1 CPS  $\geq 1$  vor und 52% wiesen einen positiven Nodalstatus auf. Die aktualisierten EFS-Ergebnisse bestätigen vorangegangene Analysen. Mit einer Hazard Ratio von 0,65 (95%-KI: 0,51–0,83) blieben die Kaplan-Meier-Kurven auch unter der längeren Nachbeobachtungszeit konstant und separiert. Nach 36 Monaten betrug die EFS-Rate 84,6 versus 76,4% und nach 60 Monaten waren es 81,2 versus 72,2%. Das EFS übersetzte sich in einen OS-Unterschied von 86,6 versus 81,7% lebender Patientinnen nach 60 Monaten. Das Risiko zu versterben, wurde mit Pembrolizumab um 34% reduziert (HR: 0,66; 95%-KI: 0,50–0,87;  $p = 0,0015$ ). Es wurde keine Subgruppe identifiziert, die von einer alleinigen Chemotherapie stärker profitieren könnte. Das Erreichen einer pCR (yp T0/Tis ypN0) führte in beiden Studienarmen zu einer 5-Jahres-OS-Rate von 95,1 beziehungsweise 94,4%. Lag keine pCR vor,

überlebten mehr Patientinnen im Pembrolizumab-Arm 60 Monate (71,8 vs. 65,7%). Das Sicherheitsprofil blieb mit der längeren Nachbeobachtungszeit konsistent.

### Personalisiertes Training verbessert Lebensqualität kurzfristig

Um den Einfluss körperlicher Aktivität auf die Lebensqualität bei frühem Brustkrebs zu untersuchen, wurde in Frankreich die Phase-III-Studie eMOUVOIR-1902 aufgelegt (6). Regelmässige Aerobic- und Muskelaufbauaktivitäten sollten begleitend während und nach der Therapie angeboten werden, da häusliche Programme keinen grossen oder dauerhaften Nutzen zeigten. Als primärer Endpunkt wurde 12 Monate nach Ende der zeitlich begrenzten Chemotherapie ein Summscore aus körperlichen (PCS) und mentalen Parametern (MCS) mit dem SF-36-Fragebogen erhoben. Sekundär wurden die Unterschiede zwischen den randomisierten Gruppen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 4 Monaten sowie weiteren Bereichen der Lebensqualität untersucht.

Insgesamt wurden 821 Patientinnen randomisiert, von denen 684 12 Monate nach Chemotherapie auswertbar waren. Nahezu zwei Drittel der Betroffenen waren 40–59 Jahre alt, 54% waren übergewichtig und 65% hatten die Chemotherapie kombiniert mit einer anderen systemischen oder einer hormonellen Therapie erhalten. Mit 37 versus 27% steigerten mehr Patientinnen ihre körperliche Aktivität innerhalb der ersten 4 Studienmonate ( $p = 0,002$ ). Nach 12 Monaten zeigten nur noch 29 versus 26% der Patientinnen eine Steigerung der körperlichen Aktivität im Vergleich zum Studienbeginn ( $p = 0,27$ ). Zu Beginn der Studien gab keine Frau eine gute und nur 14% eine mittlere Lebensqualität an. Nach 4 Monaten waren die körperliche und die mentale Lebensqualität mit dem personalisierten Training signifikant verbessert ( $p = 0,03$  bzw.  $0,01$ ). Nach 12 Monaten zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ( $p = 0,19$  bzw.  $0,92$ ). Laut Subgruppenanalysen könnten jüngere Patientinnen mental stärker von einem Sportprogramm profitieren als ältere

Patientinnen ( $p = 0,04$ ). Überraschend für die Autoren war die insgesamt niedrig angegebene Lebensqualität zu allen Studienzeitpunkten. ■

Ine Schmale

#### Referenzen:

1. Larusso D et al.: Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: Overall survival results from the randomized, double-blind, phase III EN-GOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. ESMO 2024, Abstr. #7090.
2. Fasching PA et al.: Adjuvant Ribociclib (RIB) Plus Nonsteroidal Aromatase Inhibitor (NSAI) in Patients (Pts) With HR+/HER2? Early Breast Cancer (EBC): 4-Year Outcomes From the NATALEE Trial. ESMO 2024, Abstr. #LBA13.
3. Lin N et al.: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2+ advanced/metastatic breast cancer (mBC) with or without brain metastases (BM): DESTINYBreast-12 primary results. ESMO 2024, Abstr. #LBA18.
4. Nederlof I et al.: Neoadjuvant nivolumab/relatlimab or nivolumab/ipilimumab in triple negative breast cancer with high tumor-infiltrating lymphocytes (TILs). ESMO 2024, Abstr. #LBA11.
5. Schmid P et al.: Neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab or placebo for high-risk early-stage TNBC: Overall survival results from the phase 3 KEYNOTE-522 study. ESMO 2024, Abstr. #LBA4.
6. Vanlemmens L et al.: eMouvoir: Randomised phase 3 trial evaluating the impact of a personalized and remote Physical Activity (PA) for Breast Cancer Survivors (BCS). Results on the Quality of Life (QoL). ESMO 2024, Abstr. #LBA12.