ASCO 2025 Jahresbericht

Kritische Berichterstattung über bahnbrechende klinische Onkologie-Studien vom ASCO 2025

Das Jahresmeeting in 2025 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) präsentierte wegweisende Ergebnisse, die die zukünftige Versorgung von Brustkrebspatientinnen prägen werden. Dieser Bericht bietet einen detaillierten Überblick über die wichtigsten auf der Konferenz vorgestellten klinischen Studien und betont deren Relevanz für die klinische Praxis sowie ihr Potenzial, die Behandlungsstandards für Brustkrebs neu zu definieren.

Camizestrant und CDK4/6-Inhibitor (CDK4/6i) in der Behandlung von hormonrezeptor-positivem (HR+)/HER2-negativem (HER2-) fortgeschrittenem Brustkrebs mit neu auftretenden *ESR1*-Mutationen (*ESR1m*)¹

Hintergrund

ESR1m beim HR+/HER2- fortgeschrittenen Brustkrebs führen zu einer kontinuierlichen Aktivierung des Östrogenrezeptors (ER), was wiederum zu einer Resistenz gegenüber der Hormontherapie der ersten Linie führt. *ESR1m* stellen die häufigste Ursache für die erworbene Resistenz gegenüber Aromatasehemmern (AI) in Kombination mit CDK4/6i dar.

Die Überwachung von Patientinnen mittels zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) kann dabei helfen, das Auftreten von *ESR1m* während der Erstlinienbehandlung mit AI + CDK4/6i zu identifizieren und den behandelnden Ärztinnen und Ärzten die Möglichkeit geben, ein Fortschreiten der Erkrankung klinisch zu verhindern. Darüber hinaus stellt die Überwachung mittels ctDNA-Analyse und der frühzeitige Wechsel zu einem selektiven ER-Degrader (SERD) einen personalisierten Therapieansatz dar.

SERENA-6 Studie

Camizestrant, ein SERD der nächsten Generation, der als vollständiger ER-Antagonist wirkt, zeigt signifikante antitumorale Aktivität bei Patientinnen mit *ESR1m*. SERENA-6 ist eine globale Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit der ctDNA-Überwachung und des anschließenden Therapiewechsels auf Camizestrant bei Patientinnen mit HR+/HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs untersucht.

In die Studie wurden Patientinnen mit HR+, HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs eingeschlossen, die mindestens 6 Monate lang eine Erstlinientherapie mit einem AI (Anastrozol oder Letrozol) in Kombination mit einem CDK4/6i (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) erhalten hatten. Diese Patientinnen wurden alle 2 bis 3 Monate im Einklang mit den routinemäßigen Bildgebungsuntersuchungen auf *ESR1m* in der ctDNA getestet.

Patientinnen mit *ESR1m*, aber ohne nachweisbare Progression, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Eine Gruppe erhielt weiterhin ihren aktuellen AI plus CDK4/6i sowie ein Placebo für Camizestrant, während die andere Gruppe auf Camizestrant (75 mg täglich) sowie den bisherigen CDK4/6i (gleicher Typ und Dosis) wechselte und ein Placebo für den AI erhielt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Ergebnisse der vordefinierten Zwischenanalyse

Diese Analyse ist eine vordefinierte Zwischenanalyse der SERENA-6, durchgeführt mit Datenstand vom 28. November 2024. Insgesamt wurden 3.256 geeignete Patientinnen mittels ctDNA-Überwachung auf das Auftreten von *ESR1m* untersucht. Nach dem Nachweis von *ESR1m* ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression wurden 315 Patientinnen randomisiert: 157 erhielten Camizestrant, 158 setzten ihre AI-Therapie fort.

Zentrale Ergebnisse

Nach 171 PFS-Ereignissen betrug das Hazard Ratio (HR) für PFS 0,44, was einer 56%igen Risikoreduktion für Progression unter Camizestrant entspricht. Das mediane PFS betrug 16,0 Monate in der Camizestrant-Gruppe gegenüber 9,2 Monaten in der AI-Gruppe. Der PFS-Vorteil zeigte sich konsistent über alle untersuchten Subgruppen hinweg. Nach 12 Monaten lag die PFS-Rate bei 60,7 % für Camizestrant versus 33,4 % für AI, nach 24 Monaten bei 29,7 % gegenüber 5,4 %. Die Kombination aus Camizestrant und CDK4/6i war gut verträglich..

Fazit

SERENA-6 ist die erste globale Phase-3-Studie, die zeigt, dass ctDNA-Tests helfen können, aufkommende Resistenzen vor einer klinischen Krankheitsprogression zu erkennen und zu behandeln. Die Detektion von *ESR1m* während der Erstlinientherapie mit AI + CDK4/6i und der Wechsel auf Camizestrant + CDK4/6i führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des PFS.

Diese Ergebnisse deuten auf eine neue Behandlungsstrategie hin, die durch molekulares Monitoring eine frühzeitige Therapieanpassung ermöglicht und damit das Potenzial hat, die Erstlinien-Ergebnisse für Patientinnen zu optimieren.

Interimsergebnisse der DESTINY-Breast09-Studie: Bewertung von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) + Pertuzumab (P) im Vergleich zu Taxan + Trastuzumab + Pertuzumab (THP) zur Behandlung von HER2-positivem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs (a/mBC)²

Hintergrund

Vor fast einem Jahrzehnt etablierte die CLEOPATRA-Studie THP als Standard-Erstlinientherapie für HER2+ a/mBC. Dennoch zeigen Patientinnen unter THP-Therapie im Verlauf häufig eine signifikante Krankheitsprogression. Darüber hinaus ist das THP-Regime mit Toxizität und Einschränkungen der Lebensqualität verbunden.

T-DXd ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit starker anti-HER2-Aktivität. Dieses HER2-gerichtete Konjugat hat sich in späteren Therapielinien als hochwirksam erwiesen.

DESTINY-Breast09 Studie

Die DESTINY-Breast09-Studie wurde initiiert, um zu untersuchen, ob T-DXd, allein oder in Kombination mit P, eine vergleichbare oder überlegene Erstlinienwirksamkeit bieten könnte und möglicherweise taxanbasierte Regime ersetzen kann. Insgesamt wurden 1.157 Patientinnen mit zentral bestätigtem HER2+ a/mBC in die Studie eingeschlossen.

Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, um entweder T-DXd plus Placebo, T-DXd plus P oder THP (Kontrollgruppe) zu erhalten. Diese Zwischenanalyse der DESTINY-Breast09-Studie verglich die Ergebnisse der T-DXd + P-Therapie mit THP. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Zentrale Ergebnisse

Basierend auf Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten verbesserte T-DXd + P das PFS signifikant gegenüber THP. Die Vorteile im PFS waren robust über alle vordefinierten Subgruppen hinweg. Darüber hinaus überstieg die mediane Ansprechdauer (DOR) in der T-DXd + P-Gruppe 3 Jahre.

Sicherheitsprofil

In dieser Studie traten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) vom Grad 3 oder höher bei 63,5 % der Patientinnen in der T-DXd + P-Gruppe und bei 62,3 % in der THP-Gruppe auf. Schwerwiegende TEAEs traten bei 27,0 % in der T-DXd + P-Gruppe und bei 25,1 % in der THP-Gruppe auf. Medikamentenassoziierte interstitielle Lungenerkrankungen/Pneumonitis traten bei 12,1 % bzw. 1,0 % der Patientinnen in der T-DXd + P- bzw. THP-Gruppe auf.

Fazit

Die Kombinationstherapie aus T-DXd + P zeigte eine statistisch und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS gegenüber THP bei der Studienpopulation, ohne neue Sicherheitssignale. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass T-DXd + P THP als neuen Erstlinienstandard für Patientinnen mit HER2+ a/mBC ersetzen könnte.

SOFT- und TEXT-Studien: Bewertung des Nutzens der zusätzlichen Ovarialfunktionsunterdrückung (OFS) in der adjuvanten endokrinen Therapie bei prämenopausalen Frauen mit HR+ frühem Brustkrebs³

Hintergrund

Die SOFT- und TEXT-Studien waren Phase-III-Studien zur Untersuchung der Rolle der OFS während der adjuvanten Behandlung bei prämenopausalen Frauen mit HR+ Brustkrebs. In beiden Studien wurden die Teilnehmerinnen innerhalb von 12 Wochen nach der Operation oder nach der Chemotherapie eingeschlossen.

Langzeit-Fortsetzungs-Analysen der randomisierten SOFT- und TEXT-Studien haben gezeigt, dass der Einschluss von OFS in die adjuvante endokrine Therapie zu einer anhaltenden Reduktion des Rezidivrisikos von HR+ Brustkrebs führt. Darüber hinaus wurde die Einbindung von OFS mit einem klinisch bedeutsamen Überlebensvorteil (OS) bei Patientinnen mit höherem Ausgangsrisiko assoziiert.

SOFT and TEXT-Studien

In der SOFT-Studie wurden 3.047 prämenopausale Frauen randomisiert, um 5 Jahre Tamoxifen allein (T), T + OFS oder Exemestan plus OFS (E + OFS) zu erhalten. In der TEXT-Studie wurden 2.660 Frauen randomisiert, um 5 Jahre E + OFS oder T + OFS zu erhalten. Patientinnen in beiden Studien wurden nach Chemotherapieanwendung stratifiziert. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS), sekundäre Endpunkte waren das brustkrebspezifische krankheitsfreie Intervall (BCFI), das fernrezidivfreie Intervall (DRFI) und das Gesamtüberleben (OS).

Ergebnisse nach 15 Jahren

In der SOFT-Studie wurden über 15 Jahre 815 DFS-Ereignisse und 388 Todesfälle registriert, während in der TEXT-Studie 669 DFS-Ereignisse und 325 Todesfälle beobachtet wurden. Die 15-Jahres-DFS-Raten in SOFT lagen bei 67,0 % für T, 70,5 % für T + OFS und 73,5 % für E + OFS. In SOFT zeigte T + OFS einen moderaten Vorteil beim DFS gegenüber T. E + OFS zeigte einen größeren Vorteil beim DFS im Vergleich zu T sowie zu T + OFS. Die 15-Jahres-DFS-Raten in der kombinierten Analyse von TEXT + SOFT betragen 74,9 % für E + OFS und 71,3 % für T + OFS. Signifikante Verbesserungen in DFS, BCFI und DRFI wurden mit E + OFS gegenüber T + OFS beobachtet.

Fazit

Die Langzeitanalyse der SOFT- und TEXT-Studien zeigt einen nachhaltigen Nutzen einer OFS-basierten adjuvanten endokrinen Therapie bei prämenopausalen Frauen mit HR+ frühem Brustkrebs. OFS-basierte adjuvante Therapie bietet größere Vorteile in Kombination mit E im Vergleich zu T.

ASTRRA-Studie: Bewertung des Langzeitnutzens von OFS bei prämenopausalen Frauen mit HR+ Brustkrebs⁴

Hintergrund

Die ASTRRA-Studie war eine Phase-III-Studie, die den Nutzen der Ergänzung von OFS zu Tamoxifen (TAM) während der adjuvanten Therapie bei prämenopausalen Frauen mit HR+ Brustkrebs untersuchte. Die Studie zeigte, dass die Hinzunahme von OFS zu TAM das DFS nach 8 Jahren Fortsetzung verbesserte. Eingeschlossen wurden Frauen, die nach der Chemotherapie prämenopausal blieben oder die Menstruation wiederaufnahmen.

Die ASTRRA-Studie schloss 1.282 Frauen mit HR+ Brustkrebs ein, die im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden, um entweder TAM allein (5 Jahre) oder TAM + OFS (5 Jahre TAM plus 2 Jahre OFS) zu erhalten. Primärer Endpunkt war DFS, sekundärer Endpunkt OS. In einer HER2-negativen Subgruppe mit 776 Teilnehmerinnen wurde ein zusammengesetzter Risikoscore (0–5) basierend auf Tumorgröße, Lymphknotenstatus und histologischem Grad entwickelt. BCFI-Ereignisse umfassten Rezidiv, kontralateralen Brustkrebs oder brustkrebsbedingten Tod.

Ergebnisse nach 10 Jahren

Diese Fortsetzungs-Analyse wurde nach einer medianen Beobachtungsdauer von 117,6 Monaten durchgeführt. Die 10-Jahres-DFS-Rate betrug 83,7 % in der TAM + OFS-Gruppe gegenüber 75,9 % in der TAM-Gruppe. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied im 10-Jahres-OS: 94,6 % in der TAM + OFS-Gruppe vs. 93,2 % in der TAM-Gruppe.

Bei Patientinnen mit hohem zusammengesetzten Risikoscore in der HER2-negativen Kohorte war das 10-Jahres-BCFI mit OFS signifikant verbessert: 76,6 % in der TAM + OFS-Gruppe vs. 65,7 % in der TAM-Gruppe. Der Nutzen durch OFS war besonders ausgeprägt bei Patientinnen im Alter von 40–45 Jahren.

Fazit

Die Fortsetzungsanalyse zeigt signifikante Verbesserungen im 10-Jahres-DFS bei prämenopausalen Frauen mit HR+ Brustkrebs durch die Hinzunahme von OFS. Besonders deutliche Vorteile wurden beim BCFI in der HER2-negativen Subgruppe mit hohem Risikoscore, insbesondere bei 40–45-jährigen Patientinnen, beobachtet. Diese Ergebnisse unterstützen den risikoadaptierten Einsatz von OFS in der adjuvanten endokrinen Therapie für HR+ Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen.

ASCENT-04/KEYNOTE-D19-Studie: Sacituzumab Govitecan (SG) + Pembrolizumab (Pembro) vs. Chemotherapie + Pembro bei

unbehandeltem PD-L1-positivem fortgeschrittenem triple-negativem Brustkrebs (TNBC)⁵

Hintergrund

Die Kombination von Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die auf PD-1 oder PD-L1 abzielen, mit Chemotherapie bietet deutliche Vorteile in der Behandlung vieler Krebsarten. Die Kombination aus PD-1-/PD-L1-Inhibitoren und Chemotherapie hat die Ergebnisse für zuvor unbehandelte, PD-L1-positiv fortgeschrittene TNBC-Patientinnen signifikant verbessert. Dennoch bleibt die Prognose für diese Patientinnen schlecht, weshalb wirksamere Behandlungsoptionen benötigt werden.

Studien haben gezeigt, dass das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat SG einen klinischen Nutzen in der Behandlung von vorbehandeltem metastasiertem TNBC bietet. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von SG in Kombination mit Pembro im Vergleich zu Standardchemotherapie plus Pembro als Erstlinientherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem PD-L1-positivem TNBC.

ASCENT-04/KEYNOTE-D19 Studie

Die ASCENT-04/KEYNOTE-D19-Studie ist eine randomisierte Phase-III-Studie mit 443 Patientinnen mit zuvor unbehandeltem PD-L1-positivem fortgeschrittenem TNBC. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder SG (10 mg/kg an den Tagen 1 und 8) plus Pembro (200 mg alle 21 Tage) oder Chemotherapie (Gemcitabin + Carboplatin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel) plus Pembro zu erhalten. Die Behandlung wurde in der Regel bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu inakzeptabler Toxizität fortgeführt. Primärer Endpunkt war PFS, wichtige sekundäre Endpunkte waren OS, ORR, DOR und Sicherheit.

Studienergebnisse

Die Kombination von SG und Pembro führte zu einer signifikanten Verbesserung des PFS im Vergleich zu Chemotherapie + Pembro. Die mediane DOR für SG + Pembro betrug 16,5 Monate gegenüber 9,2 Monaten für Chemotherapie + Pembro. Die häufigsten TEAEs vom Grad 3 oder höher waren Neutropenie (43 %) und Diarrhö (10 %) in der SG-Pembro-Gruppe. In der Chemotherapie-Pembro-Gruppe waren die häufigsten TEAEs Neutropenie (45 %), Anämie (16 %) und Thrombozytopenie (14 %).

Fazit

Die Kombination von SG und Pembro bietet deutliche Vorteile im PFS mit länger anhaltendem Ansprechen im Vergleich zu Chemotherapie + Pembro bei zuvor unbehandeltem PD-L1-positivem fortgeschrittenem TNBC. Im Vergleich zur Chemotherapie + Pembro war die Abbruchrate aufgrund von TEAEs in der SG + Pembro-Gruppe geringer. Die Ergebnisse unterstützen die Verwendung von SG zusammen mit Pembro als potenziell neuen Therapiestandard für Hochrisiko-Patientinnen mit PD-L1-positivem TNBC.

INAVO120-Studie: Finale OS-Analyse zur Bestimmung der Wirksamkeit von Inavolisib (INAVO) bei *PIK3CA*-mutiertem, HR+/HER2- endokrin-resistentem fortgeschrittenem Brustkrebs⁶

Hintergrund

INAVO, ein selektiver PI3K α -Inhibitor, fördert zusätzlich den Abbau der mutierten katalytischen Untereinheit p110 α , die sowohl an der Krebsprogression als auch an der Resistenz gegenüber zielgerichteten Therapien beteiligt ist. INAVO wurde von der FDA in Kombination mit Palbociclib (PALBO) und Fulvestrant (FULV) zur Behandlung von *PIK3CA*-mutiertem, HR+/HER2-, endokrin-resistentem fortgeschrittenem Brustkrebs zugelassen, basierend auf der primären Analyse der INAVO120-Studie. Die INAVO120-

Studie zeigte einen statistisch signifikanten, vom Prüfarzt bewerteten PFS-Vorteil (INV-PFS) mit INAVO-Therapie gegenüber Placebo.

INAVO120 Studie

Die INAVO120-Studie, eine doppelblinde Phase-III-Studie, randomisierte Patientinnen mit *PIK3CA*-mutiertem fortgeschrittenem Brustkrebs, um entweder INAVO (9 mg) oder Placebo zusammen mit PALBO (125 mg) und FULV (500 mg) zu erhalten.

Ergebnisse der finalen OS-Analyse

Diese aktualisierte Studie bewertete OS und ORR formal in der INAVO120-Studie. Zusätzlich wurden aktualisierte INV-PFS- und Sicherheitsanalysen durchgeführt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34,2 Monaten betrug das OS in der INAVO-Gruppe 34 Monate gegenüber 27 Monaten in der Placebo-Gruppe. Der OS-Vorteil war über alle wichtigen Subgruppen hinweg konsistent. Die ORR betrug 62,7% in der INAVO-Gruppe und 28,0% in der Placebo-Gruppe. Die mediane Zeit bis zur Chemotherapie betrug 35,6 Monate in der INAVO-Gruppe gegenüber 12,6 Monaten in der Placebo-Gruppe. Das aktualisierte mediane INV-PFS betrug 17,2 Monate in der INAVO-Gruppe und 7,3 Monate in der Placebo-Gruppe. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 traten bei 90,7 % der Patientinnen in der INAVO-Gruppe und bei 84,7 % in der Placebo-Gruppe auf.

Fazit

Die Kombination von INAVO + PALBO + FULV ist mit höheren OS-, PFS- und ORR-Raten verbunden als Placebo + PALBO + FULV. Diese aktualisierte Analyse zeigt, dass die Hinzufügung von INAVO die Zeit bis zur Chemotherapie signifikant verlängert. Zudem weist die Kombination INAVO + PALBO + FULV ein günstiges Sicherheitsprofil auf.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Analyse INAVO-basierte Therapien als klinisch bedeutende Option für Patientinnen mit *PIK3CA*-mutiertem, HR+/HER2-, endokrin-resistentem fortgeschrittenem Brustkrebs.

Quellen

1. Turner, N. C., Mayer, E. L., Park, Y. H., Janni, W., Ma, C. X., Cristofanilli, M., ... & Bidard, F. C. (2025). Camizestrant+ CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i) for the treatment of emergent ESR1 mutations during first-line (1L) endocrine-based therapy (ET) and ahead of disease progression in patients (pts) with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC): Phase 3, double-blind ctDNA-guided SERENA-6 trial.
 2. Tolaney, S. M., Jiang, Z., Zhang, Q., Barroso-Sousa, R., Park, Y. H., Rimawi, M. F., ... & Loibl, S. (2025). Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)+ pertuzumab (P) vs taxane+ trastuzumab+ pertuzumab (THP) for first-line (1L) treatment of patients (pts) with human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): Interim results from DESTINY-Breast09.
 3. Francis, P. A., Fleming, G. F., Pagani, O., Walley, B., Loi, S., Colleoni, M., ... & SOFT and TEXT Investigators, IBCSG, BIG and North American BC Groups. (2025). 15-year outcomes for women with premenopausal hormone receptor-positive early breast cancer (BC) in the SOFT and TEXT trials assessing benefits from adjuvant exemestane (E)+ ovarian function suppression (OFS) or tamoxifen (T)+ OFS.
 4. Ryu, J. M., Bae, S. J., Noh, W. C., Kim, H. A., Baek, S. Y., Im, S. A., ... & Kim, H. J. (2025). Updated survival outcomes and predictors of benefit from ovarian function suppression in premenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: Results from the ASTRRA trial.
 5. Tolaney, S. M., de Azambuja, E., Kalinsky, K., Loi, S., Kim, S. B., Yam, C., ... & Schmid, P. (2025). Sacituzumab govitecan (SG)+ pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo)+ pembro in previously untreated PD-L1-positive advanced triple-negative breast cancer (TNBC): Primary results from the randomized phase 3 ASCENT-04/KEYNOTE-D19 study.
 6. Turner, N. C., Im, S. A., Saura, C., Juric, D., Loibl, S., Kalinsky, K., ... & Jhaveri, K. L. (2025). INAVO120: Phase III trial final overall survival (OS) analysis of first-line inavolisib (INAVO)/placebo (PBO)+ palbociclib (PALBO)+ fulvestrant (FULV) in patients (pts) with *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), endocrine-resistant advanced breast cancer (aBC).
-