

## SABCS 2024 Kongressbericht

### Kritischer Bericht über wichtige klinische Studien vom SABCS® 2024

---

Das San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS®) 2024 hat bedeutende Fortschritte in der Brustkrebsforschung aufgezeigt. Dieser Bericht gibt einen kritischen Überblick über die wichtigsten klinischen Studien, die auf der Konferenz vorgestellt wurden, und hebt ihre potenziellen Auswirkungen auf die Patientenversorgung hervor.

**Ergebnisse der Phase-3-Studie EMBER-3 zur Bewertung der Wirksamkeit von Imlunestrant bei der Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem (ER+), humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem (HER2-) fortgeschrittenem Brustkrebs.**

#### Hintergrund

Hormonrezeptor-positiver (HR+) Brustkrebs wird in der Regel mit einer endokrinen Therapie (ET) als Erstlinienbehandlung behandelt. Für Patienten mit ER+, HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs, ist der Einsatz von ER-Antagonisten und Cyclin-abhängigen Kinase 4/6-Inhibitoren (CDK4/6i) unerlässlich. Die Unterdrückung von ER und CDK4/6 mit Hilfe ihrer Antagonisten ist entscheidend für die Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei Patienten mit ER+, HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs. Im Laufe der Zeit entwickeln Patienten jedoch häufig Östrogenrezeptor-Mutationen (ESR-Mutationen), die die Wirksamkeit der endokrinen Therapie verringern. Selektive Östrogenrezeptor-Degrader (SERDs) sind innovative neue Medikamente, die auf ESR-Mutationen abzielen und die Wirksamkeit von ET wiederherstellen.

#### Aktuelle Behandlungslandschaft

In der derzeitigen Behandlungslandschaft ist Fulvestrant das einzige zugelassene SERD. Es kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Therapien eingesetzt werden. Trotz seiner weit verbreiteten Anwendung hat Fulvestrant jedoch auch seine Grenzen. Seine Wirksamkeit ist bei einigen Patienten begrenzt, insbesondere bei solchen mit ESR1-Mutationen (ESR1m). Da Fulvestrant zudem intramuskulär injiziert werden muss, kann die Verabreichung für die Patienten schmerzhaft und belastend sein. Um diese Einschränkungen zu überwinden, werden derzeit neue orale SERDs entwickelt. Ein solcher oraler SERD namens Elacestrant wurde kürzlich für die Behandlung von Patienten mit ESR1m zugelassen. Imlunestrant, ein oraler SERD der nächsten Generation, hat sich in jüngsten Studien als sehr vielversprechend erwiesen. In Studien hat Imlunestrant eine starke Gehirnpenetration gezeigt und ist als reiner ER-Antagonist in der Lage, den ER kontinuierlich zu hemmen.

#### Die EMBER-3-Studie

Die EMBER-3-Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit von Imlunestrant als Monotherapie und in Kombination mit Abemaciclib bei Patienten mit ER+, HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs zu untersuchen, die zuvor mit ET behandelt worden waren. Diese randomisierte Studie umfasste 874 Teilnehmer, die in drei Gruppen im Verhältnis 1:1:1 aufgeteilt wurden: eine Gruppe erhielt Imlunestrant als Monotherapie,

eine andere Gruppe erhielt die Standard-ET (entweder Fulvestrant oder Exemestan) und die dritte Gruppe erhielt eine Kombination aus Imlunestrant und Abemaciclib. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben (OS), das PFS, bewertet durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR), die objektive Ansprechrate (ORR) und die Sicherheit.

### **Wichtigste Ergebnisse**

Die wichtigsten Ergebnisse der EMBER-3-Studie zeigen, dass die mit Imlunestrant als Monotherapie behandelten Patienten in der Gruppe der ESR1-Mutanten ein medianes PFS von 5,5 Monaten erreichten, verglichen mit 3,8 Monaten bei den Patienten, die die Standardtherapie ET erhielten. Dies entspricht einer 40-prozentigen Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer Progression oder eines Todes in der ESR1-Mutantengruppe. Weitere Analysen zeigten, dass die Imlunestrant-Monotherapie bei bestimmten Subpopulationen, darunter Patienten mit viszeraler Erkrankung, Patienten, die zuvor CDK4/6-Inhibitoren erhalten hatten, und Patienten mit Wildtyp- oder mutiertem Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) Status, eine überlegene Wirksamkeit zeigte. In der Gesamtpopulation zeigte Imlunestrant eine vergleichbare Wirksamkeit wie die Standardtherapie ET, mit einem medianen PFS von 5,6 Monaten gegenüber 5,5 Monaten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Imlunestrant eine vielversprechende therapeutische Option für Patienten mit ER+, HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs ist, insbesondere für solche mit ESR1-Mutationen.

---

### **Längerfristige Nachbeobachtung der Phase 3 von OlympiA zur Bewertung von Olaparib nach einer (neo)adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit pathogenen BRCA1/BRCA2-Keimbahnvarianten und HER2-negativem primären Brustkrebs mit hohem Risiko**

#### **Einführung**

Bei Patienten mit primärem HER2-Brustkrebs mit hohem Risiko besteht trotz der Standardbehandlungen, einschließlich der neuesten neoadjuvanten Chemotherapie, ein erhebliches Rezidivrisiko. Das Rezidivrisiko ist bei Patienten mit genetischen Prädispositionen - insbesondere pathogenen Keimbahnvarianten (gBRCApv) in den BRCA1- und BRCA2-Genen - die den Mechanismus der DNA-Schadensbehebung beeinträchtigen, noch größer. Neue zielgerichtete Therapien wie Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitoren haben sich als vielversprechender Ansatz zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei Hochrisikopatienten erwiesen, insbesondere bei Patienten mit BRCA1/BRCA2-bedingtem Brustkrebs.

#### **Gründe für die OlympiA-Studie**

Die Proteine BRCA1 und BRCA2 helfen bei der Reparatur von Doppelstrangbrüchen der DNA, während das Enzym PARP1 Einzelstrangbrüche der DNA repariert. PARP-Inhibitoren blockieren die Fähigkeit von PARP1, einzelsträngige Brüche zu reparieren. Wenn sie fortbestehen, können einzelsträngige Brüche während der DNA-Replikation zu doppelsträngigen Brüchen werden. Während doppelsträngige Brüche normalerweise

durch einen Mechanismus repariert werden, an dem BRCA1 und BRCA2 beteiligt sind, geschieht dies bei Personen mit BRCA1/2-Mutationen nicht. Daher führt die genomische Instabilität zum Zelltod in den mutierten Zellen. Die OlympiA-Studie wurde auf der Grundlage dieses Prinzips der synthetischen Letalität konzipiert, die eintritt, wenn die Hemmung von PARP1 im Zusammenhang mit einem Funktionsverlust der BRCA1- und BRCA2-Proteine tödlich wird.

Darüber hinaus sind Patienten mit gBRCApV in BRCA1 und BRCA2 Mutation prädisponiert für ER+ Brustkrebs und dreifach-negativen Brustkrebs (TNBC). Diese genetische Anfälligkeit unterstreicht den Bedarf an gezielten Maßnahmen für diese Hochrisikopopulationen.

### **Studienaufbau**

Die OlympiA-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Olaparib, einem PARP-Inhibitor, als adjuvante Therapie für Patienten mit gBRCApV und frühem HER2-negativem primärem Brustkrebs mit hohem Risiko. Die Studie umfasste zwei Patientengruppen: diejenigen, die zuvor eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten, und diejenigen, die sich einer adjuvanten Behandlung unterzogen. Alle Teilnehmer hatten gBRCA1 oder gBRCA2 pathogene Varianten und HER2-negativen primären Brustkrebs mit hohem Risiko. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Olaparib oder ein Placebo, so dass ein direkter Vergleich der Ergebnisse möglich war.

### **Wichtigste Ergebnisse**

#### **Vorgegebene Analysen**

Die Ergebnisse der vorab spezifizierten Analysen zeigten, dass Olaparib bei der ersten Zwischenanalyse das invasionsfreie Überleben (IDFS) und das krankheitsfreie Überleben in der Ferne (DDFS) signifikant verbesserte. In der zweiten Zwischenanalyse zeigte Olaparib auch eine signifikante Verbesserung des OS, was seinen potenziellen Nutzen für diese Hochrisikopopulation unterstreicht.

#### **Dritte vordefinierte Analyse**

Die dritte vordefinierte Analyse wurde 10 Jahre nach der Aufnahme des ersten Patienten durchgeführt, mit einer medianen Weiterverfolgung von 6,1 Jahren. Zum Zeitpunkt dieser Analyse zeigte die 6-Jahres-IDFS-Rate eine Verbesserung von 9,4% für Patienten, die Olaparib erhielten, im Vergleich zur Placebogruppe. Der Unterschied in der IDFS-Rate war in den verschiedenen Untergruppen konsistent, einschließlich derjenigen, die zuvor eine Chemotherapie oder eine platinbasierte Therapie erhalten hatten, sowie in den verschiedenen Hormonrezeptor- (HR) und BRCA-Statusgruppen (BRCA1, BRCA2 oder beide). Darüber hinaus ergab die IDFS-Analyse eine Gesamtverbesserung von 7,8%, wobei in allen Untergruppen konsistente Vorteile beobachtet wurden. Die OS-Daten zeigten ebenfalls signifikante Verbesserungen, was die Wirksamkeit von Olaparib weiter untermauert.

### **Sicherheitsprofil**

Das Sicherheitsprofil von Olaparib war günstig und räumte frühere Bedenken über mögliche unerwünschte Ereignisse aus. Insbesondere gab es nur wenige Fälle von myelodysplastischem Syndrom/akuter myeloischer Leukämie (MDS/AML). In der Behandlungsgruppe wurden vier Ereignisse gemeldet, in der Placebogruppe dagegen sechs. Andere Sicherheitsbedenken, wie Pneumonitis und das Auftreten neuer primärer Malignome, wurden ebenfalls sorgfältig überwacht und erwiesen sich als beherrschbar.

## **Fazit**

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse dieser Analyse nachdrücklich den Einsatz von adjuvantem Olaparib als Standardtherapie für Patienten mit gBRCApV und HER2-negativem primärem Brustkrebs mit hohem Risiko. Die konsistenten Vorteile, die in den verschiedenen Untergruppen beobachtet wurden, und das günstige Sicherheitsprofil stärken die Rolle von Olaparib als wirksame therapeutische Option in dieser Hochrisikogruppe.

---

## **Zusätzliche Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) im Vergleich zur ärztlichen Wahl der Chemotherapie (TPC) aus DESTINY-Breast06**

### **Hintergrund**

Hormonrezeptor-positiver, HER2-geringer oder HER2-ultrageringer metastasierender Brustkrebs (mBC) stellt eine große Herausforderung dar. Diese Art von Krebs ist besonders schwer zu behandeln, wenn die Krankheit nach endokrin-basierten Therapien fortschreitet. Um diesen klinischen Bedarf zu decken, wurde die Phase-3-Studie DESTINY-Breast06 durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd im Vergleich zu TPC bei Patienten mit mBC zu untersuchen. Die Studie umfasste Patienten mit HER2-geringer (Immunhistochemie [IHC] 1+ oder IHC 2+/in situ Hybridisierung-negativ) oder HER2-ultrageringer (IHC 0 mit Membranfärbung) mBC. In Frage kamen Patienten, bei denen nach mindestens einer endokrinen Therapie eine Progression eingetreten war und die noch keine Chemotherapie für mBC erhalten hatten.

### **Studienaufbau**

An der Studie nahmen 866 Patienten teil, die in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert wurden und entweder T-DXd (5,4 mg/kg intravenös alle 3 Wochen) oder TPC erhielten, das Capecitabin, nab-Paclitaxel oder Paclitaxel umfasste. Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten mindestens zwei vorherige Therapielinien einer endokrinen Therapie für mBC erhalten haben oder eine vorherige Therapielinie, wenn die Progression innerhalb von 24 Monaten nach der adjuvanten ET oder innerhalb von 6 Monaten nach der Erstlinien-ET (1L) in Kombination mit einem CDK4/6i aufgetreten war. Die Patienten wurden nach der Zeit bis zur Progression und dem Status der endokrinen Resistenz stratifiziert. Zu den wichtigsten gemessenen Ergebnissen gehörten PFS, bestätigte objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) und Sicherheit.

## **Wichtigste Ergebnisse**

### **Wirksamkeitsendpunkte**

T-DXd verbesserte das PFS im Vergleich zu TPC signifikant, mit einem medianen PFS von 13,2 Monaten bzw. 8,1 Monaten. Dieser Vorteil beim PFS war in allen Untergruppen der Zeit bis zur Progression (TTP) konsistent, einschließlich derjenigen mit schneller Progression (< 6 Monate), intermediärer Progression (6-12 Monate) und längeren Progressionsintervallen (> 12 Monate). Darüber hinaus waren ORR und DOR mit T-DXd in allen TTP-Untergruppen überlegen. Die Wirksamkeit war unabhängig davon, ob die Patienten eine primäre oder sekundäre endokrine Resistenz aufwiesen, konsistent, was die breite Anwendbarkeit von T-DXd in dieser Patientengruppe belegt.

### **Sicherheitsendpunkte**

Die Häufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen von Grad 3 und höher war in jeder TTP-Untergruppe zwischen T-DXd und TPC vergleichbar. Wichtig ist, dass das Sicherheitsprofil von T-DXd mit dem der gesamten Studienpopulation übereinstimmte und als überschaubar angesehen wurde.

### **Fazit**

T-DXd zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil bei PFS, ORR und DOR im Vergleich zu TPC, insbesondere bei Patienten mit rascher Progression (< 6 Monate TTP). Diese Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von T-DXd als wirksame frühe Behandlungsoption nach mindestens einer endokrinen Therapielinie bei Patienten mit hormonrezeptor-positivem, HER2-geringem oder HER2-ultrageringem mBC.

---

## **Ergebnisse der Phase-3-Studie PATINA zur Bewertung der Wirksamkeit von Palbociclib bei der Behandlung von HR+/HER2 mBC+**

### **Hintergrund**

HR+/HER2+ mBC stellt eine große Herausforderung für die Behandlung dar, insbesondere nach dem Fortschreiten der Krankheit im Anschluss an eine Induktions-Chemotherapie und eine Anti-HER2-Therapie. Um diesen klinischen Bedarf zu decken, wurde die Phase-III-Studie PATINA durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Zugabe von Palbociclib zur Anti-HER2-Therapie und ET bei Patienten mit HR+/HER2+ mBC zu untersuchen.

### **Studienaufbau**

An der PATINA-Studie nahmen 518 Patienten teil, die 6-8 Zyklen einer Induktionstherapie plus Trastuzumab plus Pertuzumab (HP) oder Trastuzumab (H) ohne Anzeichen eines Fortschreitens abgeschlossen hatten. Die Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder Palbociclib (125 mg täglich oral für 21 Tage, gefolgt von 7 Tagen Pause) in Kombination mit einer Anti-HER2-Therapie (H oder HP) plus ET oder eine Anti-HER2-Therapie plus ET allein. Zu den ET-Optionen gehörten Aromatasehemmer (AI) oder Fulvestrant, wobei bei prämenopausalen Patienten eine Ovarialsuppression erforderlich war. Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS, während die sekundären Endpunkte OS, ORR und Sicherheit waren.

### **Wichtigste Ergebnisse**

Zusätzlich gegebenes Palbociclib verbesserte das PFS im Vergleich zum Kontrollarm signifikant. Das mediane PFS betrug 44,3 Monate in der Palbociclib-Gruppe gegenüber 29,1 Monaten in der Kontrollgruppe, mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,74. Die bestätigte ORR betrug 29,2% in der Palbociclib-Gruppe gegenüber 22,2% in der Kontrollgruppe. Die Rate des klinischen Nutzens (CBR) lag bei 89,3% in der Palbociclib-Gruppe gegenüber 81,3% in der Kontrollgruppe.

### **Sicherheitsendpunkte**

Das häufigste unerwünschte Ereignis in der Palbociclib-Gruppe war eine Neutropenie dritten Grades. Außerdem traten in der Palbociclib-Gruppe häufiger Müdigkeit, Stomatitis und Durchfall der Grade 2 und 3 auf. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen vierten oder höheren Grades war in beiden Studienarmen ähnlich. Es wurden keine behandlungsbedingten Todesfälle gemeldet.

### **Fazit**

Die Phase-III-Studie PATINA zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS mit Palbociclib in Kombination mit einer Anti-HER2-Therapie plus ET bei einem überschaubaren Toxizitätsprofil. Diese Kombination könnte einen neuen Behandlungsstandard für Patienten mit HR+ HER2+ fortgeschrittenem Brustkrebs darstellen.

---

### **Ergebnisse der SOLTI VALENTINE Studie zur Bewertung von HER3-DXd bei frühem HR+/HER2-Brustkrebs mit hohem Risiko**

### **Hintergrund**

Trotz der Wirksamkeit von Chemotherapie und ET bei der Behandlung von HR+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium (EBC) ist die Rückfallquote nach wie vor hoch, was den Bedarf an wirksameren Behandlungsmöglichkeiten unterstreicht. HER3-DXd, ein auf HER3 ausgerichteter Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, hat sich als vielversprechend erwiesen, wenn es darum geht, den Behandlungserfolg bei verschiedenen Brustkrebs-Subtypen zu verbessern. Frühere Studien haben gezeigt, dass es in der Lage ist, die Zahl der tumorinfiltrierenden Lymphozyten (CeTIL) zu erhöhen und das klinische Ansprechen bei HR+/HER2- EBC zu verbessern, was es zu einer potenziellen zielgerichteten Therapie für diese Hochrisikogruppe macht.

## **Studienaufbau**

Die SOLTI VALENTINE-Studie wurde konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von HER3-DXd mit oder ohne Letrozol (LET) im Vergleich zur Standardchemotherapie bei Patienten mit operablem HR+/HER2- EBC im Stadium II-III mit hohem Risiko zu untersuchen. Mit dieser randomisierten, offenen neoadjuvanten Studie sollte untersucht werden, ob HER3-DXd eine vergleichbare Wirksamkeit mit einem günstigeren Sicherheitsprofil als die herkömmliche Chemotherapie bieten könnte. In der Studie wurden die Patienten in drei Behandlungsarme randomisiert: Arm A erhielt eine HER3-DXd-Monotherapie, Arm B erhielt HER3-DXd in Kombination mit LET, und Arm C erhielt eine Standard-Chemotherapie. Der primäre Endpunkt der Studie war die Rate des pathologischen vollständigen Ansprechens (pCR) bei der Operation. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Restkrebslast (RCB), die Gesamtansprechrage, Veränderungen im CeTIL-Score, die Sicherheit, das invasive DFS und das OS.

## **Wichtigste Ergebnisse**

### **Wirksamkeitsendpunkte**

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit zeigten, dass die pCR-Raten niedrig und in allen drei Armen vergleichbar waren: 4,0% in Arm A, 2,1% in Arm B und 4,2% in Arm C. Allerdings waren die RCB0/1-Raten in Arm C (30,4%) höher als in den Armen A (18,4%) und B (12,5%). Trotz dieser Ergebnisse war die Gesamtansprechrage in allen Gruppen hoch, mit 72,0% in Arm A, 81,3% in Arm B und 70,8% in Arm C. Insbesondere zeigten die HER3-DXd-Arme einen signifikanten Anstieg der CeTIL-Werte gegenüber dem Ausgangswert. Darüber hinaus führte HER3-DXd zu einer Verringerung von Ki-67 (einem Marker für die Zellproliferation) und zu einer wünschenswerten Verschiebung des PAM50-Risikoprofils (Prediction Analysis of Microarray 50) von hoch/mittel zu niedrig und von luminalen B zu luminalen A/normalen Subtypen. Diese Ergebnisse deuten auf einen günstigen Einfluss auf die Tumorbiologie und einen potenziellen langfristigen Nutzen von HER3-DXd hin.

### **Sicherheitsendpunkte**

In Bezug auf die Sicherheit zeigte HER3-DXd im Vergleich zur Standardchemotherapie ein günstigeres Profil. Die Häufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen des Grads 3 oder höher war in den HER3-DXd-Armen geringer (18,0% in Arm A, 16,7% in Arm B) als in Arm C (54,2%). Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in den HER3-DXd-Armen waren Übelkeit, Alopezie,

Müdigkeit und Durchfall, wobei Nebenwirkungen im Allgemeinen häufiger auftraten, wenn sie mit LET kombiniert wurden. Wichtig ist, dass die Sicherheitsergebnisse darauf hindeuten, dass HER3-DXd besser vertragen wird als eine konventionelle Chemotherapie, was die Lebensqualität der behandelten Patienten verbessern könnte.

## **Fazit**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass HER3-DXd, mit oder ohne LET, ähnliche pCR-Raten wie die Chemotherapie aufwies, jedoch mit einem günstigeren Sicherheitsprofil. Die signifikanten Korrelationen zwischen CeTIL-Veränderungen und radiologischem Ansprechen deuten darauf hin, dass HER3-DXd einzigartige immunmodulatorische Effekte hat, die zu seiner therapeutischen Wirksamkeit beitragen könnten. Diese Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von HER3-DXd als gezielte Behandlungsstrategie für HR+/HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko, das in künftigen klinischen Studien weiter untersucht werden sollte.

---

## **Explorative Biomarker-Analyse in der Phase-3-Studie KEYNOTE-522**

### **Einführung**

Die KEYNOTE-522-Studie untersuchte die Wirksamkeit von neoadjuvanten Pembrolizumab (Pembro) in Kombination mit einer Chemotherapie (Chemo), gefolgt von adjuvanten Pembro, bei Patienten mit TNBC im Frühstadium und hohem Risiko. Dieser Ansatz wurde untersucht, um festzustellen, ob die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab die Ergebnisse im Vergleich zur Chemotherapie allein verbessern kann. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine signifikante Verbesserung der pCR, des ereignisfreien Überlebens (EFS) und des OS durch die Kombination von Pembro und Chemotherapie. Um die zugrundeliegenden Mechanismen, die diesen Vorteilen zugrunde liegen, besser zu verstehen, wurde eine explorative Biomarker-Analyse durchgeführt, um die Assoziation von Tumormutationslast (TMB), T-Zell-entzündetem 18-Genexpressionsprofil (TcellinfGEP) und Nicht-TcellinfGEP-Signaturen mit pCR und EFS zu bewerten.

### **Studienaufbau**

In Frage kamen Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-TNBC im Frühstadium, die vor der Behandlung Tumorproben zur Verfügung stellten. Die Studie nutzte die Ganz-Exom-Sequenzierung (WES) und die RNA-Sequenzierung (RNAseq), um relevante Biomarker zu bewerten. Das primäre Ziel der Biomarker-Analyse bestand darin, die Assoziationen zwischen TMB-, TcellinfGEP- und Nicht-TcellinfGEP-Signaturen mit der pCR und dem EFS zu bestimmen, falls vorhanden. Diese Assoziationen wurden mittels logistischer Regression und Cox-Proportional-Hazards-Modellen bewertet. Zu den sekundären Zielen gehörte auch die Bewertung von RNAseq-basierten molekularen Subtypen, BRCA/HRD-Status, HER2-Genexpression und PTEN-Verlustsignatur.



## **Wichtigste Ergebnisse**

Die wichtigsten Ergebnisse der Analyse zeigten mehrere wichtige Zusammenhänge auf. Erstens war TcellinfGEP sowohl mit pCR als auch mit EFS in beiden Behandlungsarmen positiv assoziiert, was sein Potenzial als konsistenter prognostischer Biomarker bei TNBC unterstreicht. Dies deutet darauf hin, dass Tumoren mit einer höheren T-Zell-entzündeten Genexpression eher auf die Therapie ansprechen und somit bessere Überlebensergebnisse erzielen. Die Studie ergab auch, dass TMB in der Pembro + Chemo-Gruppe mit einer besseren pCR und einem besseren Überleben assoziiert war, während sich in der Placebo + Chemo-Gruppe kein Zusammenhang zeigte. Dieser Befund deutet darauf hin, dass TMB ein prognostischer Biomarker sein könnte, wenn die Behandlung den Einsatz von Pembro mit einer Chemotherapie kombiniert.

Die Studie ergab auch, dass Nicht-TcellinfGEP-Signaturen wie Proliferation und Glykolyse mit pCR, aber nicht mit EFS assoziiert waren. Dies deutet darauf hin, dass Tumoren mit höherer Proliferationsaktivität und höherem glykolytischen Stoffwechsel zwar anfänglich auf die Behandlung ansprechen, aber nicht unbedingt zu einem langfristigen Überlebensvorteil führen.

Die weitere Auswertung der sekundären Biomarker zeigte positive Assoziationen zwischen der PTEN-Verlustsignatur, dem BRCA/HRD-Status und der pCR in beiden Behandlungsarmen, was darauf hindeutet, dass diese genetischen Veränderungen das Ansprechen auf die Behandlung beeinflussen können. Im Gegensatz dazu zeigte die HER2-Genexpression keine Assoziation mit der pCR oder dem EFS nach Adjustierung für TcellinfGEP, was darauf hindeutet, dass die HER2-Expression allein kein zuverlässiger Biomarker für die Vorhersage der Ergebnisse bei TNBC ist, die mit Immuntherapie und Chemotherapie behandelt werden.

## **Fazit**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die explorative Biomarker-Analyse der KEYNOTE-522-Studie TcellinfGEP als konsistenten prognostischen Biomarker für pCR und EFS in beiden Behandlungsarmen identifiziert hat, was seine potenzielle Rolle bei der Steuerung von Behandlungsentscheidungen bei TNBC unterstreicht. TMB erwies sich insbesondere bei Patienten, die Pembro + Chemo erhielten, als prädiktiv für ein verbessertes EFS, was seine Verwendung als prädiktiver Biomarker für den Nutzen einer Immuntherapie unterstützt. Insgesamt zeigte Pembro + Chemo Vorteile in der Wirksamkeit gegenüber der alleinigen Chemotherapie, unabhängig von den durch Biomarker definierten Untergruppen.

---