

Früher triplenegativer Brustkrebs

Signifikant: verbessertes Überleben mit adjuvantem Pembrolizumab

Triplenegativer Brustkrebs (TNBC) gilt als schwierig zu behandelndem Tumor mit insgesamt hohem Rezidivrisiko. Unter der Zugabe des PD-L1-Inhibitor Pembrolizumab (Keytruda®) zur Chemotherapie in der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie wurde jetzt ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (OS) nachgewiesen. Dieses finale Resultat ergab die plazebokontrollierte Phase-III-Studie KEYNOTE-522 mit einem medianen Follow-up von mehr als 6 Jahren (75,1 Monate).

Die prospektive, randomisierte, kontrollierte Vergleichsstudie hatte bereits in früheren Analysen signifikante Verbesserungen beim pathologisch kompletten Ansprechen und beim eventfreien Überleben – beides primäre Endpunkte der Studie – unter dieser Therapie bei den Hochrisikopatientinnen gezeigt.

Einbezogen waren über 1100 Patientinnen mit zuvor unbehandeltem TNBC im Stadium II oder III. Sie erhielten im Verhältnis 2:1

- die *neoadjuvante Therapie* mit 4 Zyklen Pembrolizumab oder Plazebo alle drei Wochen plus Paclitaxel und Carboplatin, gefolgt von 4 Zyklen Pembrolizumab oder Plazebo plus Doxorubicin–Cyclophosphamid oder Epirubicin–Cyclophosphamid
- und nach der Chirurgie die *adjuvante Behandlung* mit Pembrolizumab (**Pembrolizumab/Chemotherapie-Gruppe**) oder Plazebo (**Plazebo–Chemotherapie-Gruppe**) alle 3 Wochen für bis zu 9 Zyklen.

Follow-up: nach 5 Jahren leben rund 87 Prozent in der Studiengruppe

Von den 1174 randomisierten Patientinnen waren 784 in der Pembrolizumab–Chemotherapie-Gruppe und 390 in der Plazebo–Chemotherapie-Gruppe (= Kontrollgruppe). Beim Daten-Cutoff am 22. März 2024 war im Durchschnitt 75,1 Monate (Spanne 65,9–84,0) nachbeobachtet worden. Das geschätzte Gesamtüberleben (OS) bei 60 Monaten wurde von 86,6% (95%-KI: 84,0–88,8) der Patientinnen in der Studiengruppe erreicht und von 81,7% (77,5–85,2) in der Kontrollgruppe ($p = 0,002$). Im März 2024 waren insgesamt 200 Frauen gestorben, 14,7% in der Studiengruppe und 21,8% in der Kontrollgruppe.

In der Diskussion der Studienresultate weisen die Studienautoren daraufhin, dass bereits bei der ersten geplanten Analyse die Zugabe von Pembrolizumab zur neoadjuvanten Chemotherapie einen signifikant höheren Anteil von Patientinnen mit pathologisch komplettem Ansprechen zum Zeitpunkt der definitiven Chirurgie brachte. Bei der Auswertung der OS-Daten wurde nun ein deutlich niedrigeres Sterberisiko in der Stu-

diengruppe beobachtet, interessanterweise unabhängig vom pathologisch kompletten Ansprechen. Auch wenn dieses Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren sei, liesse sich vermuten, dass der Benefit durch Pembrolizumab den entsprechenden Erwartungen noch übersteige. Möglicherweise könne eine Änderung der Tumorbiologie durch die Immuntherapie am Ende der neoadjuvanten Phase oder während der adjuvanten Behandlung eine Rolle spielen, so die Einschätzung.

Die Nebenwirkungen von Grad 3 und höher betrafen im gesamten Studienverlauf 77,1% (vs. 73,3%) der Patientinnen, sie betrafen vor allem Neutropenie und Anämie und entsprachen dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab sowie der Chemotherapie.

In ihrer Folgerung betonen die Studienärzte die signifikante Überlebensverlängerung unter der (neo-)adjuvanten Therapiestrategie mit Pembrolizumab-Chemotherapie verglichen mit der Chemotherapie ohne den PD-L1-Inhibitor beim frühen TNBC. Der Nutzen betraf Subgruppen mit prognostischen Risikofaktoren wie Lymphknotenbeteiligung und grossem Tumor; der Beobachtung zufolge war der Benefit aber unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus und dem Ergebnis bezüglich des pathologisch kompletten Therapieansprechens. □

Bärbel Hirrlé

Quelle: Schmid P et al.: Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2024; 391 (21): 1981-1991.