

## CCNE1 und PLK1 als Biomarker für Resistenz gegenüber Palbociclib bei metastasiertem HR+/HER2- Brustkrebs bestätigt

**Datum:** 28.02.2024

**Original Titel:**

CCNE1 and PLK1 Mediate Resistance to Palbociclib in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer

**Kurz & fundiert**

- CDK4/6-Inhibitoren bei metastasiertem HR+/HER2- Brustkrebs – Ansprechprognose?
- Ermittlung von Biomarkern für schlechtes Ansprechen
- Analyse der Genexpression in 455 Tumorproben aus der Phase-III-Studie „PEARL“
- Behandlung mit CDK4/6-Inhibitor Palbociclib
- Nicht-luminaler Tumortyp, hoher CCNE1- und PLK1-Level mit Resistenz gegenüber Palbociclib assoziiert

**MedWiss – CDK4/6-Inhibitoren wie Palbociclib stellen in Kombination mit Hormontherapie die bevorzugte Erstlinientherapie für viele Patientinnen mit metastasiertem HR+/HER2- Brustkrebs dar. Daher ist es sehr wichtig, bereits im Vorfeld diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die nicht gut auf die Behandlung ansprechen werden. In einer Studie wurde deshalb die Genexpression in 455 Tumorproben aus der Phase-III-Studie „PEARL“ untersucht, um mögliche prognostisch relevante Biomarker zu identifizieren. Die Studie zeigte, dass ein nicht-luminaler Tumortyp sowie ein hohes CCNE1- und PLK1-Level mit der Resistenz gegenüber Palbociclib assoziiert waren.**

---

Die Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6 sind zwei Enzyme, die an wichtigen Signalwegen der Zellproliferation beteiligt sind. Bei Hormonrezeptor-positivem (HR+) Brustkrebs stellen diese Enzyme den Hauptmediator für Zellwachstum und -vermehrung dar. Mit CDK4/6-Inhibitoren wie Palbociclib werden CDK 4 und 6 gehemmt und das Wachstum und die Vermehrung von Krebszellen so eingeschränkt. Bei metastasiertem HR+/ humanem epidermalem Wachstumsfaktor 2-negativem (HER2-) Brustkrebs, stellt die Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Hormontherapie für viele Patientinnen die bevorzugte Erstlinienbehandlung dar. Bei einigen Patientinnen spricht die Krankheit jedoch kaum auf die Behandlung an.

### **Für wen funktionieren CDK4/6-Inhibitoren bei metastasiertem HR+/HER2- Brustkrebs?**

Um bereits vor Behandlungsbeginn abschätzen zu können, ob die Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren geeignet ist, wurde eine Studie für die Identifizierung von Biomarkern durchgeführt. Hierfür wurde die Genexpression in 455 Tumorproben aus der Phase-III-Studie „PEARL“ untersucht. In dieser Phase-III-Studie wurde die Kombinationsbehandlung Palbociclib plus Hormontherapie mit

Chemotherapie (Capecitabin) verglichen. Für die Identifizierung von Biomarkern wurde nun untersucht, ob bestimmte Gene in den Tumorzellen besonders häufig in das zugehörige Protein übersetzt werden. Diese Häufigkeiten wurden mit der Wirksamkeit der Studienbehandlungen verglichen. So kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob bestimmte Merkmale eines Tumors mit einer Unempfindlichkeit gegenüber der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren in Verbindung stehen. In Zukunft können diese Merkmale dann genutzt werden, um die richtige Behandlung für den Einzelfall auszuwählen.

### **Ermittlung von Biomarkern für schlechtes Ansprechen**

Die Studie zeigte, dass Patientinnen, bei denen ein nicht-luminaler Tumortyp oder ein hohes CCNE1-Level vorlag, deutlich besser auf die Behandlung mit Chemotherapie als mit Palbociclib plus Hormontherapie ansprechen. Die Merkmale scheinen also mit einer Unempfindlichkeit gegenüber der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren assoziiert zu sein.

Medianes progressionsfreies Überleben mit Palbociclib plus Hormontherapie versus Capecitabin:

- Bei nicht-luminalen Tumortyp:
  - 2,4 Monate versus 9,3 Monate
  - Hazard Ratio, HR: 4,16; 95 % Konfidenzintervall, KI: 2,46 - 7,05;  $p < 0,0001$
- Bei hohem CCNE1-Level:
  - 6,2 versus 9,3 Monate
  - HR: 1,55; 95 % KI: 1,15 - 2,08;  $p = 0,0036$

Zudem wurden bei Patientinnen mit refraktärer Erkrankung nach der Palbociclib-Behandlung ein hohes PLK1-Level festgestellt. In einem zusätzlichen Datenset waren Tumore mit hoher PLK1-Expression mit einem signifikant schlechteren progressionsfreien Überleben assoziiert, als Tumore mit niedrigerem PLK1-Level.

### **Drei Biomarker mit schlechtem Ansprechen auf Palbociclib assoziiert**

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Studie eine Assoziation zwischen nicht-luminalen Tumortyp sowie hohem CCNE1-Level und der Resistenz gegenüber der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren bei metastasiertem HR+/HER2- Brustkrebs bestätigen konnte. Hohe PLK1-Level bei Patientinnen mit refraktärer Erkrankung suggerierten ebenfalls eine Assoziation zu der Resistenz gegenüber CDK4/6-Inhibitoren.

#### **Referenzen:**

Guerrero-Zotano Á, Belli S, Zielinski C, Gil-Gil M, Fernandez-Serra A, Ruiz-Borrego M, Ciruelos Gil EM, Pascual J, Muñoz-Mateu M, Bermejo B, Margeli Vila M, Antón A, Murillo L, Nissenbaum B, Liu Y, Herranz J, Fernández-García D, Caballero R, López-Guerrero JA, Bianco R, Formisano L, Turner N, Martín M. CCNE1 and PLK1 Mediate Resistance to Palbociclib in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2023 Apr 14;29(8):1557-1568. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2206 . PMID: 36749874 ; PMCID: PMC10102847.