



# Stand der translationalen Forschung *Year in review*



Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf

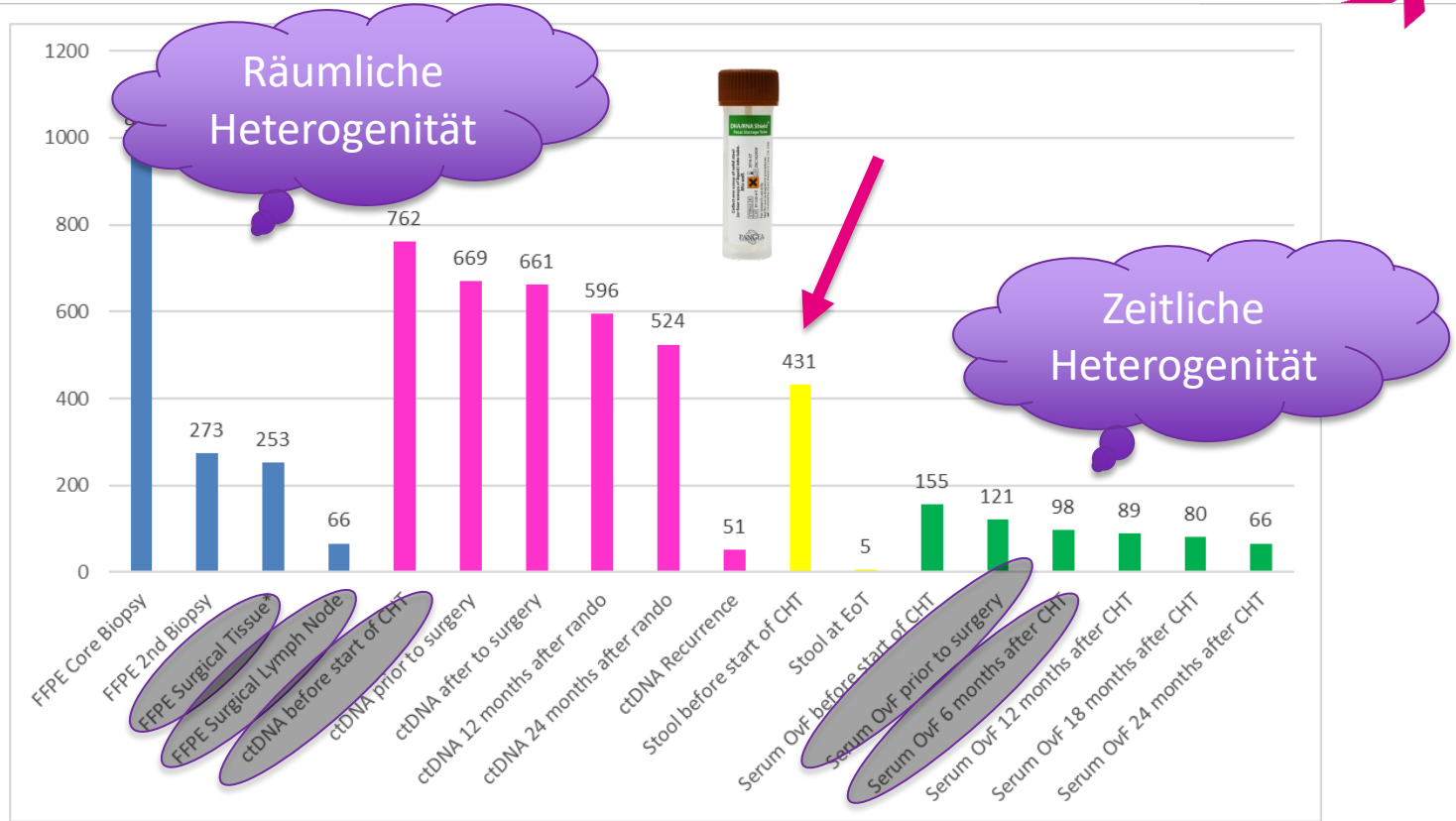
- Onkowissen, Medconcept

- Gewebekbanken (Primärtumor, Metastasen)
- Liquid-Biopsy-Banken (*Liquor, Blut, Saliva, Urin*)
- Stuhlbanken („*Oncobiom*“)
- Bioproben **vor, während** und **nach** der Therapie (*zeitliche intratumorale Heterogenität*)
- Strukturiert erhobene klinische Daten mit Follow-up (*klinische große Studienkohorten*)

**Ziel: Identifikation von neuen prognostischen und prädiktiven Biomarkern zur Therapieoptimierung, Etablierung neuer innovativer Therapiestrategien**



# Beispiel: Biomaterial GeparDouze












# Year in review

## Neue Biomarker 2023 aus den GBG-Studien

PRECISION MEDICINE AND IMAGING | SEPTEMBER 01 2023

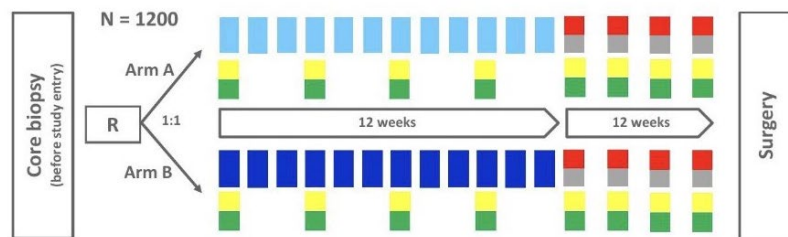
## Caveolin Gene Expression Predicts Clinical Outcomes for Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer Treated with Paclitaxel-Based Chemotherapy in the GeparSepto Trial

Terence M. Williams   ; Andreas Schneeweiss  ; Christian Jackisch  ; Changxian Shen  ; Karsten E. Weber  ;  
Peter A. Fasching  ; Carsten Denkert  ; Jenny Furlanetto  ; Ernst Heinmöller  ; Sabine Schmatloch  ; Thomas Karn  ;  
Christopher W. Szeto  ; Marion T. van Mackelenbergh  ; Valentina Nekljudova  ; Elmar Stickeler  ; Patrick Soon-Shiong  ;  
Christian Schem  ; Thomas Mairinger  ; Volkmar Müller  ; Frederik Marme  ; Michael Untch  ; Sibylle Loibl 

Welche prognostische und prädiktive Bedeutung hat Caveolin für HER2 – negative Mammakarzinompatientinnen unter neoadjuvanter Therapie mit Taxanen / EC?

-> *Korrelation CAV1/2 RNA Expression mit PCR, DFS, OS unter Berücksichtigung der Therapiearme*

# NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69–GeparSepto

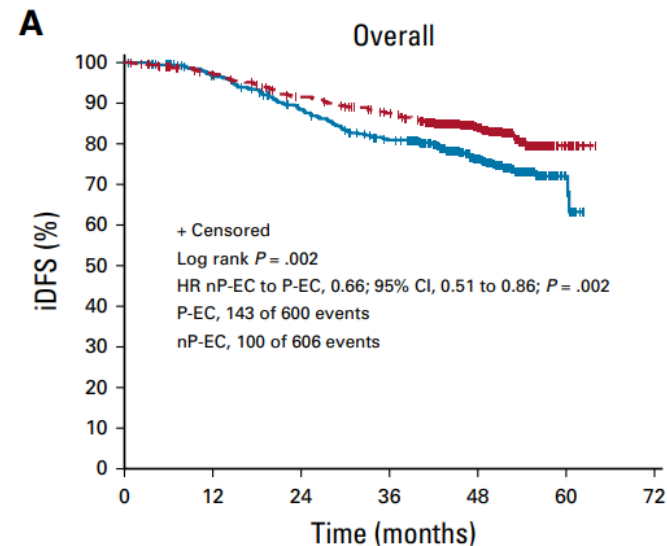


### STRATIFICATION FACTORS:

- HER2+/HR- vs. HER2+/HR+ vs. HER2-/HR- vs. HER2-/HR+
- Ki67 (≤20% vs. >20%)
- SPARC (positive vs. negative)

- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> weekly
- Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup>
- Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>
- Nab-paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> weekly  
The dose was reduced to 125 mg/m<sup>2</sup> after recruitment of 464 patients
- HER2 positive patients:  
Trastuzumab 8 mg/kg (loading dose) → 6 mg/kg
- Pertuzumab 840 mg (loading dose) → 420 mg

pCR-Rate Paclitaxel: 29% (95%KI: 25-33)  
pCR-Rate nab-Paclitaxel: 38% (95%KI: 35-42)

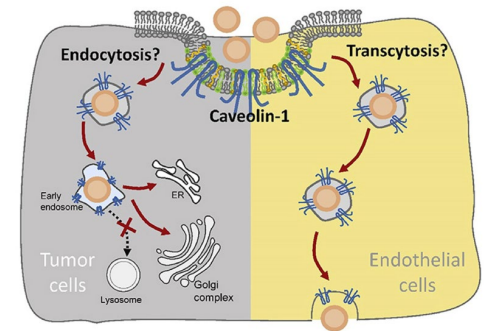


### No at risk:

Time (months)	0	12	24	36	48	60	72
P-EC 600	600	565	507	453	295	18	0
nP-EC 606	606	574	530	497	315	21	0

# Caveolin beim Mammakarzinom

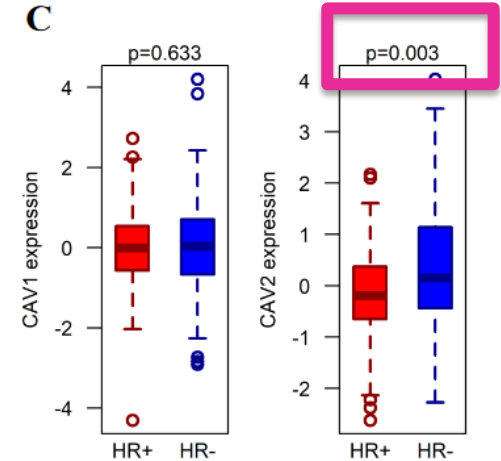
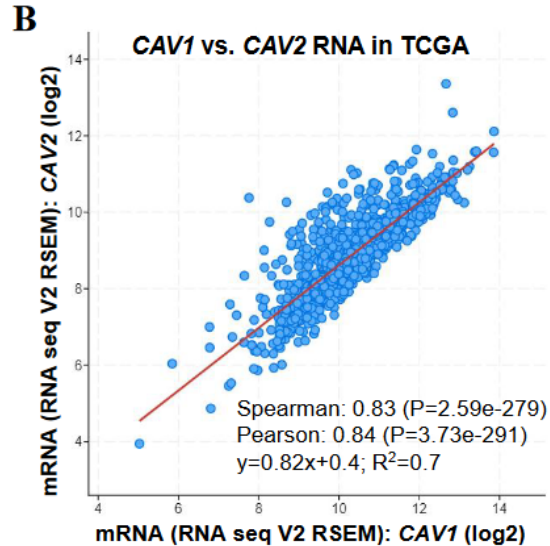
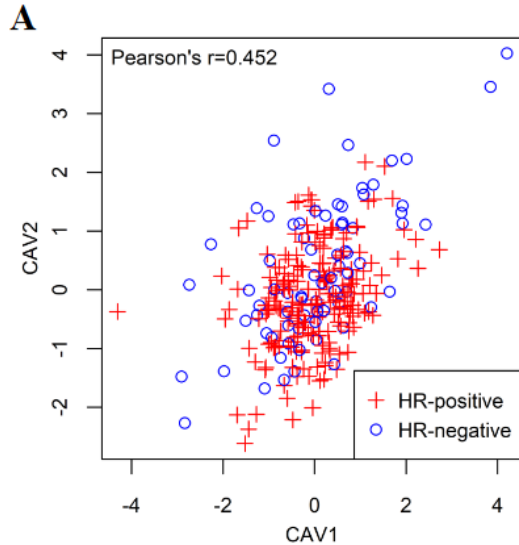
- **Caveoline** sind Membranproteine
- Spielen eine wichtige Rolle bei der Endocytose und Transcytose  
(*Formierung der Caveola, vor allem Caveolin 1*)
- Hohe **Caveolin1** Expression:
  - vor allem bei TNBC
  - möglicher Marker für schlechteres Ansprechen auf Paclitaxel
  - korreliert mit einem höheren Nab-Paclitaxel-Ansprechen (*höherer Uptake über caveolae vermittelte Endozytose -> verbessertes Outcome*)
- Bedeutung von **Caveolin2** noch unklar



Yang C et al, Acta Pharm Sin B. 2021



# CAV1/2-Expression abhängig vom HR-Status



- CAV1 Expression korreliert mit der CAV2-Expression
- TNBC weist eine höhere CAV2-Expression auf als HR-pos

# CAV1/2-Expression – keine Korrelation mit PCR-Rate

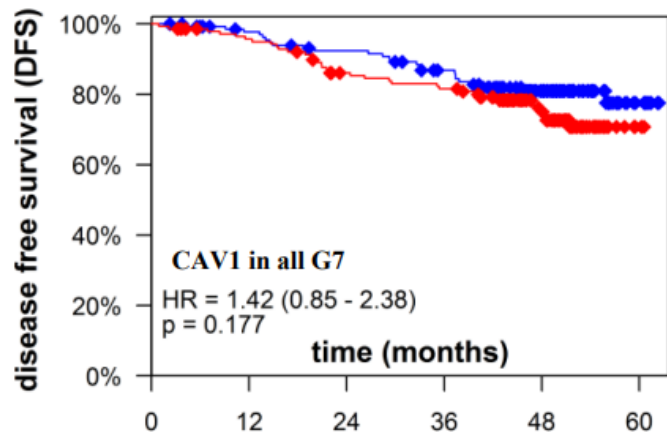
Keine Korrelation zwischen CAV1/2-Expression und PCR-Rate  
unabhängig vom HR-Status

Endpoint	CAV1			CAV2		
	HR-negative	HR-positive	P	HR-negative	HR-positive	P
	OR/HR (95%CI)	OR/HR (95%CI)		OR/HR (95%CI)	OR/HR (95%CI)	
ypT0N0	0.85 (0.31-2.33)	0.69 (0.28-1.70)	0.770	0.33 (0.48-3.68)	0.67 (0.26-1.70)	0.327

Hohe CAV1/2-Expression -> höhere PCR-Rate mit Nab-Paclitaxel im  
Vergleich zu Paclitaxel

Endpoint	CAV1			CAV2		
	low	high	P	low	high	P
	OR/HR (95%CI)	OR/HR (95%CI)		OR/HR (95%CI)	OR/HR (95%CI)	
ypT0N0	0.94 (0.38-2.34)	4.92 (1.70-14.22)	0.023	0.95 (0.39-2.29)	5.39 (1.76-16.47)	0.019

# Hohe CAV1-Expression korreliert mit verkürztem DFS und OS in der Taxankohorte



	0	12	24	36	48	60
low	138	127	118	106	67	10
high	141	131	113	107	67	2

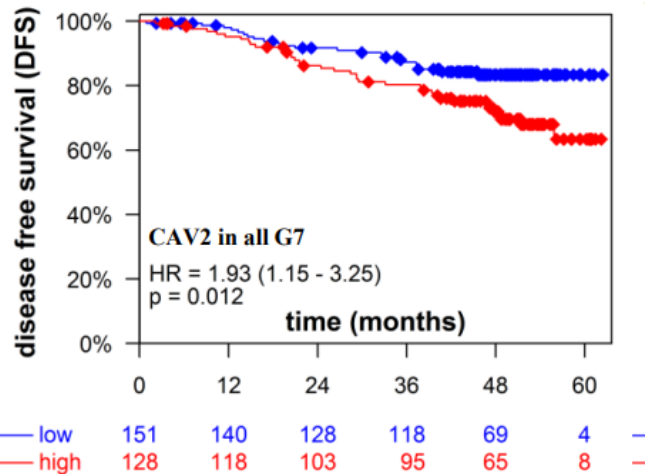
High CAV1 expression -> worse DFS and OS in paclitaxel-treated patients (\*also by multivariate analysis)

DFS CAV1	HR	95% CI	p-value
all	1,42	0,85-2,38	0,177
<b>Pac treated *</b>	<b>2,42</b>	<b>1,18-5,00</b>	<b>0,013</b>
nPac treated	0,83	0,39-1,74	0,614
<b>HR neg</b>	<b>2,68</b>	<b>0,96-7,44</b>	<b>0,049</b>
HR pos	1,09	0,59-2,02	0,781

OS CAV1	HR	95% CI	p-value
all	1,68	0,85-3,33	0,134
<b>Pac treated *</b>	<b>4,28</b>	<b>1,57-11,69</b>	<b>0,002</b>
nPac treated	0,55	0,19-1,58	0,261
HR neg	2,70	0,54-13,37	0,206
HR pos	1,51	0,70-3,26	0,289

Univariate

# Hohe CAV2-Expression korreliert mit verkürztem DFS und OS in der Gesamtkohorte



High CAV2 was associated with worse DFS and OS in all patients, in paclitaxel-treated patients and in patients with TNBC (*\*also by multivariate analysis*)

DFS CAV2	HR	95% CI	p-value
all *	1,93	1,15-3,25	0,012
Pac treated *	2,01	0,99-4,08	0,047
nPac treated	1,88	0,87-4,08	0,102
HR neg *	3,72	1,23-11,24	0,012
HR pos	1,46	0,79-2,70	0,222

OS CAV2	HR	95% CI	p-value
all *	2,00	1,01-3,96	0,044
Pac treated *	2,20	0,91-5,32	0,071
nPac treated	1,87	0,63-5,57	0,255
HR neg *	6,83	0,84-55,53	0,037
HR pos	1,58	0,74-3,38	0,233

Univariate

- Hohe CAV1/2-Expression ist mit verkürztem DFS und OS bei **Paclitaxel-behandelten Patientinnen** assoziiert
- Bei **nab-Paclitaxel behandelten Patientinnen** hat eine hohe CAV1/2-Expression keine Bedeutung für das DFS und OS, aber ist mit einer höhere PCR-Rate assoziiert
- Weitere Validerung notwendig

CLINICAL CANCER RESEARCH | PRECISION MEDICINE AND IMAGING

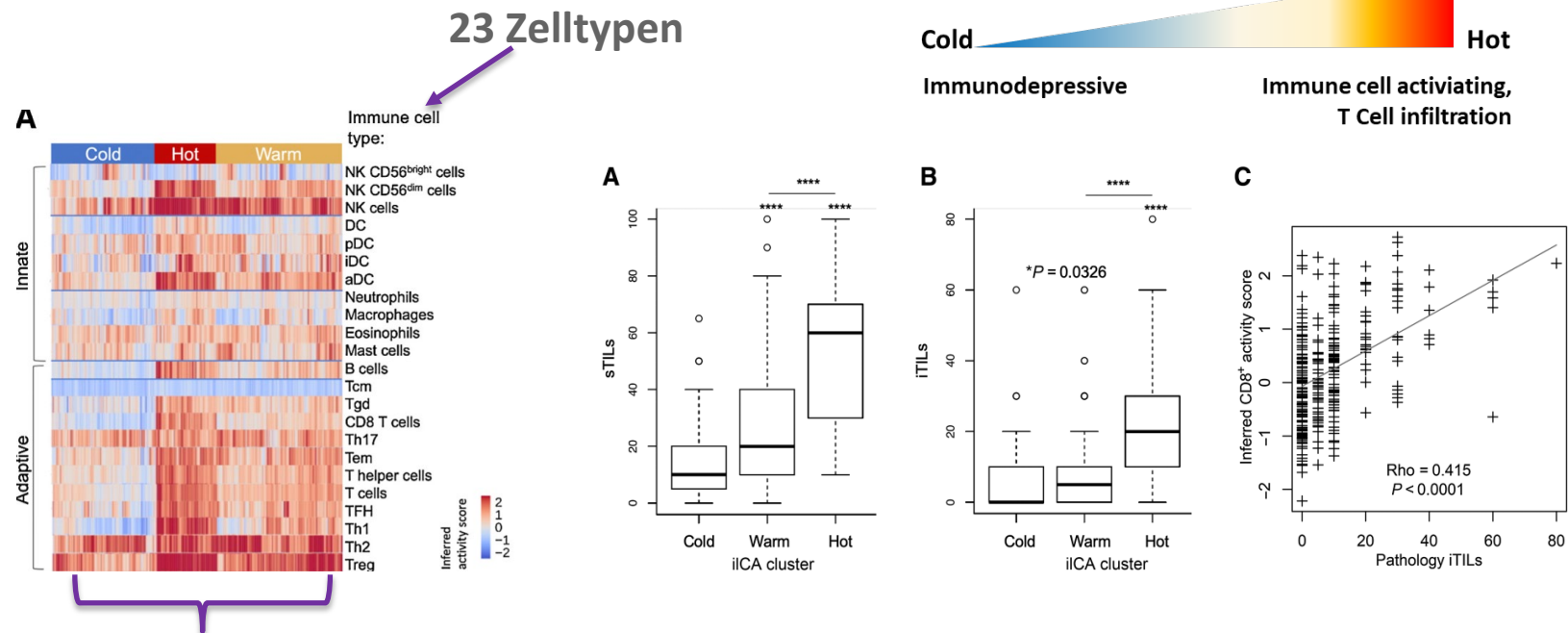
## Inferred Immune-Cell Activity Is an Independent Predictor of HER2-Negative Breast Cancer Prognosis and Response to Paclitaxel-Based Therapy in the **GeparSepto** Trial

Peter A. Fasching<sup>1</sup>, Christopher Szeto<sup>2</sup>, Carsten Denkert<sup>3</sup>, Stephen Benz<sup>2</sup>, Karsten Weber<sup>4</sup>, Patricia Spilman<sup>5</sup>, Jan Budczies<sup>6</sup>, Andreas Schneeweiss<sup>7</sup>, Elmar Stickeler<sup>8</sup>, Sabine Schmatloch<sup>9</sup>, Christian Jackisch<sup>10</sup>, Thomas Karn<sup>11</sup>, Hans Peter Sinn<sup>12</sup>, Mathias Warm<sup>13</sup>, Marion van Mackelenbergh<sup>14</sup>, Shahrooz Rabizadeh<sup>2</sup>, Christian Schem<sup>15</sup>, Ernst Heinmöller<sup>16</sup>, Volkmar Mueller<sup>17</sup>, Frederik Marmé<sup>18</sup>, Patrick Soon-Shiong<sup>5</sup>, Valentina Nekljudova<sup>4</sup>, Michael Untch<sup>19</sup>, and Sibylle Loibl<sup>4</sup>

Welche Bedeutung hat die „Inferred Immune-Cell Activity (iICA)“ für die Prognose und das Therapieansprechen auf eine Taxan-haltige Chemotherapie?

- N=279 patients with HER2-negative breast cancer
- RNA-seq-based profiling of 104 immune-cell-specific genes to assess inferred Immune Cell Activity (iICA) of 23 immune-cell types
- Hierarchical clustering: iICA “hot,” “warm,” or “cold” by comparison of iICA in the G7 cohort relative to that of 1467 samples from a tumor database established by Nantomics LLC.
- Correlations between iICA cluster, pathology-assessed tumor-infiltrating lymphocytes (TIL), and hormone receptor (HR) status for pathologic complete response (pCR), disease-free survival (DFS), and overall survival (OS)

# Inferred Immune Cell Activity (iICA) of 23 immune-cell types



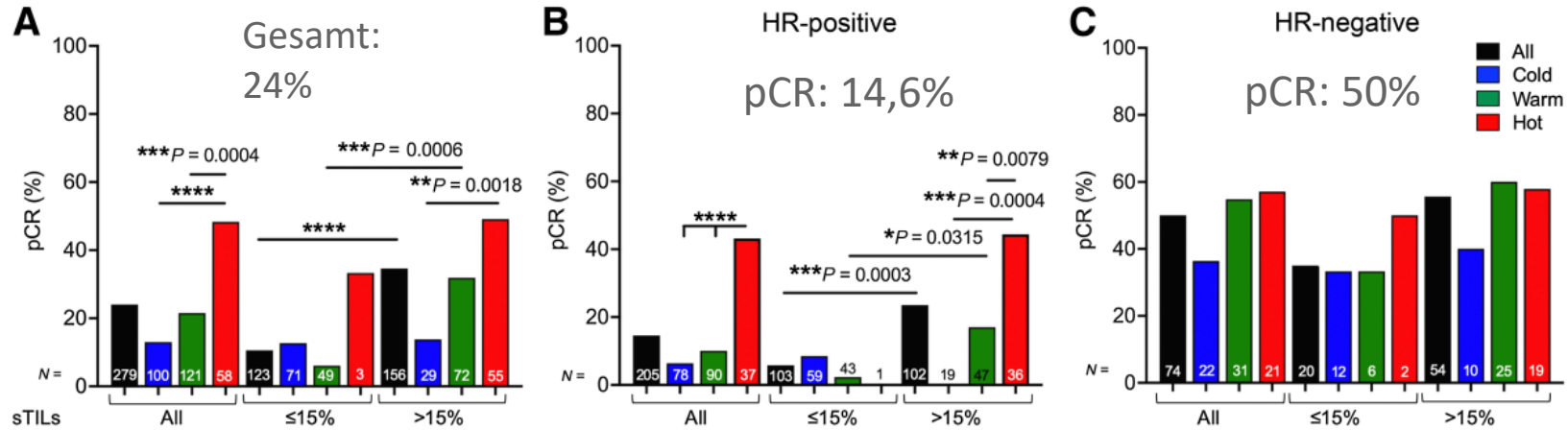
Cold Hot  
Immunodepressive      Immune cell activating,  
T Cell infiltration

N=104 Gene

Hot iICA Cluster korrelieren mit hoher Anzahl sTiLs / iTiLs  
Cold cluster meist sTiLs  $\leq 15\%$   
Warm / hot clusters meist  $> 15\%$  sTiLs.

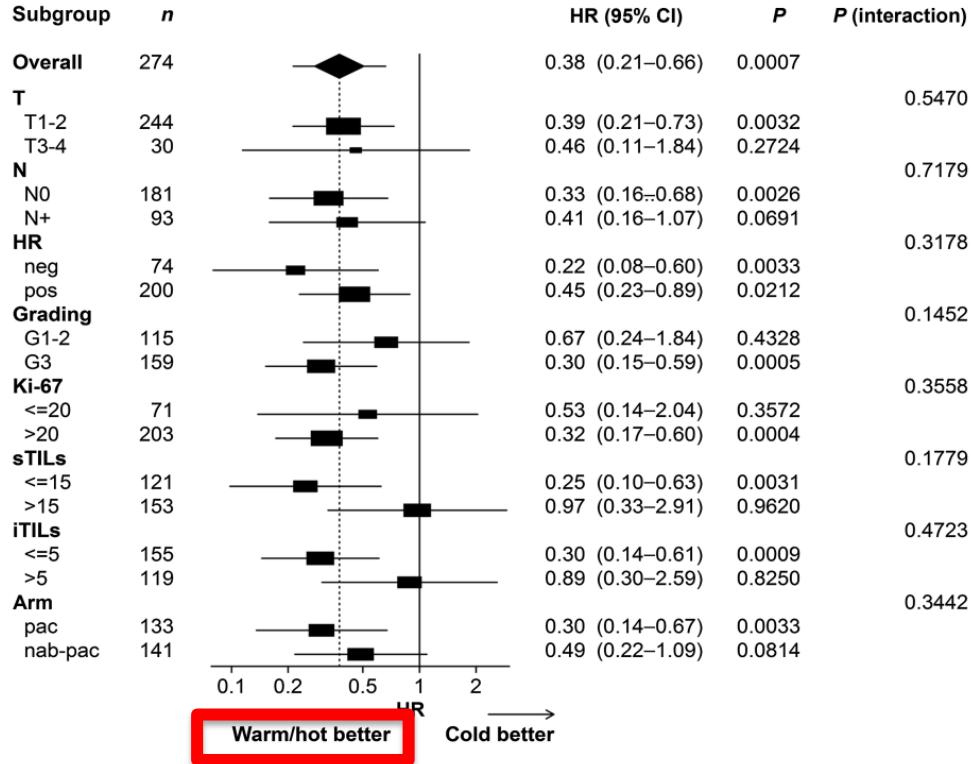


# Korrelation zwischen PCR-Rate, sTiLs und iLCA-Cluster



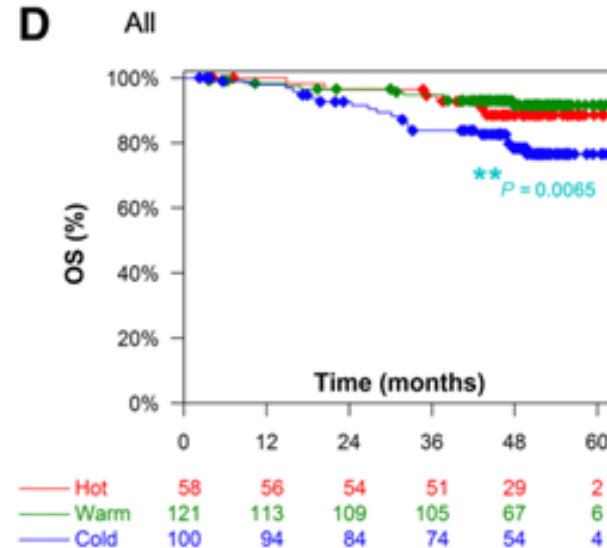
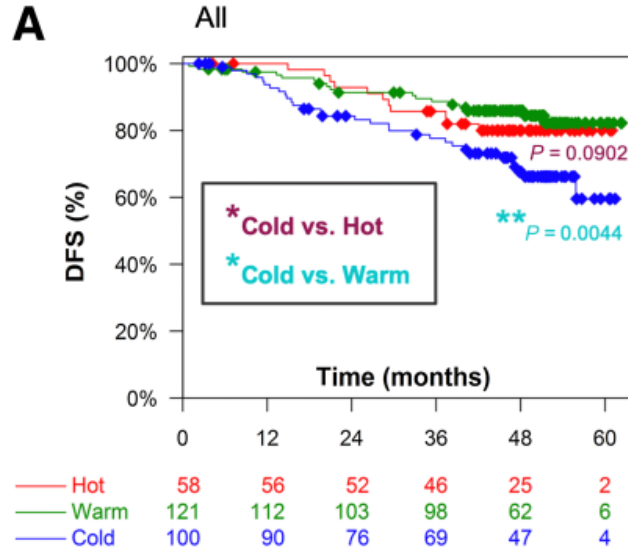
- Patientinnen im **Hot Cluster** haben die höchste PCR-Rate (48,3%)
- Kein Unterschied in der PCR-Rate zwischen Cold und Warm Cluster unabhängig von HR Status
- Signifikanter Unterschied zwischen Cold und Hot Cluster bezüglich PCR (getriggert durch die HR positive Kohorte)
- sTiLs  $\geq 15\%$  sind mit einer höheren PCR-Rate assoziiert ( sTiLs  $\leq 15\%$ : 35.0% versus sTiLs  $>15\%$  55.6%)

# Bedeutung der iLCA-Cluster für das DFS



Inferred immune cell activity clusters independently predict DFS.

# Bedeutung des Clustertyps für das Outcome



ilCA in Kombination mit TILs-Bstimmung können das Therapieansprechen auf eine taxanhaltige Chemotherapie sowie die Prognose vorhersagen



## RESEARCH

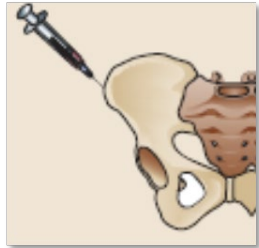
## Open Access



### The effect of denosumab on disseminated tumor cells (DTCs) of breast cancer patients with neoadjuvant treatment: a GeparX translational substudy

Pauline Wimberger<sup>1,2,3</sup>, Jens-Uwe Blohmer<sup>4</sup>, Petra Krabisch<sup>5</sup>, Theresa Link<sup>1,2,3</sup>, Marianne Just<sup>6</sup>, Bruno Valentin Sinn<sup>7</sup>, Eike Simon<sup>8</sup>, Christine Solbach<sup>9</sup>, Tanja Fehm<sup>10</sup>, Carsten Denkert<sup>11</sup>, Cristin Kühn<sup>12</sup>, Kerstin Rhiem<sup>13</sup>, Hans Tesch<sup>14</sup>, Sherko Kümmel<sup>15</sup>, Andrea Petzold<sup>1,2,3</sup>, Oliver Stötzer<sup>16</sup>, Cornelia Meisel<sup>1,2,3</sup>, Jan Dominik Kuhlmann<sup>1,2,3\*</sup>, Valentina Nekljudova<sup>17</sup> and Sibylle Loibl<sup>17</sup>

# Hintergrund: DTC-Detektion



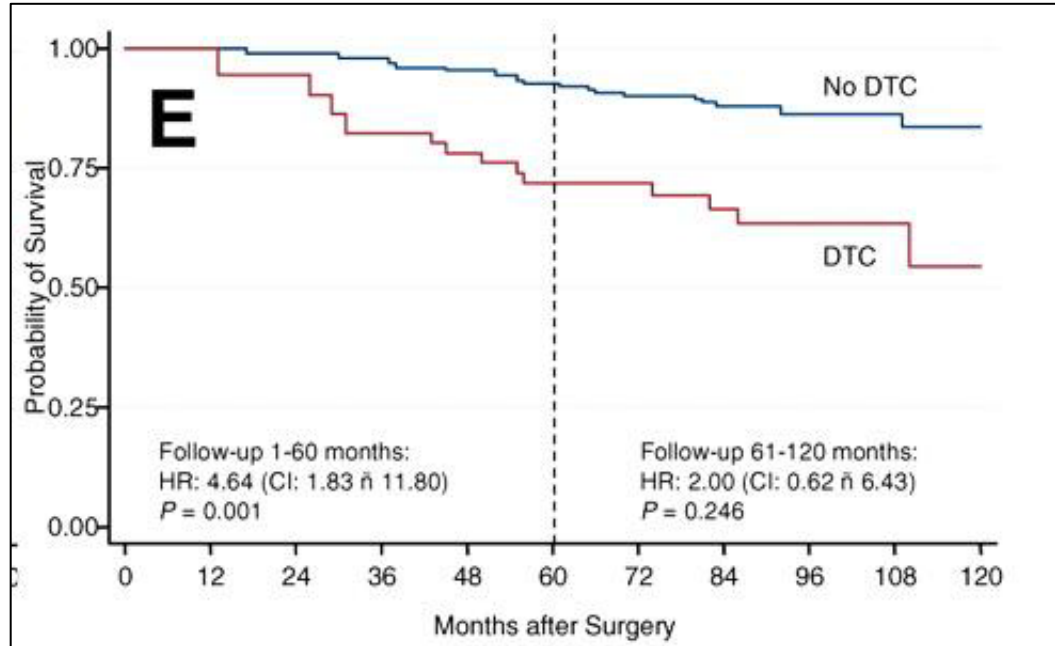
**Konsensusempfehlungen zu methodischen Aspekten und zur klinischen Relevanz des Nachweises disseminierter Tumorzellen (DTZ) im Knochenmark (KM) von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom**  
Ergebnisse des Konsenstreffens im Rahmen der Dreiländertagung Senologie, Stuttgart, September 2005

Consensus Recommendations on Methodical Aspects and Clinical Relevance of the Evidence of Disseminated Tumor Cells in the Bone Marrow of Patients with Primary Breast Cancer

- Nachweisrate bei primären Mammakarzinom: 15 – 30%<sup>1-3</sup>
- Prognostische Relevanz **vor** Therapie<sup>1</sup>
- Prognostische Relevanz **nach** Therapie<sup>2</sup>

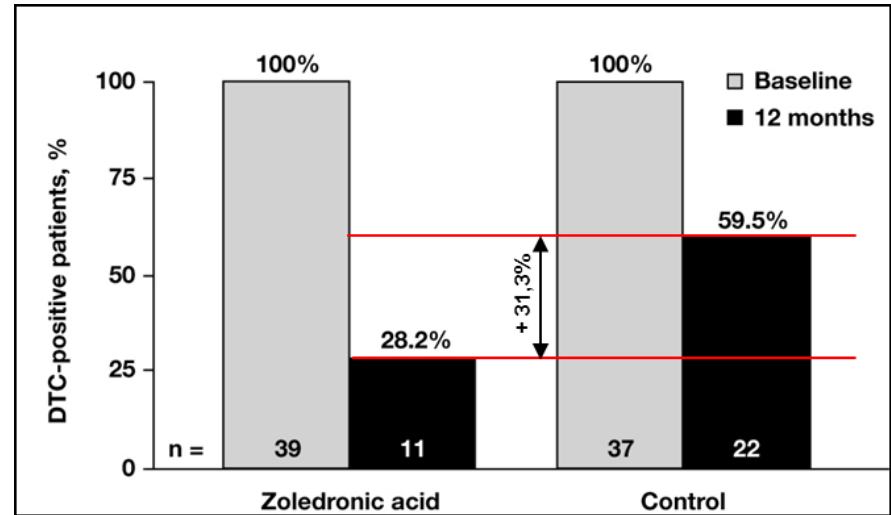
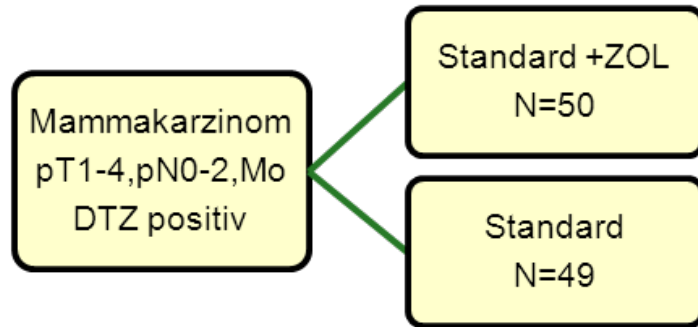
-> Surrogatmarker für eine (therapieresistente) Minimal Residual Disease

# Prognostische Bedeutung von DTC-Persistenz



-> Systemtherapeutische Konzepte zur Eliminierung der MRD notwendig!

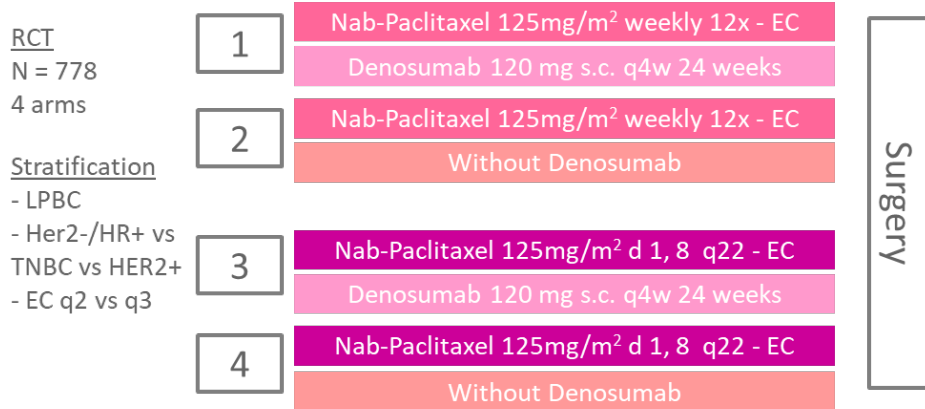
## ZOL-MRD-001-Studie



Bisphosphonate können zur Elimination von DTCs aus dem KM beitragen

# Welche Rolle spielt Denosumab bei der Elimination von DTCs?

## GeparX Study Design:



Denosumab verbessert nicht die PCR-Rate  
41% (mit Db) vs 43% (ohne DB)

## Trafo-Projekt:

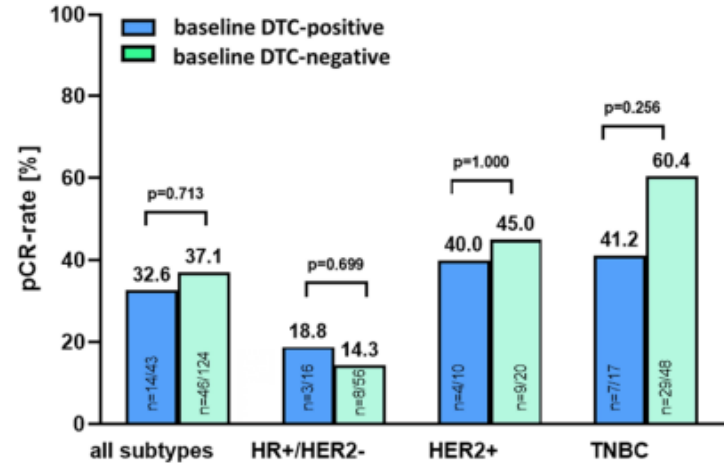
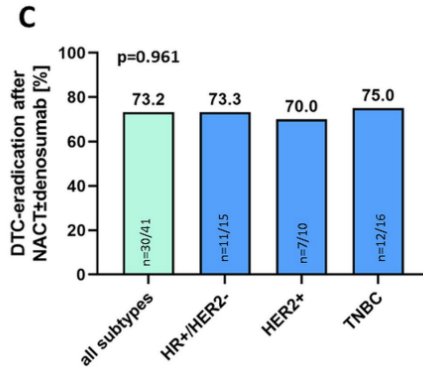
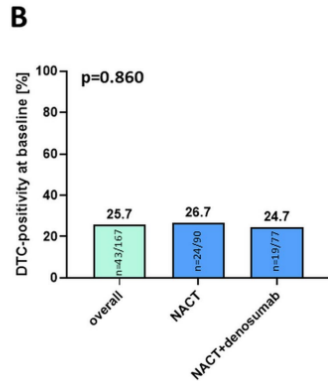
DTC vor und nach Neoadjuvanz  
N=177



1. Korreliert die Eradikation der DTC mit der pCR
2. Höhere Eradikationsrate durch Db?



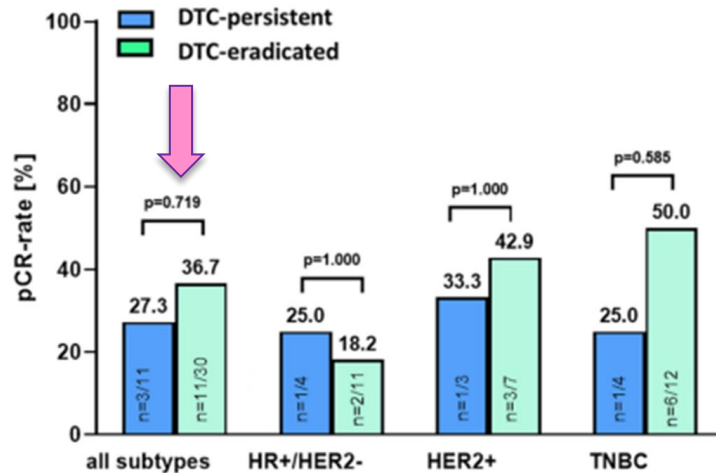
# Welche Rolle spielt Denosumab bei der Elimination von DTCs?



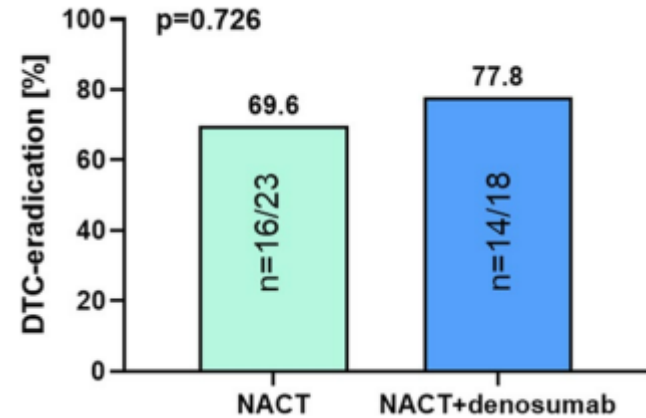
Positivitätsrate: 26%  
Eradikationsrate 73%

DTC-Positivität (vor Therapie)  
korreliert nicht mit der PCR-Rate

# Welche Rolle spielt Denosumab bei der Elimination von DTCs?



Trotz PCR -> **DTC-Persistenz**  
Unterschiedliches Therapieansprechen!



Denosumab hat keinen Einfluss auf die DTC-Eradikation



 **CDH1 mutations predict resistance to neoadjuvant taxane therapy**   

Stian Knappskog<sup>1</sup>, Reham Helwa<sup>1</sup>, Krishna Rachakonda<sup>2</sup>, Liv B Gansmo<sup>3</sup>, Carsten Denkert<sup>3</sup>, Lucy R Yates<sup>4</sup>, Christine Solbach<sup>5</sup>, Michael Untch<sup>6</sup>, Bruno Sinn<sup>7</sup>, Anne-Sophie Litmeyer<sup>8</sup>, Beyhan Ataseven<sup>9</sup>, Jens Huober<sup>9</sup>, David C. Wedge<sup>10</sup>, Thomas Karn<sup>11</sup>, Oleksii Nikolaienko<sup>1</sup>, Frederik Marmé<sup>12</sup>, Peter Fasching<sup>13</sup>, Hans P. Eikesdal<sup>14</sup>, Elmar Stickeler<sup>15</sup>, Christian Schem<sup>16</sup>, Paul Jank<sup>1</sup>, Marion van Mackelenbergh<sup>16</sup>, Volkmar Müller<sup>17</sup>, Bärbel Felder<sup>1</sup>, Johannes Holtschmidt<sup>1</sup>, Peter J Campbell<sup>18</sup>, Sibylle Loibl<sup>19</sup>, Per E. Lønning<sup>8</sup>

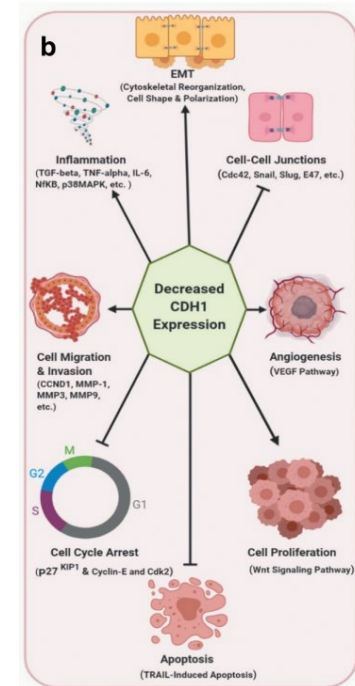
**PO5-25-12**  

<sup>1</sup>KG Jebsen Center for Genome-directed therapy in Cancer, Department of Clinical Science, University of Bergen, Norway; <sup>2</sup>German Breast Group, Neu-Isenburg, Germany; <sup>3</sup>Institut für Pathologie, Philipps Universität Marburg und Universitätsklinikum Marburg (UKGM), Germany; <sup>4</sup>Wellcome Genome Campus, Hinxton, Cambridgeshire, UK; <sup>5</sup>Klinikum der J. W. Goethe Universität Frankfurt, Germany; <sup>6</sup>Helios Klinikum Berlin-Buch, Germany; <sup>7</sup>Institut für Pathologie, Charité Berlin, Germany; <sup>8</sup>Brustzentrum, Klinikum Detmold/Ostwestfalen-Lippe, Germany; <sup>9</sup>Kantonsspital St.Gallen, Brustzentrum, Departement Interdisziplinäre medizinische Dienste, St. Gallen, Switzerland; <sup>10</sup>Manchester Cancer Research Centre, Manchester, UK; <sup>11</sup>Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Frankfurt, Germany; <sup>12</sup>Medizinische Fakultät Mannheim, Universität, Germany; <sup>13</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Erlangen, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Erlangen, Germany; <sup>14</sup>Uniklinik RWTH Aachen, Germany; <sup>15</sup>Mammazentrum Hamburg, Germany; <sup>16</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schleswig-Holstein, Germany; <sup>17</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Germany

San Antonio Breast Cancer Symposium® - December 5-9, 2023

## Bedeutung der CDH1-Mutationen für die Vorhersage einer Therapieresistenz gegen Taxane

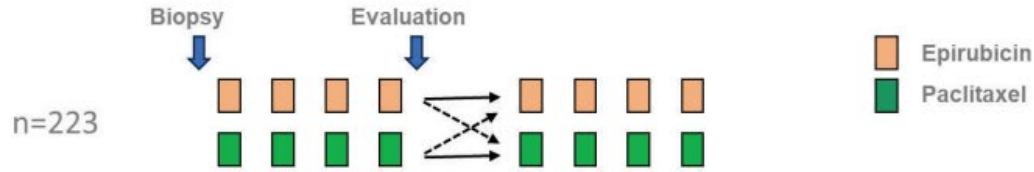
- CDH1 Gen kodiert das E-Cadherin-Protein
- E-Cadherin reguliert Zelladhäsionen und Zell-Matrixinteraktionen
- CDH1-Mutationen sind häufig beim Mammakarzinom
- Loss of CDH1 Expression -> verminderte Zelladhärenz und erhöhtes Metastasierungsrisiko



Assidi M et al. Libyan J Med. 2021

# Screening-Kohorte: EpiTax-Trial

## EpiTax trial



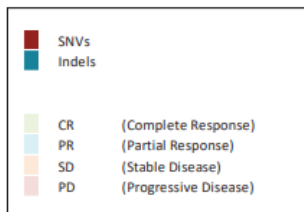
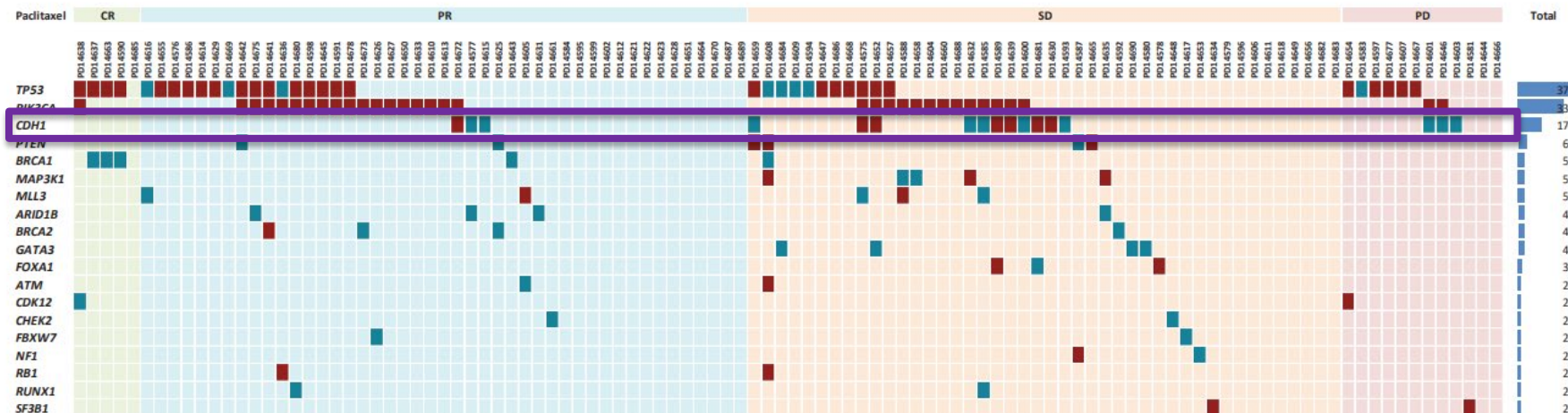
Pretreatment biopsies were collected for genetic analyses and clinical response was evaluated after monotherapy with either epirubicin or Paclitaxel according to the RECIST-criteria

## Genetic analyses



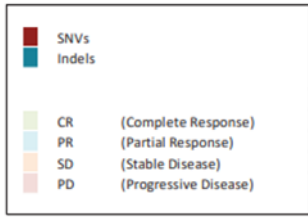
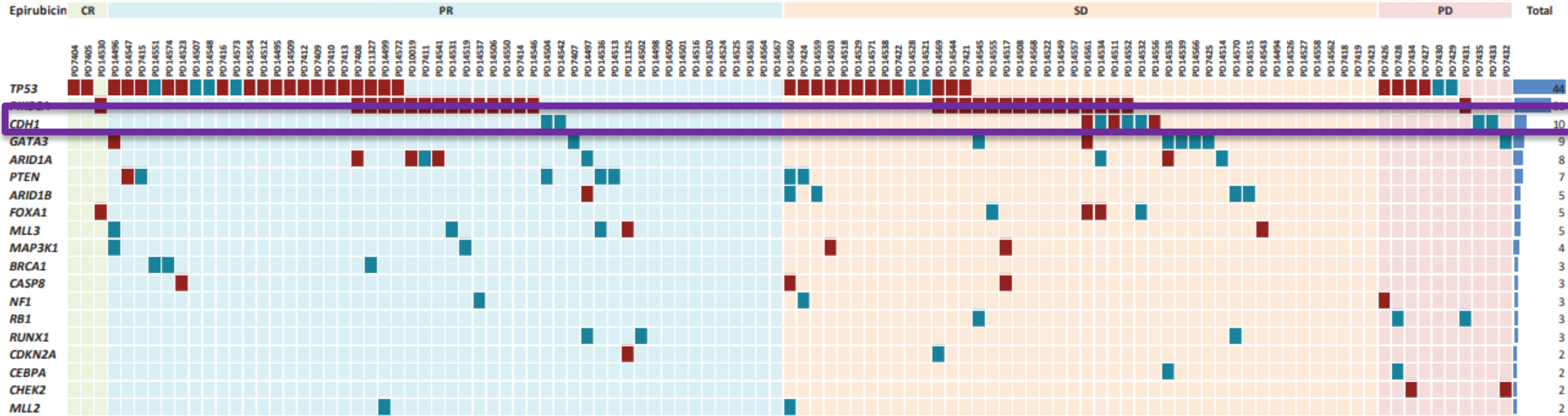
Genetic analyses were performed by targeted capture and sequencing of a panel of 360 cancer related genes

# Mutationsprofil der „Taxankohorte“



- Häufige Mutationen: p53, PIK3CA, CDH1
- CDH1-Mutationen mit schlechterem Therapieansprechen assoziiert
- CDH1-Mutationen nur bei ER-pos prädiktiv
- GATA3 (Regulation) keine prädiktive Bedeutung
- CDH1-/ GATA3-Mutationen Indikator für Therapieresistenz

# Mutationsprofil der „Epirubicinkohorte“



- Häufige Mutationen: p53, PIK3CA, CDH1
- CDH1-Mutationen assoziiert mit schlechterem Therapieansprechen
- CDH1-Mutationen nur bei ER pos. prädiktiv
- GATA3 (Regulation) keine prädiktive Bedeutung
- CDH1-/GATA3-Mutationen Indikator für Therapieresistenz

# Validierung an den G3-G5-Kohorten

Tumor Biopsies from 478 BC patients  
neoadjuvant anthracycline / taxane  
combination  
NGS of 7-Gene-Panel

Study	Clinical response					Total
	CR	PR	SD	PD	missing	
G3	44 (33.3)	65 (49.2)	22 (16.7)	1 (0.8)	13	132
G4	36 (21.1)	105 (61.4)	19 (11.1)	11 (6.4)	4	171
G5	32 (18.3)	116 (66.3)	19 (10.9)	8 (4.6)	5	175
	112	286	60	20	22	478

SD+PD

## Therapieresistenz (SD+PD)

### All cases

G3+4+5	CR	PR	SD+PD	total	p trend
total	112	286	80	478	
CDH1 driver mut	14	63	15	92	0.19
CDH1/GATA3 driver mut	18	78	22	118	0.05

### ER+ tumours

G3+4+5	CR	PR	SD+PD	total	p trend
total	66	211	51	328	
CDH1 driver mut	11	59	14	84	0.15
CDH1/GATA3 driver mut	15	73	21	109	0.03

## PCR /non-PCR

G3+4+5	pCR	non-PCR	total	p trend
total	103	397	500	
CDH1 driver mut	10	84	94	0.01
CDH1/GATA3 driver mut	11	109	120	0.0007

G3+4+5	pCR	non-PCR	total	p trend
total	298	45	343	
CDH1 driver mut	6	79	85	0.06
CDH1/GATA3 driver mut	7	103	110	0.01

### CDH1-Mutation alleine:

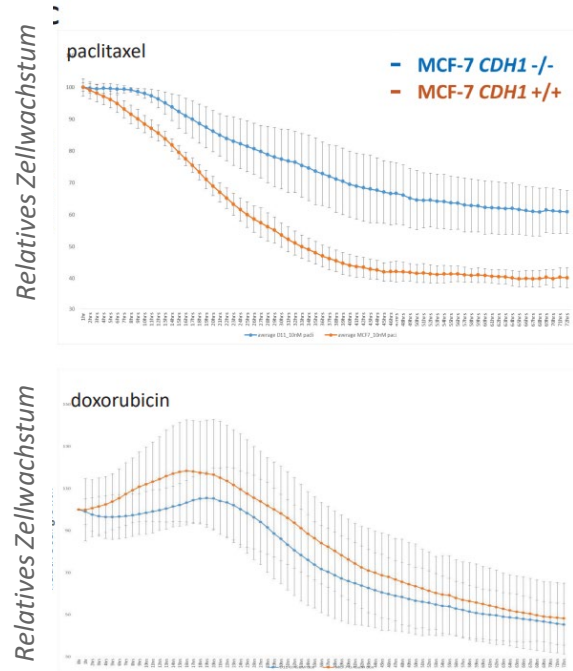
- Zeigt keine Therapieresistenz
- Ist mit non pCR assoziiert

### CDH1/GATA3-Mutation:

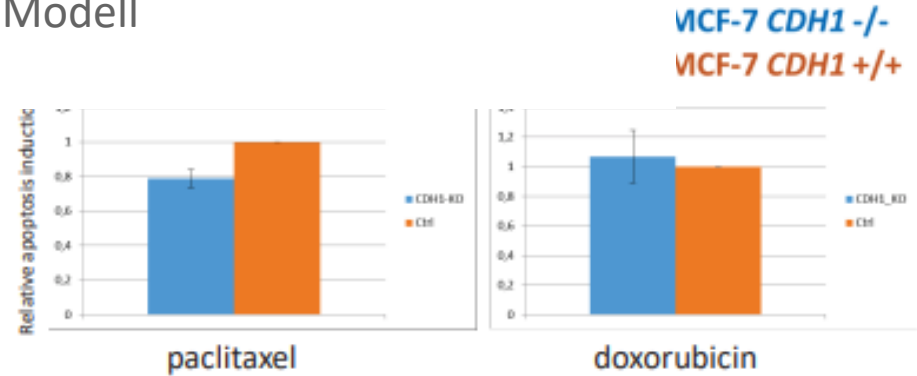
- Ist assoziiert mit Therapieresistenz / non PCR



## CDH1-Knock-out-Modell



## Apoptose CDH1-Knock-out-Modell



## Fazit:

CDH1-Mutationen sagen eine Therapieresistenz bezüglich einer Taxan- oder Epirubicin Monotherapie vorher. Im CDH1 Knock-out Modell konnte nur die Resistenz für Taxan jedoch nicht für Doxorubicin bestätigt werden.



## Deep learning-based whole slide image analysis to predict sentinel node status in the INSEMA cohort



Frederik Marmé<sup>1</sup>, Eva Krieghoff-Henning<sup>2</sup>, Bernd Gerber<sup>3</sup>, Max Schmitt<sup>2</sup>, Dirk-Michael Zahm<sup>4</sup>, Dirk Bauerschlag<sup>5</sup>, Helmut Forstbauer<sup>6</sup>, Guido Hildebrandt<sup>7</sup>, Beyhan Ataseven<sup>8</sup>, Tobias Brodtkorb<sup>1</sup>, Carsten Denkert<sup>9</sup>, Anarit Stachs<sup>3</sup>, David Krug<sup>10</sup>, Jörg Heil<sup>11</sup>, Michael Golatta<sup>11</sup>, Thorsten Kühn<sup>12</sup>, Valentina Nekijudova<sup>13</sup>, Sibylle Loibl<sup>13</sup>, Toralf Reimer<sup>3</sup>, Titus J. Brinker<sup>2</sup>

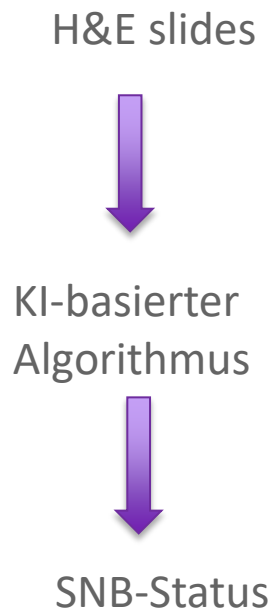
<sup>1</sup>Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany, <sup>2</sup>German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rostock, Germany, <sup>4</sup>SRH Waldklinikum Gera GmbH, Germany, <sup>5</sup>Universitätsfrauenklinik Aachen, Germany, <sup>6</sup>GOSPL – Gesellschaft für onkologische Studien, Troisdorf, Germany, <sup>7</sup>University Medicine Rostock, Department of Radiotherapy, Germany, <sup>8</sup>KEM, Evangelische Kliniken Essen Mitte, Germany, <sup>9</sup>Institute of Pathology, Philipps-University Marburg and University Hospital Marburg—Universitätsklinikum Marburg, Marburg, Germany, <sup>10</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Germany, <sup>11</sup>Uniklinikum Heidelberg, Germany, <sup>12</sup>Klinikum Esslingen, Germany, <sup>13</sup>German Breast Group, Neu-Isenburg, Germany

167P



Ist es möglich durch KI an Hand von H&E-Schnitten den SNB-Status vorherzusehen?





Validierung

Validierung

characteristic n (%)	INSEMA training (n=762)	INSEMA hold-out (n=381)	Mannheim (n=150)	TCGA (n=650)
<b>ER/PR status</b>				
ER/PR positive	752 (98.7)	374 (98.16)	150 (100)	467 (71.85)
ER/PR negative	10 (1.31)	7 (1.84)	0 (0)	139 (21.38)
unclear	0 (0)	0 (0)	0 (0)	44 (6.77)
<b>HER2 status</b>				
HER2 positive	37 (4.86)	18 (4.72)	0 (0)	108 (16.62)
HER2 negative	725 (95.14)	363 (95.28)	150 (100)	454 (69.85)
unclear	0 (0)	0 (0)	0 (0)	88 (13.54)
<b>grading</b>				
G1	270 (35.43)	139 (36.48)	0 (0)	n.a.
G2	461 (60.50)	233 (61.15)	150 (100)	n.a.
G3	31 (4.07)	9 (2.36)	0 (0)	n.a.
<b>pT stage</b>				
pT0	0 (0)	0 (0)	2 (1.33)	0 (0)
pT1	590 (77.43)	301 (79.00)	84 (56)	182 (28.00)
pT2	168 (22.05)	77 (20.21)	64 (42.67)	360 (55.38)
pT3	4 (0.52)	2 (0.52)	0 (0)	88 (12.54)
pT4	0 (0)	1 (0.26)	0 (0)	20 (3.08)
<b>SLN positive</b>	99 (12.99)	50 (13.12)	22 (14.67)	357 (54.92)

In contrast to known clinical risk factors for lymph node positivity such as pathological tumor stage and Ki-67, our image analysis algorithms trained on H&E stains of the primary tumors from INSEMA or TCGA *were unable* to predict sentinel status



## Germline mutation status of *BRCA1/2* and other breast cancer predisposition genes as predictive and prognostic biomarker: Results of the GeparX study (GeparX-BRCA)

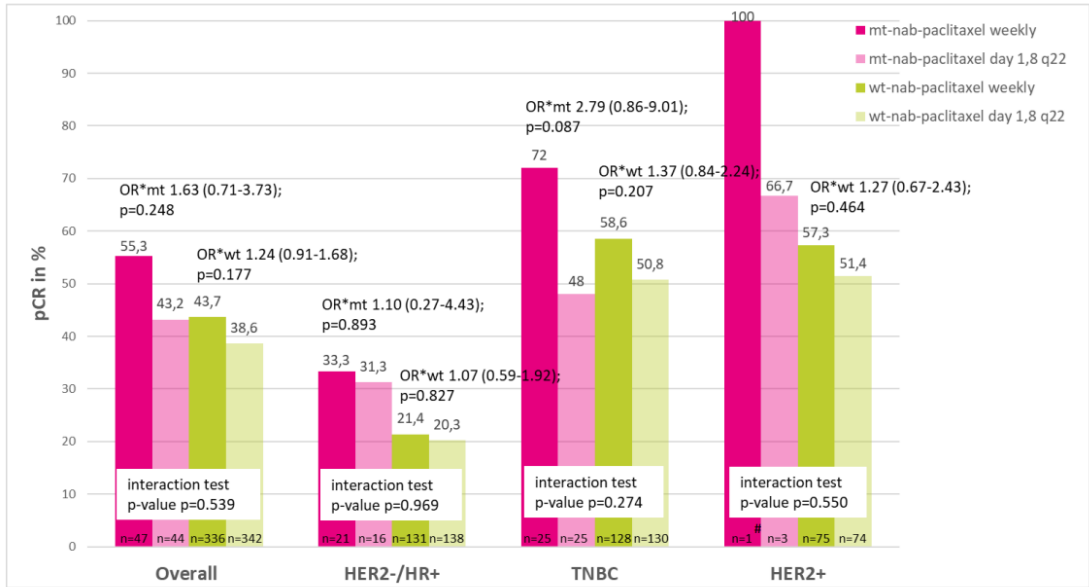
Rita Schmutzler<sup>1</sup>, Theresa Link<sup>2</sup>, Eric Hahnen<sup>1</sup>, Mattea Reinisch<sup>3,4</sup>, Jan Hauke<sup>1</sup>, Marianne Just<sup>5</sup>, Michael Untch<sup>6</sup>, Corinna Ernst<sup>1</sup>, Oliver Stötzer<sup>7</sup>, Peter A. Fasching<sup>8</sup>, Mohamad Kayali<sup>1</sup>, Pauline Wimberger<sup>2</sup>, Andreas Schneeweiss<sup>9</sup>, Sandra Schmidt<sup>1</sup>, Sabine Seiler<sup>10</sup>, Christian Jackisch<sup>11</sup>, Marc Thill<sup>12</sup>, Kerstin Rhiem<sup>1</sup>, Carsten Denkert<sup>13</sup>, Valentina Nekljudova<sup>10</sup>, Johannes Holtschmidt<sup>10</sup>, Jens-Uwe Blohmer<sup>14</sup>, Sibylle Loibl<sup>10</sup>

Welche Bedeutung haben g*BRCA1/2*-Mutationen für die Prognose und Prädiktion?

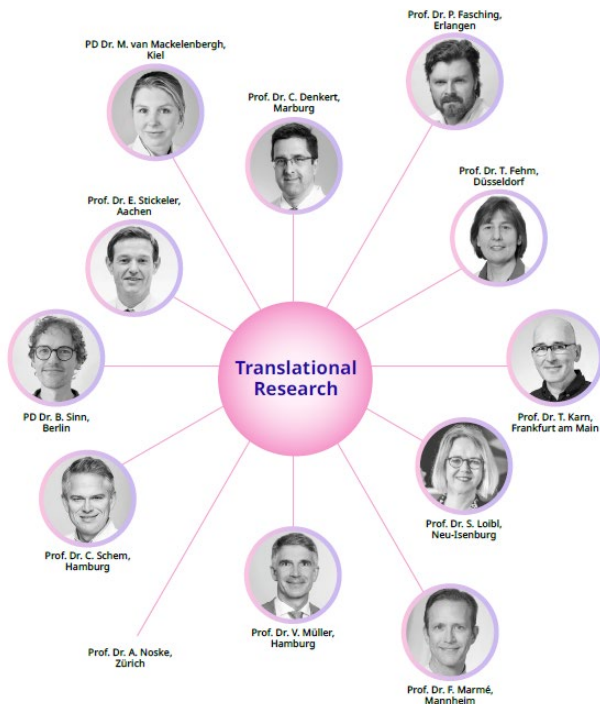


## Häufigkeit von BRCA1/2-Mutationen

- Gesamt: 11.9% (91/767)
- TNBC: 16.2% (50/308)
- HER2-/HR+: 12.1% (37/306)
- HER2+: 2.6% (4/153)



- Höhere PCR-Raten bei BRCA1/2 Mutationsträgerinnen (49.5% vs 41.1%) unabhängig vom Arm
- Höchster Benefit von Nab-Paclitaxel **weekly** in beiden Kohorten
- Denosumab keinen Einfluss auf die PCR-Rate



Bioproben sind  
für den Fortschritt essentiell!

Heilung durch Innovation, Kompetenz  
und Partnerschaft – führend in der  
Brustkrebs-Forschung

