Endokrine Resistenz beim Mammakarzinom überwinden

Selektive Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6) wirken proliferationshemmend und sollen in der Kombination mit einer endokrinen Therapie die Entstehung einer endokrinen Resistenz vermeiden. Diese Wirkung konnten Daten der Phase-III-Studie MONARCH-2 bestätigen.

In der doppelblinden Studie wurde bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Hormonrezeptor(HR)-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom Wirksamkeit und Sicherheit des selektiven CDK4/6-Hemmers Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit einer Fulvestrant-Monotherapie verglichen.

Für die Teilnahme mussten die Patientinnen einen Progress erlitten haben nach einer vorangegangenen neoadjuvanten oder adjuvanten endokrinen Therapie (ET) innerhalb von weniger als zwölf Monaten oder unter einer ET in der Erstlinie bei einer metastasierten Erkrankung. Die Patientinnen erhielten im Verhältnis 2:1 kontinuierlich Abemaciclib (AF; 150 mg 2-mal täglich; n =

446) oder Placebo (n = 223) und Fulvestrant (F; 500 mg i. m. an Tag 1 und 15 des 1. Zyklus und anschließend alle vier Wochen). Die AF-Kombination war F plus Placebo beim primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) überlegen (median 16,4 vs. 9,3 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,553; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,449–0,681; $p < 0,001$).

Die Gesamtansprechrate (ORR) war im Interventionsarm mehr als doppelt so hoch wie im Kontrollarm (35,2 vs. 16,1 %). Bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung war dieser Unterschied noch ausgeprägter (48,1 vs. 21,3 %). 3,5 % der Patientinnen dieser Subgruppe erreichten unter der Abemaciclib-Kombination eine komplette Remission.

Die erhöhte Wirksamkeit ging mit mehr Nebenwirkungen einher. Die Rate an Diarrhöen lag im AF-Arm bei 86,4 % im Vergleich zu 24,7 % im Kontrollarm, Neutropenien traten bei 46,0 % der Patientinnen unter AF und 4,0 % unter F plus Placebo auf, Nausea bei 45,1 % und 22,9 %, Fatigue bei 39,9 % und 26,9 %. Im AF-Arm brachen 15,9 % der Teilnehmerinnen die Therapie aufgrund inakzeptabler Nebenwirkungen ab, im Standardarm 3,1 %.

Fazit: Abemaciclib in einer Dosis von 150 mg 2-mal täglich zusätzlich zu Fulvestrant resultiert in einem verlängerten PFS und einer höheren ORR bei Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom und einem Progress unter einer ET. Das Toxizitätsprofil entspricht in etwa dem von anderen CDK4/6-Inhibitoren.

Friederike Klein

Sledge GW et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–84

Chemotherapie: Kühltappen bremsen Haarausfall

Chemotherapiebedingte Alopezie lässt sich mithilfe von Systemen zur Kopfhautkühlung zumindest deutlich bremsen, wie ein Review mit Metaanalyse auf Grundlage methodisch hochwertiger Studien bestätigt.

Das „Scalp-Cooling“ ist offenbar eine effiziente Methode gegen chemotherapiebedingte Alopezie. Das zeigen die Ergebnisse einer Metaanalyse, der ausschließlich RCT („randomized controlled trials“) zugrunde liegen, die entweder das Scalp-Cooling gegen eine Kontrollgruppe ohne Kühlung oder unterschiedliche Techniken untereinander verglichen haben. Insgesamt erfüllten zehn Studien die Einschlusskriterien, (sechs aus Europa, vier aus den USA). Die Patientinnen hatten meist Brustkrebs und waren über mehrere Zyklen hauptsächlich mit Anthrazyklinen (Doxorubicin, Epirubicin) behandelt worden. In acht Studien wurde mit einfachen Kappen gearbeitet, die vor

Anwendung auf Temperaturen von -18°C bis -25°C eingefroren und alle 30 Minuten gewechselt werden. Zwei Studien bezogen sich auf neuere Verfahren, bei denen die Kappen von Kanälen durchzogen werden, durch die ein $3-4^{\circ}\text{C}$ kaltes Kühlmittel strömt. Durchstrom und Temperatur auf der Haut (Zielwert 21°C) können dabei genau geregelt werden.

Die Gesamtauswertung aller Studien zeigte, dass sich mit dem Scalp-Cooling im Vergleich zu Patientinnen, die darauf verzichteten, ein deutlicher Effekt erzielen ließ: Der Anteil der Frauen, die aufgrund des Haarausfalls eine Perücke benötigten (gleichgesetzt mit signifikanter Alopezie), ging um 46 % zurück. Auch das Ausmaß

der Alopezie konnte verringert werden. Dabei waren nicht nur die mit der neuesten Technologie ausgestatteten Kappen wie DigniCap und Paxman wirksam, sondern auch die alten Systeme.

Die in der Metaanalyse verwendeten Systeme wurden circa 15–20 Minuten vor Chemotherapiebeginn aufgesetzt, blieben während der Infusion auf dem Kopf und danach noch über 30–60 Minuten. Als Nebenwirkungen wurden am häufigsten Kopfschmerzen beschrieben. Eine vielfach befürchtete langfristige Nebenwirkung, das Auftreten von Kopfhautmetastasen aufgrund der geringeren Anflutung der Chemotherapeutika, scheint keine nennenswerte Rolle zu spielen. Longitudinalstudien mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als fünf Jahren konnten den Forschern zufolge keinen Anstieg der Metastasen am Kopf nach Scalp-Cooling belegen. Dr. Elke Oberhofer

Rugo HS et al. Scalp hypothermia for preventing alopecia during chemotherapy. *Clinical Breast Cancer* 2017; online 9. August 2017; <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.07.012>