

Frühes Hochrisiko-Mammakarzinom

Nutzen von Abemaciclib bestätigt

Patientinnen mit frühem hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem, lymphknotenpositivem Hochrisiko-Mammakarzinom profitieren von einer Behandlung mit dem Cyclin-abhängigen Kinaseinhibitor Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie. Das ergab die neueste Auswertung der Studie monarchE. Insgesamt hielt der therapeutische Nutzen des Kinaseinhibitors in der Studie über zwei Jahre hinaus an.

In der offenen Phase-III-Studie hatten 5.637 Patientinnen randomisiert eine adjuvante endokrine Therapie über mindestens fünf Jahre erhalten, ein Teil der Patienten wurde zwei Jahre lang zusätzlich mit Abemaciclib behandelt. Der primäre Endpunkt war das Überleben ohne invasive Erkrankung in der Intent-to-treat-Population.

Aus der zweiten Zwischenauswertung von monarchE ließ sich bereits ablesen,

dass die adjuvante Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie bei den Patientinnen zu einer klinisch relevanten Verlängerung des Überlebens ohne invasive Erkrankung und des Überlebens ohne Fernmetastasen führt.

Die aktuelle Auswertung nach einer medianen Beobachtungsdauer von 19 Monaten zeigte nun, dass der Kinaseinhibitor in Kombination mit einer endokrinen Therapie das Risiko für eine invasive Erkrankung signifikant um 29% reduziert (Hazard Ratio [HR] 0,71; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,58–0,87; $p = 0,0009$).

Auch bei einer medianen Nachbeobachtung über 27 Monate blieben die Vorteile der zusätzlichen Behandlung mit dem Kinaseinhibitor hinsichtlich des Überlebens ohne invasive Erkrankung (HR 0,70; 95%-KI 0,59–0,82; $p < 0,0001$)



Einige Patientinnen mit frühem Brustkrebs können von einem Kinaseinhibitor profitieren.

und des Überlebens ohne Fernmetastasen (HR 0,69; 95%-KI 0,57–0,83; $p < 0,0001$) erhalten. Die 3-Jahres-Raten für Überleben ohne invasive Erkrankung verbesserte sich absolut um 5,4% (88,8 vs. 83,4%), die für das Überleben ohne Fernmetastasen um 4,2% (90,3 vs. 86,1%).

Der Nutzen von Abemaciclib war in allen untersuchten Subgruppen vergleichbar, er war auch unabhängig vom Ki-67-Index. Zur Sicherheit von Abemaciclib gab es in dieser Studie keine neuen Erkenntnisse.

Judith Neumaier

Harbeck N et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1571-81

kurz notiert

Warum wird Darmkrebs in der jungen Bevölkerung häufiger?

Während die Inzidenzraten für kolorektale Karzinome (CRC) bei Personen, die ≥ 50 Jahre alt sind, weltweit in vielen Ländern mit hohem Einkommen seit Jahren sinken, lässt sich unter jüngeren Personen ein gegenläufiger Trend beobachten – auch in Deutschland [Siegel RL et al. *Gut.* 2019; 68(12):2179-85].

Frank A. Sinicrope von der Mayo Clinic, Rochester, MN/USA, hat nun zu diesem Thema die aktuelle Datenlage in einem Review zusammengetragen [N Engl J Med. 2022;386(16):1547-58]. Neben klinischem Erscheinungsbild, Prognose, Diagnostik und Prävention widmet sich Sinicrope vor allem auch der Frage, was den traurigen Trend erklären kann. Obschon unwahrscheinlich sei, dass nur ein Grund dafür verantwortlich ist, bündelt Sinicrope eine Reihe an Risikofaktoren durch ihre Negativfolgen für das Darmmikrobiom (u. a. „westliche“ Ernährungsformen, Bewegungsmangel, Diabetes, Rauchen, Alkoholkonsum und Antibiotikagebrauch), was dann das CRC-Risiko erhöhe. In einigen Fällen spielten auch Tumorrisikosyndrome eine Rolle. „Passend“ zum CRC-Trend hätten einige der modifizierbaren Risiken – etwa ungünstige Ernährung und Übergewicht – in den letzten Dekaden ebenfalls zugenommen, so Sinicrope. Hier ließe sich entsprechend präventiv ansetzen.

Moritz Borchers

Carfilzomib bei multiplem Myelom

Optimierung der Therapie erforderlich

Carfilzomib ist ein sehr wirksamer Proteasominhibitor (PI) und ein wichtiger Kombinationspartner in der Therapie des multiplen Myeloms. Seine spezifischen Toxizitäten sind jedoch eine Herausforderung und machen eine Optimierung von Carfilzomib-Regimes zur Abschwächung dieser Effekte dringend erforderlich, so das Fazit einer aktuellen Übersichtsarbeit.

Carfilzomib hemmt die Proteasomaktivität, indem es irreversibel und hoch selektiv Komplexe mit dem Proteasom bildet.

Studien belegen eine erhöhte Wirksamkeit des PI im Rahmen verschiedener Kombinationstherapien von Patienten mit multiplem Myelom, sei es in Kombination mit Dexamethason (Kd), mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd), mit Daratumumab und Dexamethason (DKd) oder mit Isatuximab und Dexamethason (IKd). Allerdings kommt es auch zu Resistenzen gegen Carfilzomib.

Das Toxizitätsprofil aller drei zugelassenen PI (Bortezomib, Carfilzomib und Ixa-

zomib) ist unterschiedlich. Während eine periphere Neuropathie unter Carfilzomib deutlich seltener ist als unter Bortezomib, ist Carfilzomib häufiger mit kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen assoziiert. Daher ist vor Therapiebeginn die Eruerung kardiovaskulärer Risikofaktoren und unter der Therapie eine engmaschige Kontrolle auf kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse notwendig.

Außerdem kann die Behandlung mit Carfilzomib mit renaler Toxizität einhergehen. In einer gepoolten Auswertung von vier randomisierten, kontrollierten Studien lag die kumulative Rate von Nierentoxizitäten bei 21,3%. Ixazomib, der erste orale PI, weist dagegen bei guter Wirksamkeit weniger Toxizitätsprobleme als Bortezomib und Carfilzomib auf.

Friederike Klein

Jayaweera SPE et al. Carfilzomib: A Promising Proteasome Inhibitor for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Front Oncol.* 2021;11:740796