Analysen bei Patienten mit myelodysplastisches Syndrom

Mutationen mit Einfluss auf die Prognose

Die Bestimmung des Mutationsstatus bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) ermöglicht zusätzlich zu klinischen Risikokriterien und Art der Konditionierung die Definition von Patientengruppen mit erhöhtem Mortalitätsrisiko. Das lässt sich aus einer Studie folgern, in der Mutationsanalysen in 1.514 vor der allogenen Stammzelltransplantation (alloSCT) entnommenen Proben von MDS-Patienten durchgeführt wurden.

Bei 79 % der Patienten wurden mindestens eine, median zwei Treibermutationen nachgewiesen (Bereich von 0–15). Zahlenmäßig am häufigsten waren ASXL1-, TP53- und DNMT3A mit mehr als 15 %. In der multivariaten Analyse waren lediglich die TP53-Mutationen mit einem verkürzten Überleben assoziiert (Hazard Ratio [HR] 1,71; $p < 0,001$). Eine kürzere Zeit bis zu einem Rückfall wurde für TP53-Mutationen (HR 2,03; $p < 0,001$) und Mu-

tationen im RAS-Signalweg (NRAS, KRAS, NFL, FLT3, Kit und andere) mit einer HR von 1,56 ($p = 0,002$) nachgewiesen. Die JAK2-V617F-Mutationen waren mit einer höheren Todesrate ohne Rückfall des MDS verknüpft (HR 2,10; $p < 0,001$).

Während bei der TP53-Mutation das Gesamtüberleben unter jungen und älteren Patienten ähnlich war (HR 0,86; $p = 0,50$), überlebten Patienten ohne TP53-Mutation im Alter < 40 Jahre signifikant länger als ältere (HR 0,54, $p < 0,001$).

Fehlen zusätzliche klinische Risikofaktoren (etwa Thrombozyten $< 30 \times 10^9/l$ zum Zeitpunkt der Transplantation oder Knochenmarkblasten $\geq 15\%$ bei Diagnose) haben junge Patienten mit einem klassischen MDS ohne TP53-Mutation eine günstige Prognose: Drei Jahre nach der HSCT überlebten 82 %, das mediane Überleben war noch nicht erreicht.

© madgoc / stockadobe.com

Beim MDS haben bestimmte Mutationen Einfluss auf das Sterberisiko der Patienten.

Die Effekte der TP53-Mutation wurden nicht durch die Art der Konditionierung, myeloablativ oder dosisreduziert, beeinflusst. Im Gegensatz hierzu traten Rückfälle bei Patienten mit Mutation im RAS-Signalweg nur dann verfrüht ein, wenn sie dosisreduziert konditioniert worden waren.

Brigitte Schalhorn

Lindsley RC et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017;376(6):536–47.

kurz notiert

Brustkrebs: Wie Sport das Rezidivrisiko reduziert

Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass körperliches Training das Risiko für ein Brustkrebsrezidiv bei Frauen reduzieren kann. Dänische Wissenschaftler kamen nun den zugrundeliegenden Mechanismen auf die Spur. Sie fanden heraus, dass moderates bis intensives körperliches Training zu einem akuten Anstieg von Epinephrin im Blut führt, wie Analysen der Blutproben von Frauen zeigen, die Brustkrebs überlebt haben. Die Blutproben wurden sowohl vor dem Training als auch zwei Stunden nach dem Training entnommen. Das nach dem Training entnommene Serum reduzierte in vitro das Überleben der beiden Brustkrebszelllinien MCF-7 (Hormonrezeptor-positiv) und MDA-MB-231 (triple-negativ) im Vergleich zum Serum, das vor dem Training abgenommen wurde. Injizierten die Wissenschaftler das nach dem Training gewonnene Serum in Mäuse, reduzierte es die Fähigkeit von MCF-7-Zellen, Tumoren zu bilden, um 50 %. Nur 45 % dieser Mäuse entwickelten Tumoren im Vergleich zu 90 % der Mäuse, die vor dem Training gewonnenes Serum injiziert bekamen. Weitere Analysen zeigten, dass Epinephrin im Serum einen bekannten Tumorsuppressor-Signalweg, den Hippo-Signalweg, in MCF-7-Zellen aktiviert [Dethlefsen C et al. *Cancer Res.* 2017;77(18):4894–904]. *Judith Neumaier*

Fortgeschrittene akute lymphatische Leukämie

Blinatumomab versus Chemotherapie

Unter einer Behandlung mit dem bispezifischen monoklonalen Antikörper Blinatumomab überlebten Patienten mit fortgeschrittener akuter lymphatischer Leukämie (ALL) in einer aktuellen Studie signifikant länger als unter der Standardchemotherapie.

Nachdem in einer einarmigen Studie bei Patienten mit therapieresistenter B-Zell-Vorläufer-ALL oder einem Rezidiv bereits Behandlungserfolge erzielt worden waren, wurde Blinatumomab nun in einer randomisierten Phase-III-Studie bei umfangreich vorbehandelten Patienten mit der standardmäßigen Chemotherapie verglichen. 271 Probanden erhielten Blinatumomab, 134 die Standardchemotherapie. Bei 24 % der Teilnehmer aus jeder Gruppe wurde eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt.

Die Studienteilnehmer unter Antikörpertherapie überlebten median signifikant länger als diejenigen unter Chemotherapie (7,7 vs. 4,0 Monate; $p = 0,01$). 34 % der Blinatumomab-Patienten er-

reichten bis zwölf Wochen nach Behandlungsbeginn eine komplette Remission mit vollständiger hämatologischer Erholung. Bei den chemotherapeutisch behandelten waren dies nur 16 %. Eine komplette Remission mit vollständiger, teilweiser oder inkompletter hämatologischer Erholung erlebten 44 gegenüber 25 %. Auch die Rate für das ereignisfreie 6-Monats-Überleben war unter Blinatumomab besser (31 vs. 12 %), das Rückfallrisiko war um 45 % niedriger und die mediane Remissionsdauer lag bei 7,3 versus 4,6 Monaten.

Bei 87 % der Patienten der Blinatumomab-Gruppe und 92 % der Chemotherapiegruppe wurde über unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 berichtet. Neutropenien und Infektionen traten unter der Antikörpertherapie seltener auf (38 vs. 58 bzw. 34 vs. 52 %).

Christine Starostzik

Kantarjian H et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(9):836–47.