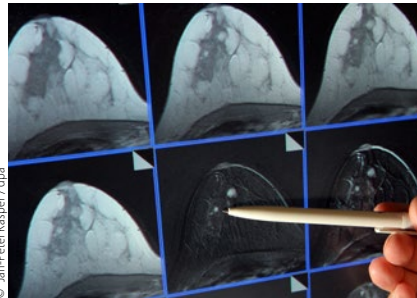


Nach antihormoneller Therapie bei ER-positivem Brustkrebs Überraschend hohes Risiko für Spätrezidive

Nach einer fünfjährigen antihormonellen Therapie hatten selbst Niedrigrisikopatientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs ein überraschend hohes Risiko für Spätrezidive. Ein Team der Universität Oxford hat nun in einer Metaanalyse mit 88 Studien untersucht, welche Faktoren zum langfristigen Rezidiv- und Sterberisiko beitragen. Dazu haben sie 62.923 Frauen mit ER-positivem Brustkrebs im Frühstadium nach regulärer Beendigung der fünfjährigen endokrinen Therapie über weitere 15 Jahre nachbeobachtet. Alle Patientinnen hatten ihre Diagnose vor dem 75. Lebensjahr erhalten und waren beim Therapiestopp krankheitsfrei.

Das Rezidivrisiko war über den gesamten Studienzeitraum hinweg beträchtlich, und zwar selbst bei Frauen in der gerings-

ten Risikokategorie. Für diese Gruppe mit einem Tumordurchmesser von höchstens 2 cm ohne Lymphknotenbeteiligung (T1N0) betrug das Risiko, vom Jahr 5 – also bei Therapieende – bis zum Jahr 20



Spätrezidive treten bei ER-positivem Mammarkarzinom erstaunlich häufig auf.

ein Brustkrebsrezidiv (Fernmetastasen) zu erleiden, 10%. Das Risiko für irgendein brustkrebsbezogenes Ereignis lag bei 17%.

Mit dem Tumordurchmesser und dem Lymphknotenstatus bei Diagnose stieg das kumulative Spätrezidivrisiko deutlich an. Mit dem Sterberisiko verhielt es sich ganz ähnlich, auch dieses zeigte eine deutliche Abhängigkeit vom TN-Status. Insgesamt lag das Risiko, innerhalb von 20 Jahren an Brustkrebs zu sterben, bei 15%, wenn keine Lymphknoten beteiligt waren, bei 28% für Patientinnen mit ein bis drei befallenen Knoten und bei 49%, wenn vier oder mehr Lymphknoten betroffen waren.

Der Differenzierungsgrad und der Ki-67-Antikörperstatus waren zwar in den Jahren 0 bis 5 für die Prognose hoch relevant, danach sank die Bedeutung jedoch auf ein mittleres Maß ab. *Elke Oberhofer*

Pan H et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017;377(19):1836-46.

Anämie bei Niedrigrisiko-MDS „ligand trap“ als neue Therapieoption

Anämische Niedrigrisikopatienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS), die auf eine Standardbehandlung kaum ansprechen, profitieren möglicherweise von Luspatercept. Das gilt besonders für Patienten mit mehr als 15% Ringsideroblasten, so das Ergebnis einer offenen Phase-II-Studie. Luspatercept ist ein sogenannter „ligand trap“, ein Fusionsprotein aus einer modifizierten extrazellulären Domäne des humanen ACVR2B („activin receptor type IIB“) und der Fc-Domäne des humanen IgG1-Antikörpers, das an GDF11 („growth differentiation factor 11“) und andere Liganden der TGF- β -Superfamilie bindet, um die SMAD2/3-Aktivierung zu unterdrücken. Anders als Erythropoese-stimulierende Substanzen fördert Luspatercept die Differenzierung der erythroiden Zellen erst in späten Stadien.

In der Studie waren 58 Patienten mit Luspatercept behandelt worden. Die Extensionsphase betrug maximal fünf Jahre. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer entsprechend den modifizierten Kriterien der International Working Group definierten Verbesserung der

Erythropoese (HI-E). 32 (63%) der 51 Patienten mit höherer Studienmedikationsdosis (0,75–1,75 mg/kg) erreichten das primäre Studienziel HI-E im Vergleich zu zwei Patienten (22%) mit einer niedrigeren Dosis (0,125–0,5 mg/kg). Bei jeweils einem Patienten (2%) traten eine Myalgie, eine erhöhte Blastenzahl und eine allge-

meine Verschlechterung des Gesundheitszustands im Grad 3 auf.

Den Forschern zufolge unterstützen die Ergebnisse Luspatercept als viel versprechenden Kandidaten für die Anämiebehandlung von Patienten mit Niedrigrisiko-MDS. *Barbara Kreutzkamp*

Platzbecker U et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1338-47.

kurz notiert

Extrachromosomale DNA beeinflusst Krebsentwicklung und Resistenz

Ein amerikanisches Forscherteam untersuchte die Veränderungen des Genoms in Glioblastombiopsien während der Tumorzellentwicklung in Kultur, in Mausmodellen, denen ein menschliches Transplantat übertragen wurde, sowie bei Patienten mit Glioblastom vor und nach der Therapie. Dabei konnten sie beobachten, dass die Tumorprogression oftmals durch Onkogene angetrieben wird, die sich in extrachromosomalen DNA-Stücken befinden. In einigen Fällen unterschied sich die Anzahl der Onkopien zwischen Tumor, Kulturen und Xenotransplantat-Mäusen. Wenn sich ein Onkogen vermehrt, kann dies Krebs verursachen oder diesen aufrechterhalten, daher können diese Unterschiede in der Genamplifikation sehr wichtig sein. Bei der extrachromosomalen DNA handelt es sich um separate zirkuläre DNA-Stücke, die nicht in normalen Zellen zu finden sind und eine Zunahme der Onkogenexpression verursachen. An mehreren Onkogenamplifikationen in Gliomen sind offensichtlich extrachromosomale DNA-Elemente beteiligt. Sie führen zu bedeutsamen Unterschieden der Zellen innerhalb eines Tumors, und fördern so die Krebsentwicklung. Solche Zellen haben zudem bessere Chancen, schweren Stress, z. B. eine Chemotherapie oder eine Bestrahlung, zu überstehen [deCarvalho AC et al. *Nat Genet.* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0105-0>]. *Judith Neumaier*