



## Angeborene Herzfehler prädisponieren für Krebs

Patienten mit angeborenen Herzfehlern erkranken schon in jüngeren Jahren mehr als doppelt so häufig an Krebs wie Menschen ohne Herzfehler. Besonders anfällig sind Patienten mit konotrunkalen Defekten.

**M**ehr als 95 % der Menschen mit kongenitalen Herzvitien erreichen inzwischen das Erwachsenenalter. Begleitend zur steigenden Lebenserwartung nehmen Zweiterkrankungen allerdings zu. Schon früher wurde in Studien gezeigt, dass Patienten mit angeborenen Herzfehlern höhere Krebsraten aufweisen als die Allgemeinpopulation.

Schwedische Mediziner, angeführt von Zacharias Mandalenakis von der Universität Göteborg, haben in einer registerbasierten prospektiven Kohortenstudie die Krankengeschichten von knapp 22.000 Männern und Frauen mit

Herzfehlern verfolgt (geboren zwischen 1970 und 1993). Den Probanden mit Vitien stellten die Forscher 220.000 Kontrollpersonen ohne Herzfehler gegenüber.

In beiden Gruppen stieg die kumulative Krebsinzidenz von der Geburt bis zum Alter von 41 Jahren exponentiell. Insgesamt ergaben die Berechnungen, dass bis zum 41. Geburtstag 4,5 % der Herzpatienten und 2,5 % der Kontrollen an Krebs erkrankt sind bzw. sein werden. Das Krebsrisiko für Kinder und junge Erwachsene mit Herzfehlern war demnach 2,24-mal so hoch wie das Risiko für die Kontrollpersonen. Für später geborene Patienten lagen die Risiken noch höher als für früher Geborene. Patienten mit konotrunkalen Defekten hatten die höchste kumulative Krebsinzidenz von 5 %.

Über die Ursachen für das höhere Krebsrisiko von Patienten mit angeborenen Herzfehlern lässt sich auf Basis der rein administrativen Registerdaten nur spekulieren. Die höhere Strahlenbelas-

tung, der Patienten mit Herzfehlern aufgrund diagnostischer Maßnahmen üblicherweise ausgesetzt sind, könnte einen Einfluss ausüben. Denkbar ist auch, dass die Entstehung von Herzfehlern und die Entwicklung von Krebs genetische Mechanismen teilen. Und auch ein Mangel an körperlicher Aktivität, der mit Vitien einhergehen kann, spielt möglicherweise eine Rolle.

**Fazit:** Erklärungsbedürftig ist auch der Befund, dass jüngere Geburtskohorten höhere Krebsinzidenzen aufweisen als ältere. Als Grund dafür halten die Forscher eine allgemein steigende Krebsinzidenz für möglich. Es könnte aber auch sein, dass die steigenden Überlebensraten von Patienten mit Vitien den Effekt verursachen. *Robert Bublak*

Mandalenakis Z et al. Risk of Cancer Among Children and Young Adults With Congenital Heart Disease Compared With Healthy Controls. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e196762

## BRAF-Mutationen beeinflussen die Tumormikroumgebung

Welche Rolle spielen BRAF-Mutationen in der Onkogenese, wie verändern speziell bei Melanomen und Thyroidkarzinomen BRAF-Inhibitoren die Tumormikroumgebung, und welche Implikationen hat dies für die klinische Praxis?

**D**as BRAF(„v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1“)-Gen liegt auf dem langen Arm von Chromosom 7 (7q34), es kodiert die Serin/Threonin-Kinase B-Raf und ist in normale Prozesse des Zellwachstums und der Differenzierung involviert. Es wirkt jedoch auch als Protoonkogen. In mutierter Form ist BRAF bei einigen malignen Tumoren nachweisbar, es verursacht aufgrund einer Modifikation der ERK/MAPK-Signalkaskade eine vermehrte Zellproliferation.

BRAF-V600E-Mutationen finden sich häufiger in malignen Melanomen und

Thyroidkarzinomen, die auf die üblichen Therapien refraktär reagieren, aggressiv wachsen und mit einer schlechten Prognose einhergehen. Es wird angenommen, dass dies auf Veränderungen der Tumormikroumgebung durch die BRAF-V600E-Mutationen zurückgeht. Demnach verstärken BRAF-Mutationen die Zellproliferation und beeinflussen die Zusammensetzung der infiltrierenden Immunzellen, wodurch es zu einer lokalen Immunsuppression kommt. Dies bewirkt eine vermehrte Sekretion tumorfördernder Chemokine (CXCL8, CCL2), was zur verstärkten Angiogenese und Metastasierung führt.

In klinischen Studien konnten bei Patienten mit malignem Melanom oder Schilddrüsenkarzinom mithilfe der BRAF-Inhibitoren allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen beeindruckende Wirkungen erzielt werden. Ein schwerwiegendes Problem stellt derzeit noch die Entwicklung von Resisten-

zen dar. Dies lässt sich teilweise durch eine Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren lösen, speziell bei Melanompatienten kann dadurch ein klinischer Vorteil erreicht werden. Doch selbst dann kommt es bei einem Teil der Patienten zu mitunter späten Resistenzentwicklungen, vermutlich infolge einer Aktivierung von p21-aktivierten Kinasen (PAKs).

**Fazit:** Erste Studiendaten deuten an, dass Patienten mit malignem Melanom von einer Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren mit anderen Immunmodulatoren wie Immuncheckpointinhibitoren, Agonisten von T-Zell-kostimulierenden Rezeptoren oder Chemokin/Chemokinrezeptorinhibitoren profitieren könnten. *Kathrin von Kieseritzky*

Croce L et al. The multifaceted anti-cancer effects of BRAF-inhibitors. *Oncotarget*. 2019; 10(61):6623-40