

KREBS IM FOCUS

Die Wissenschaftszeitschrift des NCT/UCC Dresden



Wenn Krebs in der Familie liegt

Ausgabe 17 | Juni 2023

- 06 | Fortschritte in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie
- 09 | Schutz vor Muskelmasseverlust durch robotisch-assistierte Ösophagusresektion
- 12 | Überlebensvorteil in zertifizierten Tumorzentren (WiZen-Studie)
- 22 | Vorstellung des interdisziplinären Sarkomzentrums am NCT/UCC Dresden
- 46 | Forschung kompakt



PARACELSUS
KLINIKEN

**Klinik am Schillergarten
Bad Elster**



Gemeinsam neue Wege beschreiten – Spezialisierte Onkologische Rehabilitation

Die Paracelsus Klinik im Schillergarten Bad Elster ist eine Spezialklinik für Anschlussrehabilitation (AHB), stationäre und teilstationäre Rehabilitation. Wir betreuen Patienten mit Tumorerkrankungen, Malignen Systemerkrankungen, Erkrankungen und Unfallfolgen des Haltungs- und Bewegungsapparates sowie gynäkologischen Krankheiten. Unsere Klinik ist voll beihilfefähig. Anerkannt wird eine Gesundheitsmaßnahme von allen Rentenversicherungsträgern, Krankenkassen, Berufsgenossenschaften und privaten Krankenversicherungen.

Behandlungsschwerpunkte

- bösartige Geschwulsterkrankungen (z. B. Brustdrüse, Verdauungsorgane, Schilddrüse, Haut, Atmungsorgane, Niere und ableitende Harnwege, weibliche und männliche Geschlechtsorgane, Weichteilgewebe)
- Maligne Systemerkrankungen (Lymphomerkrankungen und Leukämien)
- Zustand nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation
- gynäkologische Erkrankungen und Zustand nach Operationen

Zu Beginn verschafft sich der Arzt unter Einbeziehung der mitgebrachten Befunde, der ärztlichen Untersuchung und im Rahmen eines ausführlichen Aufnahmegespräches einen Überblick über die individuelle Belastbarkeit. Anschließend werden gemeinsam persönliche Rehabilitationsziele und ein bedarfsgerechter Therapieplan festgelegt.

Unser Behandlungskonzept

Individuell abgestimmte, komplexe therapeutische Maßnahmen streben die Balance von Körper, Geist und Seele an. Leitmotiv der Rehabilitation ist es, die Folgen der Krankheit zu überwinden und zugleich bestmögliche Lebensqualität zu erreichen.

Therapieangebote sind zum Beispiel:

- Krankengymnastik/Bewegungstherapie
- Elektrotherapien, z.B. bei Sensibilitätsstörungen
- Hydrotherapie
- Ergotherapie, u.a. zum Konzentrationstraining
- Therapie nach Marnitz oder Massagen
- Ernährungsberatung, Kostaufbau, Lehrküche
- logopädische Mitbehandlung bei Schluck- und Sprechstörungen
- Integration in krankheitsspezifische Gesprächsgruppen mit der Möglichkeit des Erfahrungsaustausches
- Psychotherapie und psychologische Beratung
- Entspannungstherapien (AT, PMR, Yoga, Qi Gong, Meditation)
- Spezielle Psychoonkologische Rehabilitation

- Indikationsübergreifende Angebote für »Junge Erwachsene«
- Fortführung einer Chemo-, Antikörper- und Bisphosphonattherapie
- Fortführung parenteraler Ernährung und enteraler Sondenernährung
- Optimierung der Schmerztherapie
- Wundmanagement
- Narbenbehandlung
- Stomaberatung/Erlernen der Stomaversorgung
- Sozialberatung (allgemein und beruflich)
- vielseitige Möglichkeiten zur Freizeitgestaltung

Ihnen steht ein interdisziplinäres Team aus erfahrenen Fachärzten, Diplompsychologen, qualifizierten Pflegedienstmitarbeitern, Sport-, Physio- und Ergotherapeuten, Diätassistenten, Logopäden, Sozialpädagogen und hochmotivierten Mitarbeitern zur Seite.

Weitergehende Informationen erteilt:

Frau Kathrin Ruzicka/Sekretariat Ärztliche Leiterin
Chefärztin Dr. med. Constanze Junghans
unter T 037437 703-423.

Paracelsus Klinik am Schillergarten Bad Elster GmbH

Martin-Andersen-Nexö-Straße 10 • 08645 Bad Elster

Rezeption T 037437 700 • F 037437 703-999

info@bad-elster.pkd.de • www.paracelsus-kliniken.de/klinik-am-schillergarten



Inhalt

- 5 | Editorial
HD. Saeger
- 6 | Fortschritte in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie
J. Schetelig, M. Bornhäuser
- 9 | Schutz vor Muskelmasseverlust durch eine Roboter-assistierte Ösophagusresektion
F. Merboth, H. Nebelung, J. Kirchberg, J. Weitz
- 12 | WIZen-Studie zeigt Überlebensvorteil bei Behandlung in zertifizierten Krebszentren
O. Schoffer, V. Bierbaum, M. Gerken, C. Bobeth, M. Rößler, P. Dröge, T. Ruhnke, C. Günster, K. Kleihues-van Tol, M. Klinkhammer-Schalke, J. Schmitt
- 15 | Wenn Krebs in der Familie liegt
Gespräch mit Prof. Dr. med. Evelin Schröck
A. Kraft, HD. Saeger
- 19 | Nanoelektronik für Immuntherapien
T. A. Nguyen Le, D.I Nieder, L. Baraban
- 22 | Vorstellung des interdisziplinären Sarkomzentrums am NCT/UCC Dresden
J. Kirchberg, A. Kraft, H. Fritzsche, C. Schwabe, C. Jentsch, S. Richter, A. Dragu, C. Reeps1, K.-D. Schaser, J. Weitz
- 27 | Kontinuierliche Erfassung von Rückmeldungen zuweisender Ärztinnen und Ärzte
F. Bollmeier
- 28 | Das „Puppeninterview“ zur Erfassung subjektiver Krankheitsannahmen in der pädiatrischen Onkologie
K. Herzog, F. Schepper, R. Kamm-Thonwart, J. Herrmann, M. Budich, R. Knöfler, H. Christiansen, J. Martini
- 31 | Von der Idee zum Startup – wie Innovationsmanager wissenschaftliche Ideen vorantreiben
D. Teichmann, L. Englmeier, F. Friebe-Viebach
- 33 | DKFZ Standort Dresden
S. Kohlstädt
- 35 | Der onkologische Notfall: Hohlorganperforation bei einem Pankreaskarzinom
S. Hempel, J. Weitz
- 38 | Zielgerichtete Therapie des metastasierten Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms – ein Blick in der Zukunft
P. Christopoulos
- 43 | Wunsch und Wirklichkeit: Krebsbetroffene möchten mehr gemeinsame Entscheidung
A. Gaisser, P. Grabbe, K. Gschwendtner, S. Weg-Remers, C. Bieber
- 46 | NCT/UCC – Forschung kompakt
F. Buchholz
- 51 | Der andere Focus: Das Leben ist ein Geschenk
Gespräch mit Susanne Klehn
A. Kraft
- 54 | Panorama
- 56 | Vorgestellt
Prof. Dr. med. Matthias Miederer,
Dr. Anna Poetsch
- 58 | Offene klinische Studien
- 65 | Stiftung
- 66 | Auf einen Blick
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)
- 67 | Veranstaltungskalender
- 70 | Impressum



Sonnenstrahl e.V. Dresden -
Förderkreis für krebskranke Kinder und Jugendliche

Helfen Sie uns, krebskranken Kindern ein Stück Normalität zu schenken!

Krebs macht vor keiner Altersstufe halt. Auch Kinder sind betroffen. Für die Betroffenen heißt das nicht nur der Verlust ihrer Gesundheit, sondern auch soziale Isolation und Einschränkungen im Bereich der Bildung.

Mit Ihrer finanziellen Unterstützung ermöglichen Sie den Einsatz eines Schulavatars. Dieser hilft den jungen Patient*innen aktiv und individuell am Schulunterricht teilnehmen zu können. Der Einsatz ist kinderleicht und sofort umsetzbar.

Jede Unterstützung zählt: Mit Ihrer Spende helfen Sie uns, das Projekt „Schulavatar“ zu realisieren.



JETZT SPENDEN

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Seit über 30 Jahren kümmern wir uns um krebskranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien. Als gemeinnütziger Verein sind wir auf die finanzielle Unterstützung anderer Menschen angewiesen. Bitte helfen Sie uns, zu helfen und spenden Sie einen Betrag Ihrer Wahl, damit wir weiterhin alle unsere Angebote aufrechterhalten können!

Unser Spendenkonto:

Ostsächsische Sparkasse Dresden • IBAN: DE 82 8505 0300 3120 1134 32 • Zweck: „Schulavatar“

Kontakt:

Sonnenstrahl e. V. Dresden • Goetheallee 13 • 01309 Dresden • T 0351 315839-00 • E-Mail: info@sonnenstrahl-ev.org

www.sonnenstrahl-ev.org

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege,

Forschung und Therapie im Bereich maligner Neoplasien kommen trotz komplexer Herausforderungen voran. Dies ist nur möglich, wenn hochspezialisierte Expertinnen und Experten an den unterschiedlichen Formen der Krebserkrankungen arbeiten, ihre Ergebnisse in Netzwerken ständig austauschen und ihre Kompetenz in Teams einbringen – wie z. B. bei der Behandlung fortgeschrittener Tumoren. Die Notwendigkeit wird an einem Fallbeispiel aus dem Dresdner Sarkomzentrum deutlich. Nicht selten ist bei der Behandlung dieser Tumoren der Einsatz verschiedener operativer Disziplinen gleichzeitig gefordert und muss durch additive Verfahren ergänzt werden.

Die Partnerschaft von Deutschem Krebsforschungszentrum, Universitätsklinikum Dresden, Medizinischer Fakultät der TU Dresden sowie Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf im NCT/UCC bietet ein weites Netzwerk für Innovationen und interdisziplinäres Handeln in Forschung, Klinik und Prävention. Darüber hinaus wurde im Dezember 2022 die Errichtung eines Neubaus für den seit 2019 bestehenden DKFZ-Standort Dresden begonnen. Hier werden Ingenieurinnen und Ingenieure sowie Physikerinnen und Physiker an den Themen „Künstliche Intelligenz“, „Smarte Sensoren“, „Robotik“ und „Dezentrale digitale Instrumente“ für Krebskranke forschen. Ein weiterer Schwerpunkt wird in der Entwicklung technologischer Methoden zur Krebsprävention liegen.

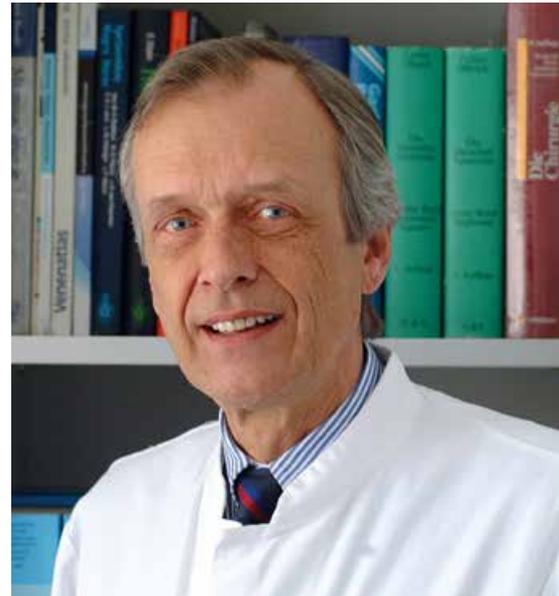
Daneben lesen Sie in diesem Heft über neue Therapieergebnisse auf den Gebieten der akuten myeloischen Leukämie, des Ösophaguskarzinoms, des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms oder über den Einsatz von Nanoelektronik zur hochempfindlichen Analyse der Krebsimmunität und das damit verbundene Potential zur Prädiktion eines Behandlungskonzepts.

In einem Interview mit der Humangenetikerin Prof. Dr. E. Schröck werden aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse der familiären Krebsentstehung und die Beratung von Betroffenen vorgestellt. Der Fokus in dem von ihr geleiteten Institut für Klinische Genetik des Uniklinikums Dresden liegt in der Erforschung und Diagnostik von erblichen Tumorerkrankungen und seltenen Krankheiten, die überwiegend genetisch bedingt sind.

Schließlich konnte eine vom Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung der Hochschulmedizin Dresden geleitete, deutschlandweite Kohortenstudie den Überlebensvorteil der Behandlung in zertifizierten Krebszentren zeigen. Die Rubriken Forschung kompakt, Der andere Focus, Vorgestellt, Der onkologische Notfall, Offene klinische Studien u.a.m. finden Sie wie immer auch in der vorliegenden Ausgabe.

Wir danken allen Autorinnen und Autoren für ihre Beiträge und Ihnen für das Interesse an weiteren Fortschritten in der Krebsbehandlung.

Ihre Redaktion von Krebs im Focus. ■



H.-D. Saeger

Prof. Dr. med. Hans-Detlev Saeger
Chefredakteur

Ehemaliger Direktor
der Klinik und Poliklinik für Viszeral-,
Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Dresden

Fortschritte in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

Johannes Schetelig^{1,2}, Martin Bornhäuser^{1,3}

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden

² DKMS, Tübingen

³ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)

Viele Patientinnen und Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) können langfristig nur mit einer allogenen Stammzelltransplantation geheilt werden [1]. Dazu wird in der Regel versucht, die Patientin oder den Patienten vor der Transplantation mit einer Hochdosis-Chemotherapie in eine krankheitsfreie Situation (Remission) zu bringen [2]. Diese aktuelle Standardtherapie wurde im Rahmen einer groß angelegten bundesweiten klinischen Studie verglichen mit einem neuen alternativen Ansatz. Im Vergleichsarm wurde ohne vorherige Remissionsinduktion versucht sofort zu transplantieren. Jeder 4. Patient im Vergleichsarm erhielt zur Krankheitskontrolle niedrigdosierte Chemotherapie vor der Stammzelltransplantation. Forschende des Universitätsklinikums Dresden und am NCT/UCC Dresden stellten dabei erstmals fest, dass die neue Therapie zum gleichen Transplantationserfolg führt wie die Standardtherapie. Sie konnten zeigen, dass der Standard

mit der intensiven Chemotherapie weder in Bezug auf das Gesamtüberleben noch auf das krankheitsfreie Überleben einen Vorteil bietet. Stattdessen können die Betroffenen mit einer sofortigen Transplantation vergleichbare Behandlungsergebnisse erzielen. Von großem Vorteil für die Patientinnen und Patienten ist bei dieser Alternative die Verringerung der Nebenwirkungsrate aufgrund des Wegfalls der Hochdosis-Chemotherapie. Darüber hinaus verkürzt sich der Klinikaufenthalt im Durchschnitt um rund die Hälfte.

Transplantation sollte bei ungünstigem Risikoprofil so schnell wie möglich erfolgen

In der Studie wurden 276 erwachsene AML-Patientinnen und -Patienten behandelt, die aufgrund eines schlechten Ansprechens auf die initiale Chemotherapie oder wegen eines Rückfalls eine allogene Stammzelltransplantation erhalten sollten. Bei allen Erkrankten war

bereits eine Spenderin oder ein Spender gefunden oder die Spendersuche weit fortgeschritten. Nach dem Zufallsprinzip wurden die Studienteilnehmenden in zwei gleich große Behandlungsgruppen eingeteilt. Patientinnen und Patienten in Gruppe 1 erhielten eine hochdosierte Chemotherapie mit Cytarabin und Mitoxantron, um eine komplette Remission vor Transplantation zu erreichen. Nach diesem Behandlungsschritt wurde die Transplantation geplant. Bei Gruppe 2 wurde die Transplantation so schnell wie möglich geplant. In Gruppe 1 konnten 51 Prozent der Erkrankten in kompletter Remission zur Transplantation überwiesen werden. Die übrigen Erkrankten der Gruppe 1 wurden mit aktiver Erkrankung transplantiert. In Gruppe 1 lag der mittlere Zeitraum bis Transplantationsbeginn bei acht Wochen. In der Gruppe 2 erfolgte die Transplantation im Mittel nach vier Wochen.

Das Gesamtüberleben nach Studieneinschluss zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Intention-to-treat Analyse). Nach 4 Jahren lebten 49% der Patientinnen und Patienten in Gruppe 1 und 46% in Gruppe 2 (Abb. 1).

Die Ergebnisse der Studie stellen einen internationalen Standard der Leukämie-therapie in Frage. Sie legen nahe, dass bei Verfügbarkeit einer HLA-kompatiblen Spenderin oder eines HLA-kompatiblen Spenders die Transplantation so schnell wie möglich erfolgen sollte, denn die sofortige Transplantation kann Nebenwirkungen reduzieren und Klinikaufenthalte verkürzen. Daher sollte die Spendersuche so früh wie möglich beginnen, wenn möglich zum Zeitpunkt der Diagnose, spätestens aber, wenn ein ungünstiges

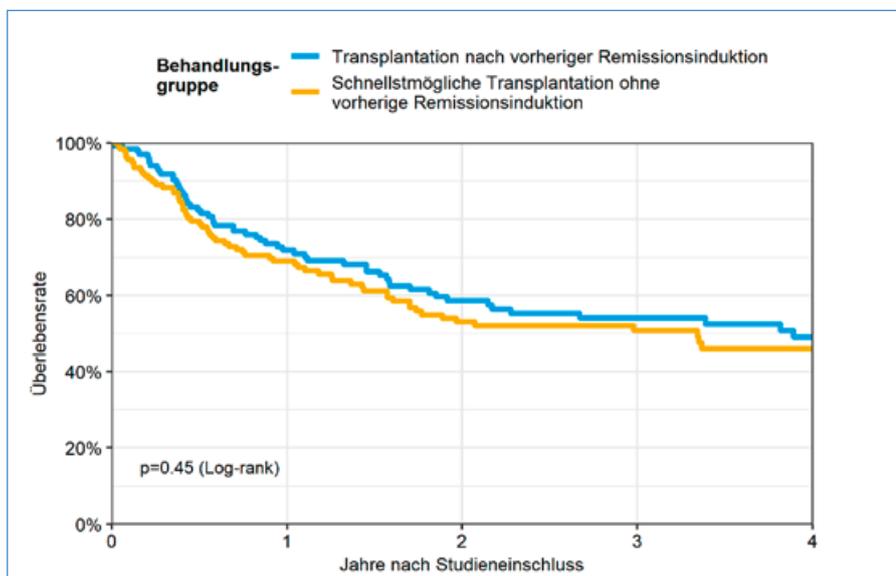


Abb. 1: Das Gesamtüberleben nach Studieneinschluss zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

AML-Risikoprofil festgestellt wurde. Des Weiteren könnten die Ergebnisse in Ländern mit weniger umfassender Gesundheitsversorgung dafür sorgen, dass mehr AML-Patientinnen und -Patienten der Zugang zu einer Stammzelltransplantation ermöglicht wird. Dort erfolgt nach gescheiterter Komplettremission oft gar keine Transplantation, unter anderem aus Kostengründen. Der Verzicht auf den kostenintensiven Zwischenschritt könnte die Finanzierungslücke in Zukunft in einigen Fällen schließen [3].

Wahl der Therapie-Strategie bei mittlerem Risiko

Eine weitere deutschlandweite Studie unter Leitung von Forschenden der Hochschulmedizin Dresden, am NCT/UCC und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster konnte für AML-Erkrankte mit mittlerer Risiko-Prognose und Verfügbarkeit eines potentiellen Stammzellspenders Folgendes zeigen: Eine unmittelbare Stammzelltransplantation während der ersten Komplettremission führt, verglichen mit einer fortgesetzten Chemotherapie und möglichen Transplantation bei Krankheitsrückfall, nicht zu einem verbesserten Gesamtüberleben. In die weltweit erste randomisierte klinische Studie zu dieser Fragestellung wurden 143 erwachsene AML-Erkrankte zwischen 18 und 60 Jahren eingeschlossen. Nach dem Zufallsprinzip wurden die Betroffenen in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 erhielt eine Stammzelltransplantation, Gruppe 2 wurde mit einer Chemotherapie weiterbehandelt. Wenn Erkrankte der Gruppe 2 einen Rückfall erlitten, erfolgte auch bei ihnen eine Stammzelltransplantation.

Insgesamt waren die Behandlungsergebnisse in beiden Studienarmen sehr

ermutigend; das Zwei-Jahres-Überleben lag bei 74 beziehungsweise 84 Prozent. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte die sofortige Stammzelltransplantation jedoch keinen statistisch signifikanten Vorteil. In der Studie erlitten 60 Prozent der Patientinnen und Patienten, die zunächst mit einer Chemotherapie weiterbehandelt wurden, in den ersten zwei Jahren nach Therapiebeginn einen Rückfall und wurden daran anschließend mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt. Hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zeigte die Untersuchung für beide Behandlungswege – die mit vier bis sechs Wochen Krankenhausaufenthalt einhergehende Stammzelltransplantation wie die fortgesetzte Chemotherapie im Zeitraum von etwa einem halben Jahr – keinen relevanten Unterschied.

Die Studie zeigt, dass für Patientinnen und Patienten mit einem verfügbaren Spender zwei im Ergebnis vergleichbar gute Strategien zur Wahl stehen. Beide Behandlungsoptionen sind mit spezifischen Vor- und Nachteilen verbunden: Während bei einer Stammzelltransplantation etwa die therapiebedingten Risiken größer sind, besteht bei fortgesetzter Chemotherapie ein höheres Rückfallrisiko.

Die Ergebnisse der Studie sind für Ärztinnen und Ärzte eine wichtige Grundlage, um gemeinsam mit den Betroffenen die Entscheidung für die bestmögliche Therapie zu treffen. In Europa, wo Medizinerinnen und Mediziner alternativ zur Stammzelltransplantation bereits auf eine Weiterbehandlung mittels Chemotherapie setzen, erhalten sie durch die Ergebnisse der Untersuchung zusätzliche Sicherheit für die patientenindividuelle Wahl zwischen beiden Methoden. In anderen

Ländern wie den USA hingegen gilt bislang eine sofortige Stammzelltransplantation als Standard, hier könnte unsere Studie zu einem grundlegenden Umdenken führen. ■

KONTAKT

Prof. Johannes Schetelig
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
johannes.schetelig@uniklinikum-dresden.de

Prof. Martin Bornhäuser
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
martin.bornhaeuser@uniklinikum-dresden.de

REFERENZEN

Studie 1: Steljes, Matthias, et al. „In Patients with Relapsed/Refractory AML Sequential Conditioning and Immediate Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-HCT) Results in Similar Overall and Leukemia-Free Survival Compared to Intensive Remission Induction Chemotherapy Followed By Allo-HCT: Results from the Randomized Phase III ASAP Trial.“ *Blood* 140.Supplement 1 (2022): 9-11.

[1] Thol, Felicitas, and Michael Heuser. „Treatment for relapsed/refractory acute myeloid leukemia.“ *Hemasphere* 5.6 (2021).

[2] Koreth, John, et al. „Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials.“ *Jama* 301.22 (2009): 2349-2361.

[3] Khera, Nandita, Steven B. Zeliadt, and Stephanie J. Lee. „Economics of hematopoietic cell transplantation.“ *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 120.8 (2012): 1545-1551.

Studie 2: Bornhäuser, Martin, et al. „Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation vs Standard Consolidation Chemotherapy in Patients With Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Clinical Trial.“ *JAMA oncology* (2023).

Targeted Molecular Profiling Made Easy



MODAPLEX - MORE in ONE

- More actionable markers for better insights
- More speed for less turnaround time
- More automation for higher flexibility

MODAPLEX is your system for molecular profiling of actionable biomarkers. Little hands-on time and an automated workflow ensure same-day results.



Learn More at:
www.modaplex.biotype.de



Schutz vor Muskelmasseverlust durch eine Roboter-assistierte Ösophagusresektion

Felix Merboth^{1,3}, Heiner Nebelung², Johanna Kirchberg^{1,3}, Jürgen Weitz^{1,3}

¹ Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

² Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

³ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)

Sarkopenie und Muskelmasseverlust bei Ösophaguskarzinomen

Sarkopenie wird definiert als Syndrom mit progressivem Verlust an Muskelmasse und -kraft mit eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit [1]. Sowohl die europäische (EWGSOP) als auch die asiatische (AWGS) Sarkopenie-Arbeitsgruppe empfehlen für die Bestimmung der Muskelmasse verschiedene bildgebende Verfahren. Die Ermittlung der Querschnittsfläche der Muskulatur („Skeletal Muscle Index“, SMI) in der Computertomografie (CT) gilt hierbei vor allem bei onkologischen Patientinnen und Patienten mit bereits vorliegenden Staging-CTs als Goldstandard [2, 3].

Eine Sarkopenie betrifft primär ältere Menschen, kann jedoch auch sekundär, z. B. im Rahmen von malignen Erkrankungen, durch die Aktivierung proinflammatorischer Zytokine entstehen. Vor allem bei Karzinomen im Ösophagus führen zudem Schluckbeschwerden (Dysphagie) und fehlender Appetit zu einer unzureichenden Nahrungsaufnahme und verstärken so einen Muskelschwund [4]. Das moderne kurative Therapiekonzept bei Ösophaguskarzinomen besteht aus radikaler Resektion des Tumors, häufig in Kombination mit (neo-)adjuvanter (Radio-)Chemotherapie [5]. Durch die Belastung während einer neoadjuvanten (Radio-)Chemotherapie, aber auch durch die Operation und die damit verbundenen Änderungen der Magen-Darm-Passage, kommt es häufig zu einem progressiven Muskelmasseverlust [6, 7]. In den letzten

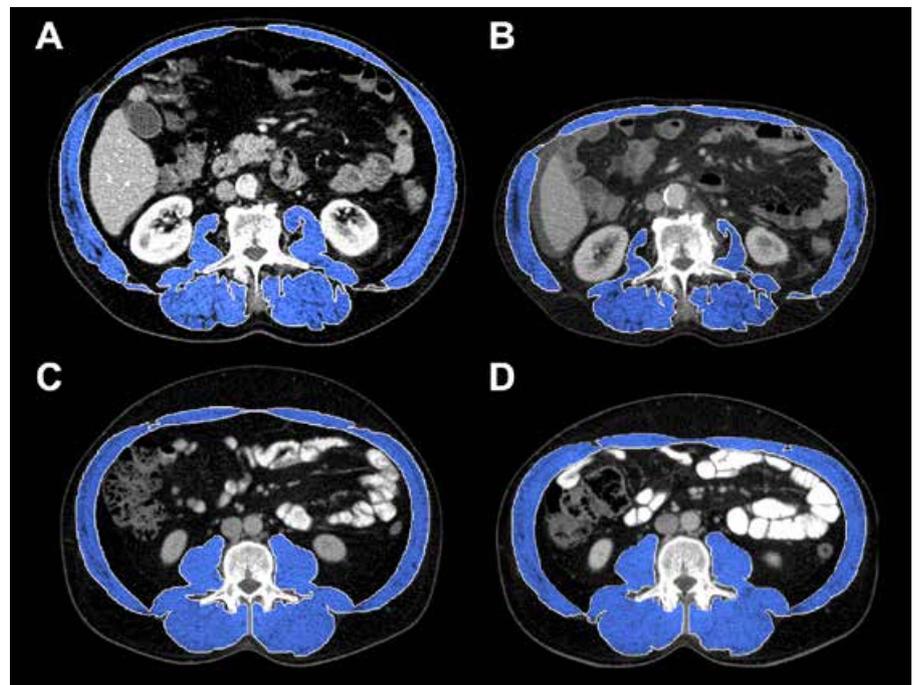


Abb. 1: In der offen operierten Gruppe zeigte ein Patient mit einem BMI von 31,2 kg/m² einen deutlichen Verlust der Skelettmuskelmasse von präoperativ 76,7 cm²/m² (A) zu 57,3 cm²/m² sechs Monate postoperativ (B). Dies entspricht einem SMI-Verlust von ca. 25 %. In der robotisch operierten Gruppe zeigte sich bei einem ähnlich konfigurierten Patienten (BMI 29,7 kg/m², SMI 70,3 cm²/m²) kein SMI-Verlust (0 %) von präoperativ (C) zu sechs Monate postoperativ (D).

Jahren konnten mehrere Studien belegen, dass ein postoperativer Muskelmasseverlust mit einem schlechteren onkologischen Langzeitverlauf einhergeht [8–10].

Insbesondere die offene Ösophagusresektion kann aufgrund des 2-Höhlen-Eingriffs mit transabdominalem und transthorakalem Zugang ein schweres chirurgisches Trauma verursachen, was zu einer tiefgreifenden und langanhaltenden postoperativen Sarkopenie

führen kann. In jüngster Zeit haben zahlreiche qualitativ hochwertige Studien die Überlegenheit der minimal-invasiven und Roboter-assistierten Ösophagusresektion gegenüber der offenen Operation hinsichtlich der Verringerung postoperativer Komplikationen bei mindestens gleichwertiger onkologischer Radikalität nachgewiesen [11, 12]. Die Auswirkungen eines vollständig Roboter-assistierten Ansatzes auf den postoperativen Muskelmasseverlust wurden bislang jedoch nicht untersucht.

Bewahrung der Muskelmasse durch robotische Ösophagusresektion

Unsere Forschungsgruppe konnte als erste überhaupt zeigen, dass der operative Zugang bei einer Ösophagusresektion einen entscheidenden Einfluss auf die postoperative Skelettmuskelmasse hat. Hierzu analysierten wir alle Patientinnen und Patienten retrospektiv, welche zwischen 2013 und 2020 in der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie am Uniklinikum Dresden eine Ösophagusresektion nach Ivor Lewis bei einem Karzinom erhielten (n=305). Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand des OP-Zuganges: vollständig offen (Laparotomie/Thorakotomie, n=90) oder vollständig Roboter-assistierte (n=78). Mittels 1:1-Propensity-Score-Matching konnte eine Gruppengleichheit bezüglich Patienten- und Tumorcharakteristika sowie Risikofaktoren erreicht werden (n=67 pro Gruppe).

Präoperativ wiesen 55,2% der Patientinnen und Patienten in der offen operierten Gruppe und 46,3% in der robotisch operierten Gruppe eine sarkopene Muskelmasse im CT auf (p=0,388). Sechs Monate nach der Operation jedoch ergab sich ein signifikanter Unterschied (p=0,01): Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Sarkopenie stieg in der offenen Gruppe auf 80,0%, wohingegen der Anteil in der robotischen Gruppe mit 47,2% weitestgehend konstant blieb.

Entscheidender für das onkologische Langzeit-Outcome scheint jedoch nicht der absolute Anteil an sarkopenen Patientinnen und Patienten nach der Operation zu sein, sondern der postoperativ

aufgetretene Muskelmasseverlust. Insbesondere Boshier et al. konnten zeigen, dass das Vorhandensein einer Sarkopenie zum Zeitpunkt der Diagnose eines Ösophaguskarzinoms keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit hatte. Die Entwicklung einer Sarkopenie innerhalb des ersten postoperativen Jahres war jedoch mit einer geringeren 5-Jahres-Überlebensrate verbunden [9]. Darüber hinaus ergab eine multivariate Analyse, dass eine Reduktion des Skelettmuskelindex SMI innerhalb des ersten postoperativen Jahres ein Risikofaktor für eine schlechtere Überlebensrate war. Die negativen Auswirkungen der Entwicklung einer Sarkopenie nach Ösophagusresektion auf das Gesamtüberleben wurden mittlerweile von mehreren Gruppen bestätigt [7, 8, 13–15]. Es gibt sogar Hinweise darauf, dass ein Verlust an Muskelmasse innerhalb der ersten 7 Tage nach einer Ösophagusresektion die Langzeitprognose negativ beeinflusst [16]. Der prozentuale Verlust an Muskelmasse im Vergleich zu den präoperativen Werten scheint hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen. Es wurde beschrieben, dass ein SMI-Verlust von mehr als 9% bis 10% zu einem schlechteren Gesamt- und rezidivfreien Überleben führt [8, 9]. In unserer offen operierten Gruppe sahen wir einen SMI-Verlust von 12,5% bzw. 12,9% nach 3 bzw. 6 Monaten. In der robotisch operierten Gruppe betrug der SMI-Verlust lediglich 4,1% bzw. 1,4% (p<0,001) (Abb. 1).

Fazit für die Praxis

Es lässt sich also schlussfolgern, dass durch eine vollständig Roboter-assistierte Ösophagusresektion ein postoperativer Muskelmasseverlust reduziert bzw. fast vollständig verhindert werden

kann, was sich potentiell positiv auf das onkologische Langzeitüberleben auswirken kann. Ob es jedoch tatsächlich zu einer Prognoseverbesserung bei Ösophaguskarzinomen aufgrund der Bewahrung der Muskelmasse durch eine Roboter-assistierte Operation kommt, muss erst noch in randomisiert-kontrollierten, klinischen Studien nachgewiesen werden. ■

REFERENZEN

1. Cruz-Jentoft, A.J., et al., Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 2010. 39(4): p. 412-23. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
2. Cruz-Jentoft, A.J., et al., Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 2019. 48(1): p. 16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
3. Chen, L.K., et al., Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*, 2020. 21(3): p. 300-307 e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>
4. Ryan, A.M., et al., Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc*, 2016. 75(2): p. 199-211. <https://doi.org/10.1017/S002966511500419X>
5. Stahl, M., et al., Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010. 21 Suppl 5: p. v46-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq163>
6. Elliott, J.A., et al., Sarcopenia: Prevalence, and Impact on Operative and Oncologic Outcomes in the Multimodal Management of Locally Advanced Esophageal Cancer. *Ann Surg*, 2017. 266(5): p. 822-830. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002398>
7. Mayanagi, S., et al., Negative Impact of Skeletal Muscle Wasting After Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery on Survival for Patients with Thoracic Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2017. 24(12): p. 3741-3747. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6020-2>
8. Takahashi, K., et al., Prognostic Significance of Skeletal Muscle Loss During Early Postoperative Period in Elderly Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2019. 26(11): p. 3727-3735. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07616-0>
9. Boshier, P.R., et al., Long-term variation in skeletal muscle and adiposity in patients undergoing esophagectomy. *Dis Esophagus*, 2021. 34(11). <https://doi.org/10.1093/dote/doiab016>
10. Tan, S., et al., Postoperative Loss of Skeletal Muscle Mass Predicts Poor Survival After Gastric Cancer Surgery. *Front Nutr*, 2022. 9: p. 794576. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.794576>
11. Mariette, C., et al., Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380(2): p. 152-162. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805101>
12. van der Sluis, P.C., et al., Robot-assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*, 2019. 269(4): p. 621-630. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003031>
13. Park, S.Y., et al., Postoperative change of the psoas muscle area as a predictor of survival in surgically treated esophageal cancer patients. *J Thorac Dis*, 2017. 9(2): p. 355-361. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.02.42>
14. Kawakita, Y., et al., Decreases in the Psoas Muscle Index Correlate More Strongly with Survival than Other Prognostic Markers in Esophageal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Esophagectomy. *World J Surg*, 2020. 44(5): p. 1559-1568. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05344-w>
15. Nakashima, Y., et al., Skeletal Muscle Loss After Esophagectomy Is an Independent Risk Factor for Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2020. 27(2): p. 492-498. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07850-6>
16. Matsui, K., et al., Relationship Between Early Postoperative Change in Total Psoas Muscle Area and Long-term Prognosis in Esophagectomy for Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2021. 28(11): p. 6378-6387. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09623-6>

KONTAKT

Prof. Dr. med. Jürgen Weitz
Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
juergen.weitz@ukdd.de

WIZen-Studie zeigt Überlebensvorteil bei Behandlung in zertifizierten Krebszentren

Olaf Schoffer¹, Veronika Bierbaum¹, Michael Gerken², Christoph Bobeth¹, Martin Rößler¹, Patrik Dröge³, Thomas Ruhnke³, Christian Günster³, Kees Kleihues-van Tol⁴, Monika Klinkhammer-Schalke^{2,4}*, Jochen Schmitt¹*

¹ Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Dresden

² Tumorzentrum Regensburg, Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg, Regensburg

³ Wissenschaftliches Institut der AOK, Berlin

⁴ Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Berlin

* geteilte Letztautorenschaft

Krebspatientinnen und -patienten, die in zertifizierten Zentren behandelt werden, haben höhere Überlebenschancen. Das bestätigt eine große Studie auf der Basis von bundesweiten AOK-Abrechnungsdaten und Daten aus vier regionalen klinischen Krebsregistern.

Tumorerkrankungen sind die zweithäufigste Todesursache in Deutschland [1]. Allein im Jahr 2018 erkrankten über 497.000 und verstarben etwa 229.000 Männer und Frauen an Krebs [2]. Im Zuge des demografischen Wandels steigt die absolute Zahl der an Krebs erkrankten Menschen in Deutschland stetig [2]. Die direkten Behandlungskosten lagen im Jahr 2015 bei fast 20 Milliarden Euro [3]. Vor diesem Hintergrund fordert der Nationale Krebsplan einheitliche Konzepte für die Zertifizierung onkologischer Behandlungseinrichtungen [4], um onkologische Versorgungsstrukturen weiterzuentwickeln und deren Qualität zu verbessern.

Bisher wurden die Effekte von Behandlungen in zertifizierten Zentren allerdings kaum systematisch untersucht. Die aktuelle Studienlage erlaubt keine umfassende Beurteilung der Ergebnisqualität in zertifizierten Zentren [5,6]. Dennoch wird eine bestehende Zertifizierung aus Patientensicht häufig mit einer besseren Versorgung und einem höheren Behandlungserfolg assoziiert [7]. Gleichzeitig bedeutet die Zertifizierung für Kliniken einen hohen administrativen

und finanziellen Aufwand [8,9,10,11]. Die Zahl der zertifizierten Zentren steigt stetig [eigene Analysen; 12,13].

Die hier vorgestellte Kohortenstudie zur „Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren“ (WiZen) hatte zum Ziel, anhand versorgungsnaher Daten die Effekte der Zertifizierung auf das Überleben und das rezidivfreie Überleben als Outcomes mittels eines deutschlandweiten Vergleichs zertifizierter Zentren mit nicht zertifizierten Kliniken zu überprüfen. Untersucht wurde die Wirksamkeit der Gesundheitsversorgung für folgende Krebsentitäten: Darmkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Lungenkrebs, Prostatakrebs, Brustkrebs, Kopf- und Hals-Tumoren, Hirntumoren und gynäkologische Tumoren. Die Studie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Innovationsfonds gefördert (Förderkennzeichen 01VSF17020).

Breite Datengrundlage

Die WiZen-Auswertungen basieren auf Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für AOK-Versicherte und Daten der vier klinischen Krebsregister (KKR) Brandenburg, Dresden, Erfurt und Regensburg für rund 780.000 (GKV) bzw. 240.000 (KKR) Behandlungsfälle. Die verfügbaren Daten wurden aufbereitet und die Auswertung auf die Diagnosejahre 2009 bis 2017 beschränkt. [14] Insgesamt umfasste die Datengrundlage Behandlungen in mehr als tausend

Krankenhäusern. Die Anteile der in zertifizierten Häusern behandelten Patientinnen und Patienten nahmen dabei über alle Entitäten hinweg im Beobachtungszeitraum deutlich zu.

Zusätzlich zu den GKV- und KKR-Daten wurden Strukturmerkmale der Kliniken aus den öffentlich zugänglichen strukturierten Qualitätsberichten nach § 136 SGB V sowie Daten zur Zertifizierung von Krankenhäusern durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) verwendet.

Primärer Endpunkt war die Gesamtüberlebenszeit ab Indexbehandlung (für GKV-Daten) beziehungsweise Erstdiagnose (für KKR-Daten). Als Indexbehandlung wurde die erste entitätsspezifische stationäre Behandlung mit Haupt- oder Nebendiagnose der jeweiligen Entität definiert. Als Erstdiagnose galt das früheste Datum einer mindestens klinischen Sicherung einer Krebsdiagnose, zumeist aber das Datum der ersten histologischen Sicherung. Ausgenommen waren die als Rezidiv registrierten Diagnosen (KKR).

Als Intervention wurde die Behandlung in einem von der DKG zertifizierten Zentrum (Organkrebszentren und Onkologische Zentren) festgelegt. Patientinnen und Patienten mit Erstbehandlung in einer zu diesem Zeitpunkt zertifizierten Klinik bildeten die Interventionsgruppe, die übrigen die Kontrollgruppe.

Bei den Patientenmerkmalen bestand kein ausgeprägter Unterschied hinsichtlich zertifizierter/nicht zertifizierter Häuser. Bezüglich der Klinikmerkmale hielten entitätsübergreifend größere Häuser eher Zertifikate als kleine Kliniken. Ein eventueller Überlebensvorteil in zertifizierten Häusern musste daher insbesondere unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Klinikmerkmale betrachtet werden.

Überlebensvorteil nach Behandlung in zertifizierten Zentren

Bei allen betrachteten Entitäten wiesen die risikoadjustierten Hazard Ratios auf Überlebensvorteile von Betroffenen hin, die in DKG-zertifizierten Zentren behandelt wurden (Abb.1). Dieser Überlebensvorteil fällt für die verschiedenen Entitäten unterschiedlich aus. Ein solcher Vorteil wurde – statistisch signifikant und übereinstimmend für jeweils die Gesamtpopulationen der GKV- und der KKR-Daten – für das Kolonkarzinom, das Mammakarzinom, das Zervixkarzinom, das Prostatakarzinom und neuroonkologische Tumoren beobachtet. In den Krebsregisterkollektiven war bei den meisten Entitäten der Überlebensvorteil durch die Zentrumsbehandlung unter den Patientinnen und Patienten mit lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Stadien (I–III) deutlicher als unter denjenigen mit fortgeschrittenem Stadium IV.

Die Untersuchungsergebnisse der WiZen-Studie belegen mit ihrer umfassenden Evidenz den Überlebensvorteil für die Krebserkrankten, die in DKG-zertifizierten Zentren in Deutschland behandelt wurden. Der relative Überlebensvorteil lag bei den unterschiedlichen

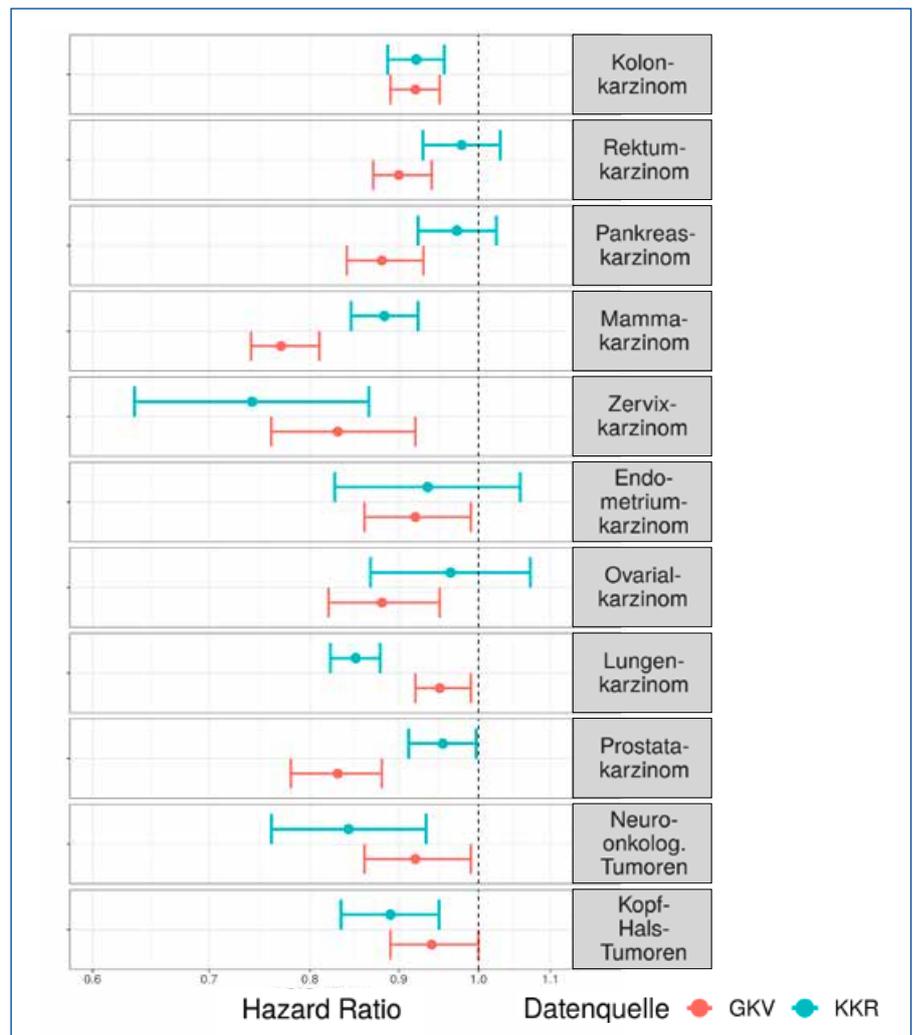


Abb. 1: Geschätzte Zentreneffekte auf das Gesamtüberleben (Hazard Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen) nach Entität und Datengrundlage (GKV- bzw. KKR-Daten). Berechnet wurden die Sterberaten der Betroffenen, die an einem zertifizierten Zentrum behandelt wurden, im Verhältnis zu denjenigen, die an einem nicht-zertifizierten Zentrum behandelt wurden. Über alle Entitäten und beide Datengrundlagen hinweg liegen die Punktschätzwerte der Hazard Ratios unterhalb von 1 und deuten somit auf Überlebensvorteile von Patientinnen und Patienten in DKG-zertifizierten Zentren hin.

Entitäten zwischen 3 und 23 Prozent. Die Erkenntnis ist insofern von besonderer Bedeutung, als im Untersuchungszeitraum – mit Ausnahme der Patientinnen und Patienten mit Mamma- und Rektumkarzinom – die Mehrzahl der Tumorkranken in nicht-zertifizierten Kliniken behandelt wurde. Somit besteht

ein nicht unerhebliches Potenzial, das Outcome von Krebserkrankten durch die Entscheidung für die Therapie in einem Krebszentrum zu verbessern. Das Fazit lässt sich aus der großen bundesweiten Kohorte dieser Studie mit großer Sicherheit ableiten und sollte auch gesundheitspolitisch unterstützt werden. ■

KONTAKT

Prof. Dr. med. Jochen Schmitt, MPH
Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV)
Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät
Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
jochen.schmitt@ukdd.de

REFERENZEN

1. RKI (Robert Koch-Institut) (Hrsg.) (2022): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin
2. ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018., Berlin: Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.; gekid.de
3. Destatis (2021): Krankheitskosten, Krankheitskosten je Einwohner: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD-10). Statistisches Bundesamt; www.genesis.destatis.de/genesis/online > Datenbank durchsuchen: 23631-0001
4. BMG (Bundesministerium für Gesundheit) (Hrsg.) (2012): Nationaler Krebsplan. Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen. Berlin
5. Keinki C et al. (2016): Is There Evidence for Better Health Care for Cancer Patients in Certified Centers? A Systematic Review. *Journal of Public Health*, Vol. 24, No. 4, 351–361
6. Klaue HJ (2013): Zertifizierung von Darmkrebszentren – eine kritische Standortbestimmung anhand ungeklärter Aspekte. *Zentralblatt für Chirurgie*, Jg. 138, Heft 1, 38–44
7. Kowalski C et al. (2012): The Patients' View On Accredited Breast Cancer Centers: Strengths and Potential for Improvement. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* Jg. 72, Heft 2, 137–143
8. Beckmann MW et al. (2009): Are Certified Breast Centers Cost-Effective? *Breast Care*, Vol. 4, No. 4, 245–250
9. Cheng CY et al. (2021): Do Certified Cancer Centers Provide More Cost-effective Care? A Health Economic Analysis of Colon Cancer Care in Germany Using Administrative Data. *International Journal of Cancer*, Vol. 149, No. 10, 1744–1754
10. Lux MP et al. (2014): Time and Resources Needed to Document Patients with Breast Cancer from Primary Diagnosis to Follow-up – Results of a Single-center Study. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, Jg. 74, Heft 8, 743–751
11. Weikert S et al. (2011): Etablierung von interdisziplinären Prostatakrebszentren nach den Empfehlungen der DKG. Eine Kosten-Nutzen-Analyse 3 Jahre nach Zertifizierung. *Der Urologe*, Jg. 50, Heft 9, 1083–1088
12. DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) (2015): Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren. Auditjahr 2014/ Kennzahlenjahr 2013. Berlin
13. DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) (2016): Jahresbericht der zertifizierten Darmkrebszentren. Auditjahr 2015/ Kennzahlenjahr 2014. Berlin
14. Schoffer O et al. (2022): Ergebnisbericht zum Projekt: Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren (WiZen). Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss – Innovationsausschuss; innovationsfonds.g-ba.de > Beschlüsse

Wenn Krebs in der Familie liegt

Ein Gespräch mit Prof. Dr. med. Evelin Schröck,
Direktorin des Instituts für Klinische Genetik des Universitätsklinikums Dresden

Anna Kraft¹, Hans-Detlev Saeger

¹ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), Presse- und Öffentlichkeitsarbeit



Prof. Evelin Schröck © P. Benjamin

Prof. Evelin Schröck wurde 2003 auf die C4-Professur für Klinische Genetik an der Medizinischen Fakultät der TU Dresden berufen und übernahm die Leitung des Instituts für Klinische Genetik. Nach ihrem Medizinstudium war sie als Ärztin in der Forschung und Diagnostik an der Humboldt-Universität zu Berlin und an der Universität Heidelberg tätig. Von 1994 bis 1999 arbeitete die Fachärztin für Humangenetik am National Human Genome Research Institute und am National Cancer Institute am NIH in Bethesda (Maryland, USA). 1999 habilitierte sich Schröck mit einer Arbeit über das Thema „Spektrale Karyotypisierung und vergleichende genomische Hybridisierung – neue Methoden zur umfassenden Analyse chromosomaler Aberrationen in der klinisch-genetischen Diagnostik und Tumorgenetik“. Es folgten Tätigkeiten als Forschungsleiterin an der Universität Jena und an der Humboldt-Universität zu Berlin. In Dresden leitet Schröck seit 2020 als Fellow der Max-Planck-Gesellschaft auch eine Forschungsgruppe am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG) Dresden und ist zudem seit 2015 Ko-Direktorin der Core Unit für Molekulare Tumordiagnostik (CMTD) und Mitglied im erweiterten Direktorium des NCT/UCC Dresden.

Liebe Frau Prof. Schröck, Sie sind seit 20 Jahren Lehrstuhlinhaberin und Institutsdirektorin für Klinische Genetik. Was sind Schwerpunkte Ihrer Arbeit?

Ein Fokus liegt auf der Erforschung und Diagnostik von erblichen Tumorerkrankungen. Auch durch unsere Arbeit ist heute bekannt, dass bei etwa zehn Prozent aller Krebserkrankungen eine erbliche Veranlagung zentraler Faktor für die Krebsentstehung ist. Am Institut für Klinische Genetik des Dresdner Uniklinikums beraten wir jährlich rund 600 bis 700 Familien zu einer möglichen erblichen Krebsveranlagung. Unser Anliegen ist es, familiäre Risiken möglichst früh zu erkennen, damit engmaschige Früherkennungsuntersuchungen, vorsorgliche Behandlungen oder gezielte Therapien erfolgen können.

Ein zweiter Arbeitsschwerpunkt betrifft die Erforschung und Diagnostik von seltenen Erkrankungen, von denen mit 80 % die überwiegende Mehrzahl genetisch bedingt ist. Wir suchen zum Beispiel nach Krankheitsursachen bei geistigen Entwicklungsstörungen und Hirnfehlbildungen. In meiner Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik erforschen wir die Ursachen einiger sehr seltener Erkrankungen mit verändertem Zytoskelett, inklusive Krankheitsmodellierung in 3D-Zellkulturen (Organoiden), und haben hierfür ein eigenes Patientenregister mit Biobank etabliert. Künftig wollen wir diese Forschung auch auf Tumorerkrankungen ausdehnen.

Sie arbeiten häufig Disziplinen- und Standort-übergreifend. An welchen onkologischen Programmen sind Sie beteiligt?

Ein wichtiger Teil unserer Forschung ist die Mitarbeit im DKFZ/NCT/DKTK MASTER-Programm – einem Präzisions-onkologie-Programm, in dem neben dem DKFZ und den NCT-Standorten Heidelberg und Dresden auch die acht Partnerstandorte des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung kooperieren. Ein besonderer Fokus liegt auf Patientinnen und Patienten mit seltenen Krebsarten und Betroffenen, die ungewöhnlich jung an Krebs erkrankt sind. Wir sind im MASTER-Programm seit 2015 für die Analyse der Keimbahnvarianten zuständig. Mittlerweile konnten wir für gut 3.500 Patientinnen und Patienten zeigen, dass bei etwas mehr als zehn Prozent der Patientinnen und Patienten mit seltenen Krebserkrankungen eine erbliche Veranlagung für Krebs vorliegt. Ergebnisse aus der molekularen Analyse besprechen wir zweimal wöchentlich in einem netzwerkweiten molekularen Tumorboard. Häufig lassen sich auf Grundlage der Analyse für die Patienten aber auch für ihre Familienmitglieder gezielte individualisierte Früherkennungs- und Therapiemöglichkeiten aufzeigen.

Darüber hinaus sind wir in den meisten deutschlandweiten Netzwerken vertreten, wie dem Deutschen Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, dem Deutschen Konsortium Familiärer Darmkrebs oder dem Nationalen Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs. Wir sind ebenso an OnkoRiskNET beteiligt, um zum Beispiel den Nutzen der

Telemedizin in der Klinischen Genetik herauszuarbeiten und an dem Europäischen Verbund ERN GENTURIS zur Verbesserung der klinischen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit erblichen Tumorerkrankungen.

Gibt es Krebsarten, bei denen erbliche Veränderungen eine besonders große Rolle spielen?

Ja, zum Beispiel beim Pankreaskrebs. Hier gehen wir mittlerweile davon aus, dass bis zu 20 Prozent der Erkrankungen erblich bedingt sind – deutlich mehr als die bislang angenommenen 5 bis 10 Prozent der Fälle. Unser Wunsch wäre es, dass alle 18.000 Pankreaskrebspatientinnen und -patienten auch in Deutschland künftig eine genetische Diagnostik erhalten können. Weitere seltene Tumorentitäten mit einem hohen Anteil an Erbllichkeit sind Paragangliome, gastrointestinalen Stromatumore ohne KIT- bzw. PDGFRA-Mutationen oder medulläre Schilddrüsenkarzinome.

Bei der Suche nach einem möglichen genetischen Tumorrisikosyndrom konzentrieren wir uns aber mehr auf die krankheitsverursachende erbliche Veränderung als auf die Tumorart. Wir sehen beispielsweise Brustkrebspatientinnen, die eine typische Darmkrebsmutation aufweisen. Häufig sind in betroffenen Familien verschiedene Tumorerkrankungen vorhanden. Wir haben beispielsweise Familien gesehen, bei denen fünf bis acht verschiedene Arten von Krebs über drei Generationen aufgetreten sind. Daher sprechen wir meist von Familien mit einer genspezifischen hereditären Krebserkrankung statt von Familien mit erblichem Brust- oder Pankreaskrebs.

Profitieren aktuell ausreichend viele Betroffene und ihre Familien von der Möglichkeit einer molekularen Analyse?

Für bestimmte Krebsarten wie Brust- und Eierstockkrebs sowie Darmkrebs hat sich das Angebot in den letzten Jahren erheblich verbessert. Hier gibt es sehr genaue Kriterien, wann eine genetische Beratung und Testung angeboten wird, und die Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen ist meist unproblematisch. Bei anderen Krebsarten, wie beispielsweise beim Pankreaskrebs, wäre es wünschenswert, dass der Rahmen für die genetische Diagnostik zum Wohl der Patientinnen und Patienten künftig deutlich erweitert wird. Zusätzlich wäre es sinnvoll, Familien, in denen gehäuft verschiedene Tumorarten auftraten, eine genetische Diagnostik anbieten zu können. Bislang sind die Kriterien für eine genetische Diagnostik eher abhängig von der Tumorentität. Internationale Untersuchungen zeigen, dass mit den aktuellen Kriterien nur rund die Hälfte der Personen mit einer erblichen Krebsveranlagung erfasst wird. Wir konnten kürzlich in einer deutschlandweiten Studie zeigen, dass bei Patientinnen und Patienten mit seltenen Tumorerkrankungen und bislang ungeklärter genetischer Ursache eine erbliche Disposition in bis zu 75 Prozent der Fälle nur durch die Untersuchungen im Rahmen der Studie diagnostiziert werden konnte. Hier sehen wir auch politischen Handlungsbedarf. Eine größere Anzahl an genetischen Analysen ist immer auch eine Geldfrage. Die Kosten für einen entsprechenden Test sind jedoch im Vergleich mit den Kosten für eine Krebstherapie sehr gering. Wenn sich hierdurch viele Erkrankungen früher erkennen ließen, könnte das durchaus kosteneffizient sein.



© Sebastian Kahnert

Ausstellung: „Von Genen und Menschen. Wer wir sind und werden könnten“

Wer mehr über die menschlichen Gene und die Auswirkungen von Erbgut-Veränderungen erfahren möchte, kann noch bis zum 10. September die Ausstellung „Von Genen und Menschen“ im Deutschen Hygiene-Museum besuchen.

Unter dem Motto „Meet the expert“ sind immer sonntags von 14 bis 16 Uhr junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Instituts für Klinische Genetik und weiterer Dresdner Forschungseinrichtungen in der Ausstellung vor Ort, um mit den Besucherinnen und Besuchern ins Gespräch zu kommen und Fragen zu beantworten.

www.dhmd.de

Wie können Sie darauf hinwirken, dieses Ziel zu erreichen?

Wir beteiligen uns beispielsweise an der bundesweiten Initiative genomDE, die vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert wird. In dem damit verbundenen Modellvorhaben Genomsequenzierung nach § 64e SGB V soll ab dem

01.01.2024 der mögliche Nutzen der Klinischen Genommedizin für eine verbesserte Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen und onkologischen Erkrankungen erarbeitet werden. Das ist ein wichtiger Zwischenschritt, um diese Leistung künftig in der Regelversorgung zu implementieren. Dann soll ein inter-

disziplinäres Team in einem lokalen molekularen Board die Indikation dafür stellen, bei welchen Patientinnen und Patienten eine Genomsequenzierung als Kassenleistung sinnvoll ist. Über die diagnostische und wissenschaftliche Arbeit hinaus ist die Mitarbeit in Gremien und Konsortien wichtig, um unser soziales und berufliches Umfeld weiter zu verbessern.

Was waren Meilensteine Ihrer bisherigen Karriere?

Die Zeit meines Diploms, der Promotion und Facharztausbildung an der Charité in Berlin war sehr prägend. Mit dem Wechsel nach Heidelberg konnte ich mich ab 1991 auf meine Forschungstätigkeit konzentrieren. Ich bekam dann die Möglichkeit, ab 1994 erst mit einem DFG-Stipendium und im Anschluss mit einem unbefristeten Vertrag gemeinsam mit zwei Kollegen ein neues Labor am National Human Genome Research Institute aufzubauen und später am National Cancer Institute am NIH in Bethesda zu arbeiten. Dort konnte ich das Humangenomprojekt aus der Nähe mitverfolgen und viele hilfreiche Beziehungen zu namhaften Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern knüpfen. In unserem Labor entwickelten wir neue Methoden für die Analyse von Tumoren, wie die Spektrale Karyotypisierung (SKY, Science, 1996), mit der sich multiple chromosomale Veränderungen einer Zelle identifizieren lassen. Die 5-jährige Arbeit am National Institute of Health war für mich ein sehr wichtiger Schritt für meine weitere Forschung. Mit zwei kleinen Kindern war diese Zeit wunderschön, aber auch sehr herausfordernd.

Als ich 1999 nach Deutschland zurückkam, war ich mit einem Antrag für die

BioFuture-Initiative des BMBF erfolgreich. Die damit verbundene Förderung von knapp vier Millionen D-Mark für fünf Jahre ermöglichte es mir, eine eigene Gruppe aufzubauen. Das war dann die Basis, um mich erfolgreich auf eine C3-Profesur in Berlin und schließlich auf die C4-Professur in Dresden zu bewerben.

Auf welche Forschungs-Infrastruktur können Sie in Dresden zurückgreifen?

Zu Beginn meiner Tätigkeit in Dresden waren die für uns nötigen Labormethoden größtenteils ausgelagert. Das musste alles neu aufgebaut werden. Besonders glücklich sind wir über den 2021 eröffneten Neubau des Molekularbiologischen Forschungslabors, in dem die Pathologie, die Klinische Genetik und die Core Unit für Molekulare Tumordiagnostik (CMTD) des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen am Standort Dresden gemeinsam innovative Ansätze für Krebsmedizin entwickeln mit dem Ziel, die Versorgung unserer Patientinnen und Patienten stetig zu verbessern. Es stehen uns dort modernste Forschungsflächen und Analysemethoden – unter anderem mehrere Next-Generation-Sequenziergeräte – zur Verfügung. Hier wird nochmals der Dresden Spirit sehr deutlich – die Investitionen vor allem durch das NCT/UCC werden gemeinsam für die verschiedensten Forschungsprojekte und die klinische Arbeit genutzt. Über das DRESDEN-concept Genome Center – ein kooperatives Projekt der TU Dresden und des Max-Planck-Instituts für molekulare Zellbiologie und Genetik – haben wir Zugang zu weiteren innovativen Sequenzier- und Analysemethoden, mit denen sich beispielsweise sehr lange DNA-Abschnitte analysieren und genetische Veränderungen besonders gut erkennen lassen.

Die Strategien der Hochschulmedizin Dresden und des DRESDEN-concept e.V. verhelfen uns dazu, wertvolle wissenschaftliche Kooperationen mit führenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern am Standort zu knüpfen und erlauben den unmittelbaren Zugriff auf unentbehrliche, hochspezialisierte Technologien und Services in der Forschung im Rahmen von Core Facilities.

Am wichtigsten jedoch sind die Menschen – Mitarbeiter, Kollegen, Patienten, Freunde und auch Familie. Nur durch die oft sehr anstrengende und intensive gemeinsame Arbeit konnten wir unsere Ziele bisher erreichen. Die Förderung junger Ärzte und Wissenschaftler sowie aller Mitarbeiter liegt mir dabei ganz besonders am Herzen.

Welche Fortschritte für Patientinnen und Patienten erhoffen Sie sich künftig durch Ihre Arbeit?

Wie bereits erwähnt, möchten wir mehr Personen mit seltenen Erkrankungen und mit einem erblich bedingten erhöhten Krebsrisiko eine genetische Analyse und Diagnose ermöglichen. Die Klärung der Diagnose ist die Grundvoraussetzung für neue Therapieoptionen und für eine verbesserte klinische Versorgung. Dazu müssen politische und finanzielle Rahmenbedingungen verändert werden. Außerdem ist es wichtig, dass wir Kolleginnen und Kollegen umfassend über mögliche Anzeichen für ein genetisches Tumorrisikosyndrom und das Erkennen von seltenen Erkrankungen informieren. Nur so kann eine flächendeckende frühe Diagnostik gelingen.

Ein wichtiger Fortschritt wäre es zudem, wenn wir Personen mit einem

erblichen Tumorrisikosyndrom oder einer seltenen Erkrankung künftig präventive Maßnahmen und eine maßgeschneiderte Therapie anbieten könnten. Bei der spinalen Muskelatrophie gibt es ja bereits eine Gentherapie, mit der sich die Erkrankung im Säuglingsalter präsymptomatisch behandeln lässt. Künftig könnten verschiedenste Therapieformen auch für erblich bedingte Krebserkrankungen und weitere seltene Erkrankungen möglich werden. Ein wichtiges Ziel der Klinischen Genetik ist es, die für die Entwicklung präventiver Therapien nötigen Grundlagen zu schaffen. ■

Nanoelektronik für Immuntherapien

Trang Anh Nguyen Le, Daniel Nieder, Larysa Baraban

Abteilung Life Science Nanomikrosysteme, Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf

Krebs ist eine außerordentlich vielfältige Krankheit, welche die globale Gesellschaft betrifft; Menschen jeden Alters und Geschlechts sind betroffen. Aufgrund der hohen Sterblichkeitsrate ist sie durchschnittlich für einen von sechs Todesfällen verantwortlich, was sie laut Weltgesundheitsorganisation zur zweithäufigsten Todesursache macht [1]. Im letzten Jahrzehnt wurden neue Wege gefunden, die angeborene Fähigkeit unseres Immunsystems, Tumoren effizient anzugreifen, zu stimulieren. Dies wurde mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin 2018 für James P. Allison und Tasuku Honjo ausgezeichnet. Derzeit sind neue Prinzipien für die Krebsimmuntherapie auf dem Vormarsch. Sie basieren auf der Hemmung von Immun-Checkpoints auf der Oberfläche von T-Zellen (z. B. PD-1, CTLA-4, LAG-3 usw.) oder der entsprechenden Liganden auf den Krebszellen (z. B. PD-L1), sowie auf der Verknüpfung von Immunzellen und Krebszellen, z. B. durch bispezifische Antikörper oder gentechnisch veränderte CAR-T-Zellen.

Aufgrund der Komplexität jeder einzelnen Krebserkrankung ist die Wirksamkeit der Immuntherapie bei klinischen Patientinnen und Patienten jedoch auf maximal 20–40 % beschränkt [2]. Selbst wenn die Krebsgenetik korrekt bestimmt wird, kann das komplexe und einzigartige Krebsökosystem eine erfolgreiche Immunüberwachung verhindern. Der sogenannte Krebs-Immunitäts-Kreislauf – welcher eine Reihe der vom Immunsystem durgeführten Prozesse zur Bekämpfung von Krebszellen darstellt – ist bei Krebskranken beschädigt. Die Aufgabe der Immuntherapie besteht darin, die Fragmente im Krebs-Immu-

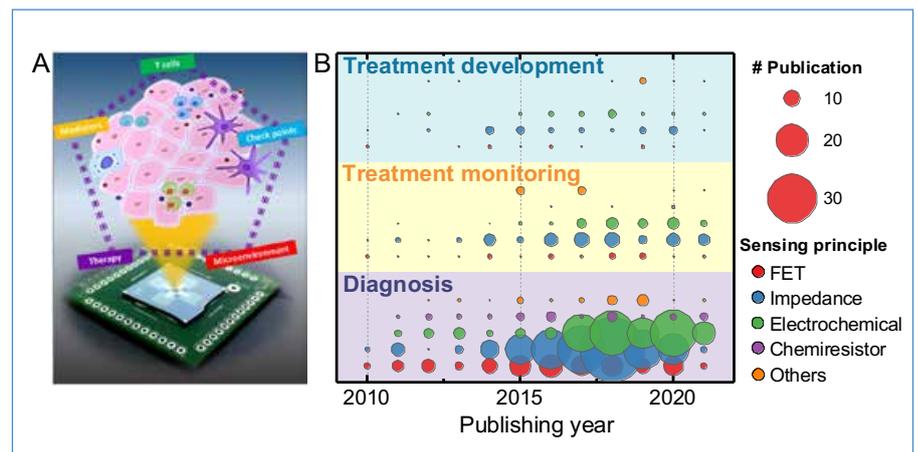


Abb. 1: Konzept und Trends: Nanoelektronik in der Immuntherapie (A) Anwendungskonzept der Nanoelektronik in der Immuntherapie (B) Forschungsergebnisse zu Nanobiosensoren in der Krebsforschung [7].

nitäts-Kreislauf mit externer Unterstützung zu reparieren, zum Beispiel durch eine Mono- oder Kombinationstherapie. Daher besteht das Hauptziel der Wissenschaftsgemeinschaft darin, durch eine bessere Krebs-Phänotypisierung umfassende Behandlungsergebnisse für die Patientinnen und Patienten zu erzielen [3]. Derzeit wird dies bestmöglich durch eine Vielzahl von Instrumenten und Tiermodellen erreicht (Gewebebiopsie, Sequenzierung des exprimierten Tumorgenoms, verschiedenste immunhistochemische Analysen, Zytometrie, Radiomarkierung und Magnetresonanztomographie, Tomographie usw.). Allerdings gibt es momentan noch keine technologische Plattform, die sowohl eine hochempfindliche Analyse der Krebsimmunität als auch eine Vorhersagekraft zur Planung der Therapiestrategie bietet.

Um die Tumorsignale, z. B. Zytokine oder therapeutische Wirkstoffe in der Mikroumgebung im Konzentrationsbereich von Piko- bis Femtomol richtig „einzufangen“, müssen neuartige

technologische Instrumente mit außergewöhnlicher Empfindlichkeit eingesetzt werden (Abb. 1 A). Es wird erwartet, dass die moderne präklinische und klinische Krebsforschung, die hauptsächlich von der Immunhistochemie (Fluoreszenz, Farbmessung), Gewebe- und Flüssigbiopsie und schließlich der In-vivo-Bildgebung (MRT, CT-Scans) dominiert wird, zweifellos neue Informationskanäle und neue Instrumente benötigt, um die Entwicklung der Präzisions-Onkologie voranzutreiben. Deswegen haben sich innovative Strategien für Nanoelektronik-integrierte Chips als neue Generation von Biosensoren herauskristallisiert. Diese verwenden anorganische und organische Nanomaterialien [4]. Hauptelemente solcher Biosensoren sind Halbleiter- (z. B. in Feldeffekttransistoren) oder Metall-Signalwandler (in elektrochemischen, chemiresistiven oder impedimetrischen Sensoren), die mit einer miniaturisierten Sensorfläche auskommen (bis zu einigen Nanometern). Die Verbindung solcher Nano-Geräte mit biologischen Spezies,

z. B. Zellen oder Molekülen ähnlicher Größenordnung, bietet eine bemerkenswerte Steigerung der Empfindlichkeit von Biosensoren. Diese Technologie harmoniert besonders gut mit der Mikrofluidik, da kleinste Probenvolumen für die Messung des elektrischen Signals des Geräts – wie Strom, Spannung oder elektrische Impedanz – ausreichen, auch bei niedrigen Titer-Konzentrationen (sub-femtomolar) von verschiedenen Biomolekülen in physiologischen Flüssigkeiten.

Trotz dieses Erfolgs ist die Nanobioelektronik im Bereich der Onkologie noch unterrepräsentiert. Während sich die Forschung mit ihren potenziellen Anwendungen in der Krebsfrüherkennung befasst hat (siehe die Statistiken in Abb. 1 B), wurden weniger Ressourcen auf die Therapieentwicklung und die Patientenüberwachung verwendet. Bei der Behandlungsüberwachung sind Anwendungen meist auf die Flüssigbiopsie, den Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen oder zirkulierender Tumor-DNA beschränkt. Bemerkenswerte Arbeiten, die im Zusammenhang mit der Therapieentwicklung stehen, überwachen das Ansprechen von lebenden Krebszellen auf die Behandlung [5, 6] und den Nachweis von arzneimittelresistenten Zellen, wobei der Schwerpunkt eher auf der Neuartigkeit der Materialien und Methoden als auf der klinischen Relevanz liegt.

Ein weiterer wichtiger Beitrag zur Nanobioelektronik ist die Implementierung von FET-Plattformen auf der Basis von Silizium-Nanodrähten (Abb. 2 A–C), die eine ultrasensitive Detektion von Biomolekülen ermöglichen. Neuste Ergebnisse durchbrechen die Grenzen der

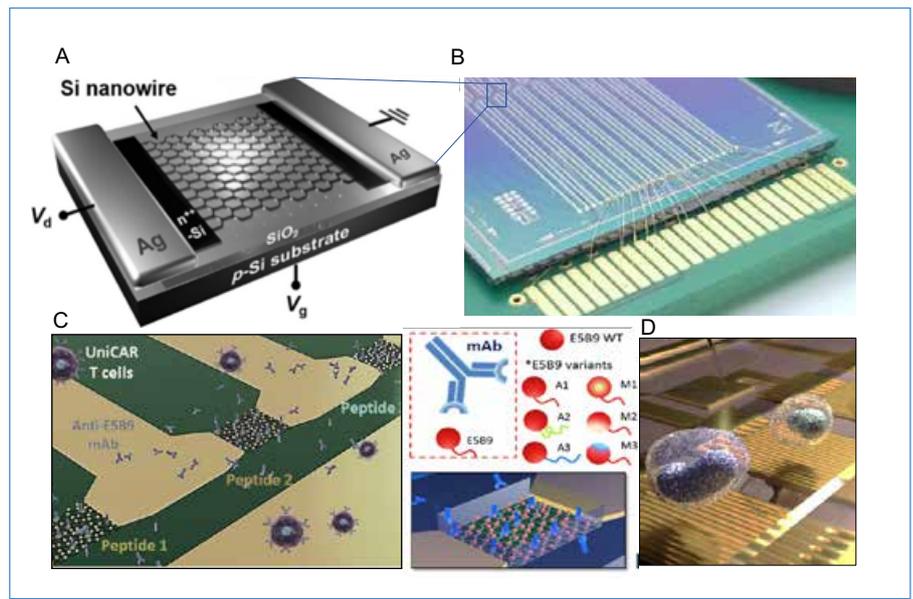


Abb. 2: Bionanoelektronik: vom Biomolekül-Screening bis zum Nachweis ganzer Zellen: (A-B) Silizium-Nanodraht-Feldeffekttransistoren und das Chip-Gehäuse für die Erfassung mehrerer Analyten. (C-D) Anwendung in der Immunologie: (C) Unterstützung bei der Vorauswahl der UniCAR-T-Zell-Therapie [7] und (D) Zellenachweis und Leukämie-Nachweis im Blut [8].

Silizium-basierten Nanosensor-Anwendungen auf dem Gebiet der Krebsimmunologie, z. B. durch einen Beitrag zur Optimierung der neuartigen UniCAR-T-Zell-Immuntherapie für das Prostata-Stammzell-Antigen (PSCA) [7].

Hier werden Silizium-Nanodraht-Feldeffekttransistoren zur Vorauswahl von Zielmolekülen für eine adaptive CAR-T-Zelltherapie verwendet. Die Autoren konzentrierten sich auf eine Bibliothek von sieben Varianten des E5B9-Peptids, das als CAR-Targeting-Epitop verwendet wird, und führten parallele Bindungstests mit Nanosensor-Chips durch. Die Peptide wurden kovalent auf dem Sensor immobilisiert, um die Transistorsignale bei der Titration mit Anti-La 5B9-Antikörpern zu vergleichen. Die Korrelation von Bin-

dungsaffinitäten und Sensorempfindlichkeiten ermöglichte eine Auswahl von Kandidaten für die Interaktion zwischen CAR und Zielmodulen. Die Nanoelektronik ermöglichte schließlich unter Verwendung der elektrischen Impedanz als Messgröße das weltweit kleinste Zytometer (Abb. 2.D) für die Analyse der Unterpopulationen von Immunzellen im peripheren Blut und die durch maschinelles Lernen unterstützte Erkennung von akuter myeloischer Leukämie (AML) [6]. Durch das ultrasensitive nanoskalige Zytometer kann man somit erstmalig T-, B- und natürliche Killerzellen in einem markierungsfreien Format unterscheiden.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Forschungslandschaft in den letzten Jahren ermutigende Anzeichen dafür gezeigt

hat, dass die Nanoelektronik in naher Zukunft stärker in der Krebsforschung vertreten sein wird. Insbesondere kann dieser Ansatz neue Wege eröffnen, um eine komplexe kombinatorische Analyse mit Hilfe winziger elektronischer Chips durchzuführen und gleichzeitig mehrere biochemische Spezies zu untersuchen, was den Übergang von der konventionellen Medizin zur Präzisionsmedizin in der klinischen Onkologie erleichtert. ■

KONTAKT

Dr. Larysa Baraban
Abteilung Life Science Nanomikrosysteme
Institut für Radiopharmazeutische
Krebsforschung
Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf
Bautzner Landstrasse 400, 01328 Dresden
l.baraban@hzdr.de

REFERENZEN

- (1) „Cancer – fact sheet“ – World Health Organization (<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>), Feb (2022)
- (2) Sharma, P., et al.: Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy, *Cell* 168 (4), 707-723 (2017)
- (3) Chen, D.S. Mellman, I.: Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle, *Immunity* 39(1), 1–10 (2013)
- (4) Doucey, M.-A. Carrara, S.: Nanowire Sensors in Cancer, *Trends in Biotechnology* 37(1), 86–99 (2019)
- (5) Laborde, C., et al.: Real-time imaging of microparticles and living cells with CMOS nanocapacitor arrays, *Nature Nanotechnology* 10, pages791–795 (2015)
- (6) Krivitsky, V., et al.: Cellular Metabolomics by a Universal Redox-Reactive Nanosensors Array: From the Cell Level to Tumor-on-a-Chip Analysis, *Nano Lett.* 19 (4), 2478–2488 (2019).
- (7) Nguyen-Le, T. A., et al. : Nanosensors in clinical development of CAR-T cell immunotherapy, *Biosensors and Bioelectronics* 206, 15 114124, (2022).
- (8) Schütt, J. et al.: Nanocytometer for smart analysis of peripheral blood and acute myeloid leukemia: a pilot study, *Nano Lett.* 20, 6572–6581 (2020).

Krankenfahrdienst für gehunfähige Personen

- Beförderung **liegend oder im Tragestuhl** zur:
 - Untersuchung beim Facharzt
 - Diagnostik und Therapien in medizinischen Einrichtungen
 - Entlassung aus dem Krankenhaus nach stationärer Behandlung
- Kostenübernahme-Verträge mit allen Krankenkassen
- keine medizinisch-fachliche Betreuung während der Fahrt



Standort Dresden
Glashütter Straße 101A
01277 Dresden
Büro: 0351 212 49 54 0
Fax: 0351 212 49 54 8

Standort Leipzig
Mockauer Straße 15
04357 Leipzig
Büro: 0341 900 40 33
Fax: 0341 909 83 10


www.ambulanz-direkt.de
info@ambulanz-direkt.de

Vorstellung des interdisziplinären Sarkomzentrums am NCT/UCC Dresden

Johanna Kirchberg^{1,2}, Anna Kraft², Hagen Fritzsche^{2,3}, Carolin Schwabe², Christina Jentsch^{2,4}, Stephan Richter^{2,5}, Adrian Dragu^{2,3}, Christian Reeps^{1,2}, Klaus-Dieter Schaser^{2,3}, Jürgen Weitz^{1,2}

¹ Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

² Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)

³ UniversitätsCentrum für Orthopädie, Unfall- & Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

⁴ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

⁵ Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

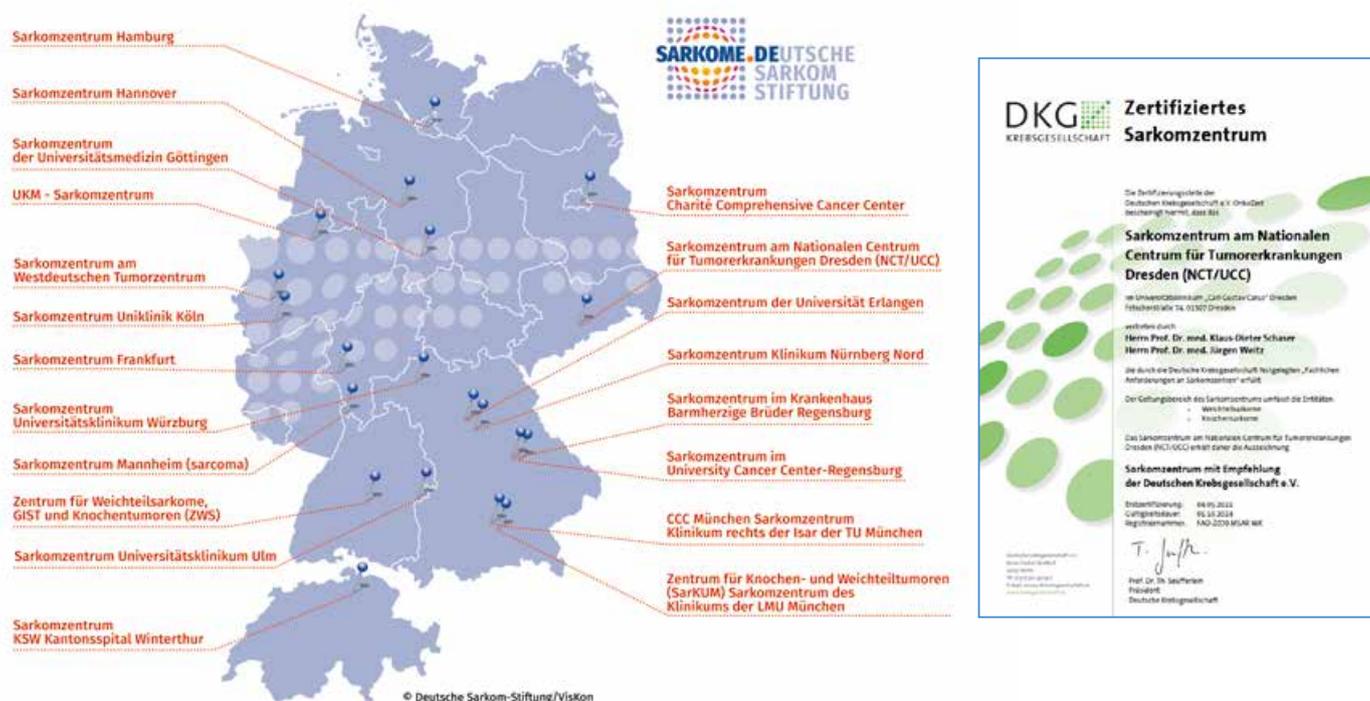


Abb. 1: Aktuelle Anzahl der DKG-zertifizierten Sarkomzentren in Deutschland.

Sarkome sind bösartige Bindegewebs- und Knochentumoren, die überall im Körper auftreten können. Sie machen nur rund 1% aller Krebserkrankungen aus. Wegen ihrer Seltenheit und der großen Zahl möglicher Unterformen lassen sie sich nur durch eine hochspezialisierte Diagnostik und Therapie erfolgreich diagnostizieren und behandeln.

Mittlerweile konnte analog zu häufigeren Tumorerkrankungen in Studien demonstriert werden, dass die Behandlung an einem Zentrum mit hoher Erfahrung mit deutlich verbesserten Überlebensraten einhergeht (1–3).

Seit 2018 besteht die Option der Zertifizierung als Sarkomzentrum der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG).

Das Sarkomzentrum am NCT/UCC Dresden wurde 2021 als weiterhin einziges Zentrum in Mitteldeutschland erfolgreich für Knochen- und Weichteilsarkome zertifiziert (Abb. 1). Die Leiter des Dresdner Sarkomzentrums am NCT/UCC sind Prof. Dr. med. K.-D. Schaser (Klinikdirektor Orthopädie, Unfall- und Plastische Chirurgie) sowie Prof. Dr. med. J. Weitz (Klinikdirektor Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie).

Weiterhin sind die Disziplinen Medizinische Onkologie, Radioonkologie und Strahlen-/ Protonentherapie, Radiologie, Pathologie, Pädiatrische Onkologie, Kinderchirurgie, Genetik, Nuklearmedizin sowie Palliativmedizin zentrale Bestandteile des Sarkomzentrums. Auch spezialisierte Expertinnen und Experten der Psychoonkologie, der Schmerztherapie, des Sozialdienstes, der onkologischen Pflege oder der physiotherapeutischen Rehabilitation sind integraler Bestandteil des Teams.

Gemäß den Anforderungen der DKG treffen Ärztinnen und Ärzte ihre

Therapieentscheidungen nicht allein, sondern in fächerübergreifenden Tumorkonferenzen.

Fachärztinnen und -ärzte aller beteiligten Disziplinen zusammen, besprechen jeden einzelnen Patienten und entwickeln gemeinsam einen individuellen Behandlungsplan.

Die Zahl der Patientinnen und Patienten, die von der Expertise des „Sarkomzentrums Dresden“ am NCT/UCC profitieren, wächst seit der Zertifizierung stetig. 2022 wurden mehr als 700 Patientenfälle im Tumorboard diskutiert – oftmals auch im Rahmen einer Zweitmeinung oder einer Verdachtsdiagnose – und 1.355 Therapieempfehlungen ausgesprochen (Abb. 2). Damit ist die Zahl der Therapieempfehlungen gut zweieinhalbmal so hoch wie noch 2017.

Erstmals konnte 2022 – im ersten vollständigen Jahr seit der Zertifizierung durch die DKG – bei mehr als einhundert Sarkomkranken eine operative Tumorentfernung vorgenommen werden.

Ein besonderes Kennzeichen des Dresdner Sarkomzentrums ist die interdisziplinäre, hochkomplexe Resektion viszeraler, spinaler und pelviner Sarkome. Zunehmend kommen deshalb auch Patientinnen und Patienten aus anderen Teilen Deutschlands und aus dem Ausland an das Dresdner Sarkomzentrum.

Im Rahmen der Zertifizierung weisen die Organkrebszentren zahlreiche Kennzahlen nach, etwa zu Fall- und OP-Zahlen, Studienquoten oder psychoonkologischen Betreuungsraten. Auch die Operateurinnen und Operateure

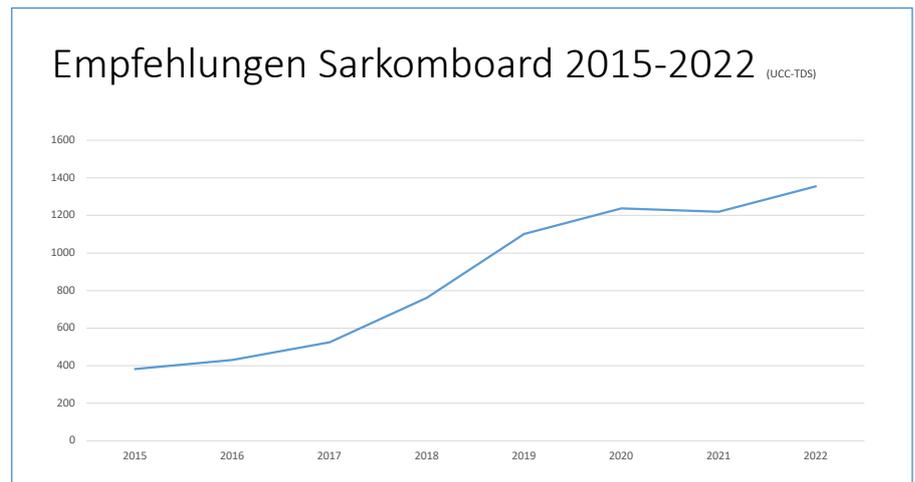


Abb. 2: Anzahl der ausgesprochenen Empfehlungen im Sarkomboard 2015–2022

müssen eine Mindestanzahl von Sarkom-Operationen pro Jahr und damit eine entsprechende technische Expertise nachweisen. Anschließend müssen die Zentren jedes Jahr belegen, dass sie die hohen fachlichen Anforderungen weiterhin erfüllen und über ein breites Qualitätsmanagement verfügen.

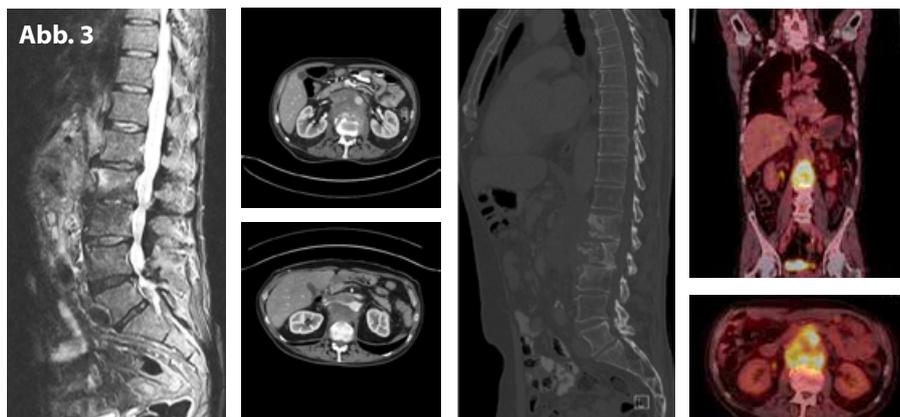
Schon ganz am Anfang der diagnostischen Kette, bei der Biopsie, ist eine sorgfältige Planung und Durchführung durch erfahrene Untersuchende nötig, damit die histologische Sicherung gelingt und der Subtyp durch die Sarkompathologin bzw. den Sarkompathologen bestimmt werden kann. Davon abhängig wird dann die weitere Therapie geplant.

Die Basis für die bestmögliche Therapie liefern modernste Diagnostik – wie die Kombination aus Positronen-Emissions-Therapie und Computertomografie beziehungsweise Magnetresonanztomographie (PET/CT, PET/MRT) – sowie innovative Methoden der Gen-Analyse.

Die Behandlung eines Sarkoms erfolgt zumeist interdisziplinär, wobei die Chirurgie eine der zentralen Säulen der Therapie ist.

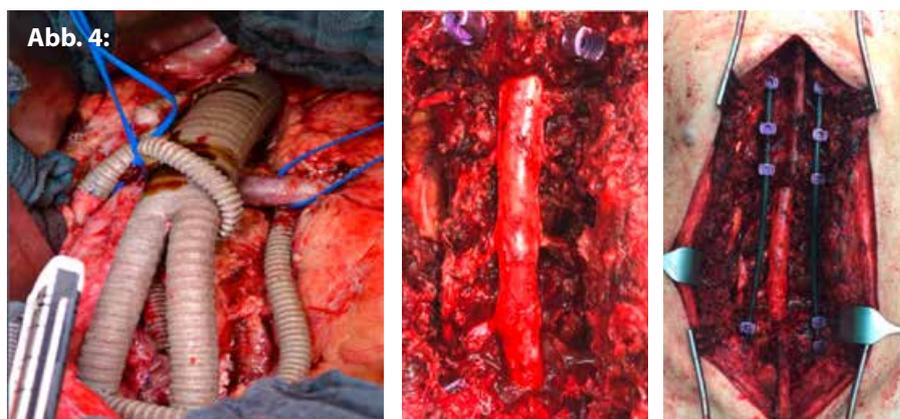
Sarkome stellen hierbei für Chirurginnen und Chirurgen eine besondere Herausforderung dar. Denn die Tumoren sind in vielen Fällen bereits sehr groß, wenn sie entdeckt werden, und wachsen häufig in chirurgisch-anatomischen Grenzbezirken in der Nähe von großen Nerven (N. ischiadicus, N. femoralis, Plexus lumbosacralis), Knochen oder Gefäßen (Aorta, Vena cava). Bei diesen hochkomplexen Operationen arbeiten die Operateurinnen und Operateure des Universitätsklinikums Dresden deshalb häufig im interdisziplinären Team aus den Abteilungen Viszeralchirurgie, Tumororthopädie, Thorax- und Gefäßchirurgie aber auch Urologie zusammen. Der Fall Abb. 3–5 zeigt ein Beispiel der hervorragenden Interaktion am Standort Sarkomzentrum Dresden. Ein 59-jähriger Patient präsentierte sich mit einem epitheloiden Sarkom LWK 1–3

Abb. 3–5: Interdisziplinäres Fallbeispiel eines 59-jährigen Patienten mit epitheloidem Sarkom LWK 1-3 mit großem prävertebralem Weichteilanteil und Ummauerung der Aorta, V.cava inferior und der Nierengefäße (Abb. 3). Multisegmentale 3-Etagen-en-bloc-Spondylektomie unter partieller Mitnahme der V.cava inf. und Aorta, inkl. Nierenarterienabgängen, und aufwendiger Rekonstruktion mit thorako-iliacalem Aortenersatz (Y-Silvergraft), gefäßprothetischem Ersatz der Aorta, V. cava und der Nierenarterien, Wirbelkörper-Ersatz mit expandierbarem Cage und thoracolumbaler Spondylodese Th 10,11,12 auf L4,5 (Abb. 4/5)



59 Jahre, männlich, epitheloides Sarkom LWK 1-3 mit Ummauerung der Aorta, V. cava inferior und Nierengefäße

mit großem prävertebralem Weichteilanteil mit Ummauerung der Aorta, V.cava inferior und der Nierengefäße (Abb. 3). In mehreren auswärtigen Zentren wurde der Fall vorab als inoperabel eingeschätzt. Nach neoadjuvanter Chemotherapie erfolgte die aufwendige Tumorresektion an insgesamt 3 Operationstagen. Nach thorako-iliacalem Aortenersatz (Y-Silvergraft) erfolgte die multisegmentale 3-Etagen-en-bloc-Spondylektomie unter partieller Mitnahme der V.cava inf. und Aorta, inkl. Nierenarterienabgängen und anschließend die Rekonstruktion mit gefäßprothetischen Ersatz der Aorta, V. cava und der Nierenarterien, Wirbelkörper-Ersatz mit expandierbarem Cage und thoracolumbaler Spondylodese Th 10,11,12 auf L4,5 (Abb. 4/5). Histopathologisch konnte anschließend eine vollständige Tumorresektion bestätigt werden. Der Patient kann bei guter Funktion wieder selbständig seinen Alltag bewältigen.



1. OP Tag 1: ventraler Zugang
Thorako-iliacaler Aortenersatz (Y-Silvergraft)

2. OP Tag 5: dorsaler Zugang
Dorsales Release der Nervenwurzeln und des Duralsacks, paraspinale Muskeldissektion, thoracolumbale Instrumentation Th 10,11,12 auf L4,5, Diskektomie



3. OP Tag 9: ventraler Zugang
Resektion der V.cava inf. und Aorta und der Nierenarterien, Wirbelkörper-Ersatz mit expandierbarem Cage

Postoperatives CT mit Gefäßersatz, Schrauben-/Stabsystem und expandierbarem Cage sowie 3 Jahre post-operativ tumorfreier, gehfähiger Patient

Zur Rekonstruktion von Gewebedefekten werden regelhaft die Kolleginnen und Kollegen der plastischen Chirurgie hinzugezogen. Am Sarkomzentrum Dresden stehen den Operateurinnen und Operateuren dafür moderne Methoden, wie robotische Verfahren, MRT-Bildgebungen während der Operation und Navigationssysteme zur Verfügung.

Neben der operativen Behandlung erfolgt je nach Subtyp und Verlauf der Sarkom-Erkrankung vielfach eine Strahlentherapie oder eine medikamentöse Behandlung. Hierfür steht das gesamte Spektrum der Strahlentherapie einschließlich der Protonentherapie zur Verfügung. Bei den medikamentösen Behandlungen können die Krebsmedizinerinnen und -mediziner des Universitätsklinikums neben der klassischen Chemotherapie auch auf neue Verfahren, wie die Immuntherapie oder molekular wirksame Medikamente zurückgreifen. Weitere hochspezialisierte Methoden, wie die durch moderne Bildgebungsverfahren gesteuerte Erhitzung oder die Vereisung von Tumorgewebe, gehören ebenfalls zum Therapiespektrum.

2021 wurde in Deutschland von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstmals die S3-Leitlinie „Weichgewebesarkome“ publiziert, die seitdem als Richtschnur in Diagnostik und Therapie gilt (4). Dennoch ist die Studienlage hinsichtlich multimodaler Therapien aufgrund der Heterogenität der Subtypen der Sarkome weiterhin verbesserungswürdig. Ein weiterer zentraler Vorteil der Behandlung am Sarkomzentrum am NCT/UCC ist daher die Option des Studieneinschlusses und die engste Verknüpfung von Forschung und Klinik.

Die Hälfte der am Sarkomzentrum Dresden behandelten Patientinnen und Patienten ist in Studien eingeschlossen und erhält so frühzeitig Zugang zu innovativen Therapien. Dresdner Expertinnen und Experten treiben zudem wichtige Studien mit voran. So ist das Sarkomzentrum Dresden beispielsweise Teil eines bundesweiten Konsortiums namens HEROES-AYA, das speziell für Jugendliche und junge Erwachsene mit einer Sarkom-Erkrankung untersucht, wie sich Therapieresistenzen herausbilden – ein wichtiger Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapien.

Dresdner Forschende koordinieren zudem eine deutschlandweite multizentrische Studie („PROSa“), die die Lebensqualität und die Versorgungssituation von Sarkompatientinnen und -patienten anhand von Fragenbögen untersucht. Erhebungen zur Lebensqualität von Betroffenen und Behandlungsdaten der am Sarkomzentrum Dresden behandelten Patientinnen und Patienten werden zudem – nach vorheriger Einwilligung – in einem standorteigenen Sarkomregister erfasst und stehen für künftige Forschungsfragen zur Verfügung.

Niedergelassene Ärztinnen und Ärzte sowie Krankenhäuser können sich für Patientinnen und Patienten direkt an das Sarkomzentrum Dresden am NCT/UCC wenden. Betroffene Patientinnen und Patienten haben zudem die Möglichkeit, sich selbst im Sarkomzentrum Dresden vorzustellen und erhalten ohne zeitliche Verzögerung eine adäquate Diagnostik und Therapie. ■

KONTAKT FÜR EINWEISENDE UND BETROFFENE

Universitätsklinikum Dresden
Interdisziplinäre Onkologische Ambulanz des
NCT/UCC Dresden
Tel.: 0351 458-4500
sarkome@ukdd.de
www.nct-dresden.de

KONTAKT

Dr. med. Johanna Kirchberg
Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
johanna.kirchberg@ukdd.de

Dr. med. Hagen Fritzsche
UniversitätsCentrum für Orthopädie,
Unfall- & Plastische Chirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
hagen.fritzsche@ukdd.de

REFERENZEN

- 1 Blay J-Y, Honoré C, Stoeckle E et al. (2019) Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Annals of Oncology* 30:1143-1153 doi:10.1093/annonc/mdz124
- 2 Gantzer J, Di Marco A, Fabacher T (2019) Conformity to Clinical Practice Guidelines at Initial Management in Adult Soft Tissue and Visceral Tumors since the Implementation of the NetSarc Network in Eastern France. *The Oncologist* 24:e775-e783
- 3 Derbel O, Heudel PE, Cropet C, Meeus P, Vaz G, Biron P, et al. (2017) Survival impact of centralization and clinical guidelines for soft tissue sarcoma (A prospective and exhaustive population-based cohort). *PLoS ONE* 12(2): e0158406. doi:10.1371/journal.pone.0158406
- 4 <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-0440L>

Sie wollen mit dem Rauchen aufhören?

Das Rauchfreizentrum am Uniklinikum Dresden unterstützt Sie mit Rauchfrei-Kursen in Kleingruppen – gemeinsam fällt der Rauchstopp leichter!

Das Rauchfreizentrum unterstützt all jene, die gerne mit dem Rauchen aufhören möchten. Dazu stehen spezielle Kurse auf der Basis des „Rauchfreiprogramms“ zur Verfügung. Das Konzept der Kurse zur Rauchentwöhnung beruht auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen der Suchtmedizin.

In sieben Terminen werden Sie von speziell dafür zertifizierten Kursleiter*innen auf Ihrem Weg unterstützt, langfristig rauchfrei zu werden. In einer Gruppe von bis zu zwölf Teilnehmenden haben Sie auch die Gelegenheit, sich über Ihre Erfahrungen auszutauschen.

Gemeinsam fällt der Rauchstopp leichter!



Termine und Anmeldungen bitte unter
Rauchfreizentrum@ukdd.de
Telefon +49 351 458-3746
www.carus-management.de/rauchfrei/

**Carl Gustav Carus
Management GmbH**



**Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus**
DIE DRESDNER.



Rauchfreizentrum am Uniklinikum Dresden Leitung und Koordination: Prof. Dr. med. Michael N. Smolka und Dr. med. univ. Dr. rer. medic. Johannes Petzold
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie – in Zusammenarbeit mit der Carl Gustav Carus Management GmbH

VAMED rehaklinik
SCHWEDENSTEIN

Diagnose „Krebs“ – und alles ist anders.

Die rehabilitative Psychoonkologie der VAMED Rehaklinik Schwedenstein in Pulsnitz unterstützt und begleitet den Behandlungsprozess in vielfältiger Weise:

- Psychoonkologische Gesprächsgruppen & Einzeltherapien
- Ausdruckszentrierte Ergotherapie
- Ernährungsberatung & Kochgruppe
- Physio-, Musik- & Körpertherapie
- zertifizierte Therapie durch Fachpsychologen für Rehabilitation (DRV Bund)

Kontinuierliche Erfassung von Rückmeldungen zuweisender Ärztinnen und Ärzte

Felix Bollmeier
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)



© iStock-157580156@michaelmjc

Als Onkologisches Spitzenzentrum steht das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) in der Verantwortung, allen internen und externen Stakeholdern gerecht zu werden und im Sinne einer patientenorientierten Versorgung auf Kritik, Anregungen und Lob einzugehen. Insbesondere im Rahmen der Vernetzung mit niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen und zuweisenden Kliniken ist die kontinuierliche Erfassung und Auswertung von Rückmeldungen essentiell. Seit Januar 2023 steht den zuweisenden Einrichtungen eine kontinuierliche digitale Zufriedenheitsbefragung auf der Internetseite des NCT/UCC Dresden zur Verfügung. Einweisende Ärztinnen und Ärzte können für jedes Organkrebszentrum und darüber hinaus auch für die zentralen onkologischen Versorgungsbereiche des NCT/UCC ihr Feedback abgeben. Neben den Themen Kontakt und Kommunikation, Organisation sowie Informations- und Veranstaltungsmanagement können die Teilnehmenden in Freitextform gezielt Themenschwerpunkte adressieren.

Auch die neu etablierte E-Mail-Adresse feedback.nct-ucc@ukdd.de kann für die direkte Kontaktaufnahme genutzt werden. Die eingehenden Rückmeldungen werden durch das zentrale Qualitätsmanagement des NCT/UCC Dresden erfasst, ausgewertet und in die betroffenen Bereiche kommuniziert. Dabei findet sowohl eine kritische Auseinandersetzung mit negativen Bewertungen, als auch eine Auswertung positiver Rückmeldungen statt. Aufgezeigte Verbesserungspotentiale werden in das Maßnahmenmanagement des jeweiligen Organkrebszentrums oder Bereichs aufgenommen und kontinuierlich verfolgt, um eine nachhaltige Optimierung von internen Abläufen im Sinne unserer Patientinnen und Patienten bewirken zu können.

Wenn auch Sie, als zuweisende Ärztin bzw. Arzt, uns in der Weiterentwicklung unserer Behandlungsstrukturen und -abläufe unterstützen möchten oder Sie in der Zusammenarbeit mit unseren Kolleginnen und Kollegen positive oder

kritische Erfahrungen gemacht haben, geben Sie uns gern über den folgenden QR-Code oder unter www.nct-dresden.de/fuer-aerzte/zuweiserbefragung Ihr Feedback. ■



KONTAKT

Qualitätsmanagement am NCT/UCC Dresden
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
feedback.nct-ucc@ukdd.de

Das „Puppeninterview“ zur Erfassung subjektiver Krankheitsannahmen in der pädiatrischen Onkologie

Eine multizentrische, prospektiv-longitudinale Studie in der onkologischen Akutversorgung und Nachsorge

Kristina Herzog¹, Florian Schepper², Remo Kamm-Thonwart³, Jessy Herrmann⁴, Mihaela Budich⁵, Ralf Knöfler⁵, Holger Christiansen², Julia Martini¹

¹ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Dresden

² Selbständige Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik Leipzig

³ Sonnenstrahl e.V. Dresden – Förderkreis für krebskranke Kinder und Jugendliche

⁴ Elternhilfe für krebskranke Kinder Leipzig e.V.

⁵ Abteilung für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätsklinikum Dresden



Abb. 1: Das Puppeninterview © commlab

Subjektive Krankheitsannahmen in der pädiatrischen Onkologie

Subjektive Krankheitsannahmen (sKA) sind individuelle Überzeugungen, die Personen über eine Gesundheitsbedrohung, z. B. eine Krebserkrankung, entwickeln [1, 2]. Sie können durch Gespräche mit Familienangehörigen und nahestehenden Personen oder medizinischem Personal, Informationen aus Medien oder eigenen Erfahrungen mit der Erkrankung geprägt werden und weichen mitunter deutlich von der medizinischen Realität ab. Sie umfassen z. B. Annahmen über den zeitlichen Verlauf, negative Konsequenzen und

die Kontrollierbarkeit der Erkrankung durch die Betroffenen oder die Behandlung. Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen haben gezeigt, dass sKA mit dem Wohlbefinden der Betroffenen und der individuellen Krankheitsverarbeitung zusammenhängen [3–9]. Daher ist deren Erfassung und Verlaufsbeobachtung sehr wichtig. Forschungsergebnisse zu sKA in der Pädiatrie sind aufgrund mangelnder Erhebungsinstrumente für jüngere Kinder hingegen rar [10]. Der Selbstbericht der Kinder ist jedoch wichtig, da er wertvolle Informationen für die psychosoziale Unterstützung liefert.

Das Puppeninterview zur Diagnostik

Um Kinder ab einem Alter von 4 Jahren zu ihren sKA befragen zu können, haben wir in unserer Arbeitsgruppe „Psychosoziale Forschung in der Kinderonkologie: Dresden – Leipzig“ einen international anerkannten und etablierten Fragebogen (IPQ-R, Illness Perception Questionnaire – Revised [11]) als spielerisches Puppeninterview adaptiert (Abb. 1) [12]: Das Puppeninterview nutzt die gleichen Fragen wie der IPQ-R, wobei die Formulierungen und das Antwortformat altersgemäß angepasst wurden. Das

Puppeninterview ist in eine Rahmengeschichte eingebettet: Zwei Puppen erzählen dem Kind, dass sie – ähnlich wie das Kind – auch einmal im Krankenhaus waren und behandelt worden sind und dass sie sich gern mit dem Kind über diese Erlebnisse und Erfahrungen austauschen würden. Durch den spielerischen Charakter und die „Ähnlichkeit“ der Puppen zum Kind (z. B. ähnliches Alter oder Hobbies) gelingt es schnell, eine therapeutische Beziehung zum Kind aufzubauen. Durch den innovativen spielerischen diagnostischen Zugang wird es möglich, sKA von Kindern unterschiedlicher Altersgruppen und deren Eltern systematisch miteinander zu vergleichen. Die Informationen aus dem Puppeninterview können vom psychosozialen Personal genutzt werden, um das Kind in der Krankheitsverarbeitung gezielt und altersgerecht zu unterstützen (z. B. spielerische Krankheitsaufklärung, wenn das Kind angibt, die Krankheit / Behandlung nicht zu verstehen).

Das Projekt „Puppeninterview“

Das von der Stiftung Deutsche Krebshilfe geförderte Projekt besteht aus zwei Teilstudien: In der ersten Teilstudie wurden n=81 4–17-jährige krebskranke Kinder in der Akutbehandlung prospektiv befragt (1-Jahres-Follow-up, derzeit n_{T2}=65). In der zweiten Teilstudie wurden n=106 4–17-jährige Kinder in der onkologischen Nachsorge und ein Elternteil einmalig befragt. Die Kinder und Eltern beantworteten Fragen zu ihren sKA (Puppeninterview [12] bzw. IPQ-R [11]), Progredienzangst (PA-F-KF/E [13], PA-F-KF/K [14]) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (KINDL-R [15]).

Die Familien wurden in den Universitätskliniken Dresden, Leipzig, und Wien sowie im Elternhilfe e.V. Leipzig und Sonnenstrahl e.V. Dresden rekrutiert. Positive Ethikvoten der Technischen Universität Dresden (EK-514112015), Universität Leipzig (366/14-ff) und Medizinischen Universität Wien (2207/2021) liegen vor. Die Studie wurde beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS-00022034) und Open Science Framework präregistriert (<https://osf.io/7xr6z/>).

Ausgewählte Ergebnisse

Aus Studien mit betroffenen Jugendlichen und Erwachsenen und deren Bezugspersonen ist bekannt, dass es Unterschiede in deren sKA über onkologische Erkrankungen geben kann [16–18]. Dies wurde nun mit 4-18-jährigen Kindern und deren Eltern überprüft [19]: Es zeigte sich, dass Eltern im Allgemeinen negativere sKA über die Erkrankung ihres Kindes haben als das Kind selbst. Die Ergebnisse sind von großer Bedeutung für die psychosoziale Versorgung: Zum einen sollte die psychische Belastung der Eltern nicht unterschätzt werden. Zum anderen ist es möglich, dass Kinder und Eltern sich gegenseitig in ihren sKA beeinflussen. Einerseits können positivere Annahmen der Kinder eine Ressource für die Eltern sein, andererseits können negativere Annahmen der Eltern das Kind belasten. Deshalb ist es wichtig, beide Sichtweisen zu kennen, um sKA sowohl individuell als auch in der Dyade besprechen zu können.

Weiterhin wurde der Zusammenhang von sKA und Progredienzangst von Kindern und Eltern mit der gesund-

heitsbezogenen Lebensqualität des Kindes querschnittlich untersucht [20]: Es wurde deutlich, dass die Lebensqualität von akut erkrankten Kindern nicht nur von soziodemografischen und krankheitsbezogenen Faktoren (z. B. Alter, Zeit seit Diagnose) abhängt, sondern auch von den sKA der Kinder über den zeitlichen Verlauf ihrer Erkrankung. In der Nachsorge waren medizinische Faktoren weniger bedeutsam, dafür spielten vor allem die kindliche Progredienzangst und die elterlichen sKA zu möglichen Konsequenzen der Erkrankung eine Rolle.

Diskussion und Ausblick

Die Ergebnisse des Forschungsprojekts tragen zu einer Verbesserung der psychosozialen Versorgung in der Kinderonkologie bei. Das innovative Puppeninterview ermöglicht es, unterschiedliche Sichtweisen von allen Familienmitgliedern in der Behandlung besser zu berücksichtigen und miteinander in Beziehung zu setzen. Die Ergebnisse des Projekts bilden die Grundlage für die Weiterentwicklung von altersgemäßen Behandlungsansätzen für betroffene Kinder und die Einbeziehung der Eltern, um die ganze Familie bei der Krankheitsverarbeitung zu unterstützen. Basierend auf einem mehrstufigen Delphi-Survey wird derzeit eine spielerische Intervention mit Puppen zur Veränderung dysfunktionaler sKA entwickelt, die in einem neuen Projekt evaluiert und erprobt werden soll. Ziel ist es, die Betroffenen im Dialog mit Puppen spielerisch in ihrer Krankheitsverarbeitung zu unterstützen. ■

REFERENZEN

1. Leventhal, H., Phillips, L. A., & Burns, E. (2016). The Common-Sense Model of Self-Regulation (CSM): A dynamic framework for understanding illness self-management. *Journal of Behavioral Medicine*, 39(6), 935–946. <https://doi.org/10.1007/s10865-016-9782-2>
2. Leventhal, H., Meyer, D., & Nerenz, D. (1980). The common sense representation of illness danger. *Contributions to Medical Psychology*, 2, 7–30.
3. Hagger, M. S., & Orbell, S. (2003). A Meta-Analytic Review of the Common-Sense Model of Illness Representations. *Psychology & Health*, 18(2), 141–184. <https://doi.org/10.1080/088704403100081321>
4. Calaminus, G., Weinspach, S., Teske, C., & Göbel, U. (2007). Quality of survival in children and adolescents after treatment for childhood cancer: The influence of reported late effects on health-related quality of life. *Klinische Pädiatrie*, 219(3), 152–157. <https://doi.org/10.1055/s-2007-973846>
5. Furlong, W., Rae, C., Feeny, D., Gelber, R. D., Lavender, C., Michon, B., Silverman, L., Sallan, S., & Barr, R. (2012). Health-related quality of life among children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 59(4), 717–724. <https://doi.org/10.1002/pbc.24096>
6. Houtzager, B. A., Grootenhuys, M. A., Hoekstra-Weebers, J. E. H. M., & Last, B. F. (2005). One month after diagnosis: Quality of life, coping and previous functioning in siblings of children with cancer. *Child: Care, Health and Development*, 31(1), 75–87. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2005.00459.x>
7. Litzelman, K., Catrine, K., Gangnon, R., & Witt, W. P. (2011). Quality of life among parents of children with cancer or brain tumors: The impact of child characteristics and parental psychosocial factors. *Quality of Life Research*, 20(8), 1261–1269. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9854-2>
8. Varni, J. W., Limbers, C. A., & Burwinkle, T. M. (2007). Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: A comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales. *Health and Quality of Life Outcomes*, 5(1), 43. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-43>
9. Zeltzer, L. K., Lu, Q., Leisenring, W., Tsao, J. C. I., Recklitis, C., Armstrong, G., Mertens, A. C., Robinson, L. L., & Ness, K. K. (2008). Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 17(2), 435–446. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2541>
10. Heyduck-Weides, K., Bengel, J., Farin, E., & Glatzacker, M. (2019). Measuring illness perceptions in the family context: Psychometric properties of the IPQ-R adapted for adolescent-caregiver dyads. *Psychology & Health*, 34(1), Article 1. <https://doi.org/10.1080/08870446.2018.1494830>
11. Moss-Morris, R., Weinman, J., Petrie, K., Horne, R., Cameron, L., & Buick, D. (2002). The Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R). *Psychology & Health*, 17(1), 1–16. <https://doi.org/10.1080/08870440290001494>
12. Schepper, F., Herzog, K., Herrmann, J., & Martini, J. (2022). Das Puppeninterview zur Erfassung subjektiver Krankheitsannahmen krebskranker Kinder. *Prävention Und Gesundheitsförderung*. <https://doi.org/10.1007/s11553-022-00938-0>
13. Schepper, F., Abel, K., Herschbach, P., Christiansen, H., Mehnert, A., & Martini, J. (2015). Progredienzangst bei Eltern krebskranker Kinder: Adaptation eines Fragebogens und Korrelate. *Klinische Pädiatrie*, 227(03), 151–156. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1545352>
14. Clever, K., Schepper, F., Küpper, L., Christiansen, H., & Martini, J. (2018). Fear of progression in parents of children with cancer: Results of an online expert survey in pediatric oncology. *Klinische Pädiatrie*, 230(03), Article 03. <https://doi.org/10.1055/a-0586-8921>
15. Bullinger, M., Brütt, A. L., Erhart, M., & Ravens-Sieberer, U. (2008). Psychometric properties of the KINDL-R questionnaire: Results of the BELLA study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 17(1), 125–132.
16. Juth, V., Silver, R. C., & Sender, L. (2015). The shared experience of adolescent and young adult cancer patients and their caregivers. *Psycho-Oncology*, 24(12), 1746–1753. <https://doi.org/10.1002/pon.3785>
17. Fischer, M. J., Ketelaar, M., van der Veere, P. J., Verhoef, M., Wadman, R. I., Visser-Meily, J. M. A., van der Pol, W. L., & Schröder, C. D. (2021). Illness perceptions in pediatric Spinal Muscular Atrophy: Agreement between children and their parents, and its association with quality of life. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 33, 297–310. <https://doi.org/10.1007/s10882-020-09749-7>
18. Szentés, A., Kökönyei, G., Békési, A., Bokrétás, I., & Török, S. (2018). Differences in illness perception between children with cancer and other chronic diseases and their parents. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 23(3), 365–380. <https://doi.org/10.1177/1359104517731899>
19. Herzog, K., Schepper, F., Kamm, R., Engelhardt-Lohrke, C., Kreisch, A., Pletschko, T., Hauer, J., Christiansen, H., Suttrop, M., Kiel, J., & Martini, J. (2022). Illness perceptions in patients and parents in paediatric oncology during acute treatment and follow-up care. *Psycho-Oncology*. <https://doi.org/10.1002/pon.5883>
20. Herzog, K., Schepper, F., Pletschko, T., Herrmann, J., Budich, M., Christiansen, H., Suttrop, M., & Martini, J. (2023). Illness perceptions, fear of progression and health related quality of life during acute treatment and follow-up care in paediatric cancer patients and their parents: A cross-sectional study. *BMC Psychology*. <https://doi.org/10.1186/s40359-023-01078-6>

KONTAKT

Kristina Herzog
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
kristina.herzog@ukdd.de

Von der Idee zum Startup – wie Innovationsmanager wissenschaftliche Ideen vorantreiben

Dorit Teichmann¹, Ludwig Englmeier², Franziska Friebe-Viebach³, Luisa Brückner³, Stephanie Wieneke³

¹ Technische Universität Dresden, dresden | exists

² Technische Universität Dresden, Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD)

³ Technische Universität Dresden, SaxoCell

Als Exzellenz-Universität ist die TU Dresden ein Platz kreativer Köpfe. Täglich entstehen wissenschaftliche Ideen und werden weiterentwickelt. Die TU Dresden ist neben Forschung und Lehre dem Transfer im Rahmen der sogenannten Third Mission verpflichtet, das heißt, dass die TUD ihre Wirkung und Sichtbarkeit weiter erhöht und zur Verbesserung der Lebenswelt der Menschen in der Region beiträgt. Um dies zu realisieren, ist es wichtig, bei Wissenschaftlerinnen, Wissenschaftlern und Studierenden praxisorientiertes und unternehmerisches Handeln zu fördern. Gute Ideen müssen dabei nicht nur erkannt werden, sondern ihre Umsetzung professionell in die Wege geleitet werden. Eine besondere Form der Weiterentwicklung ist eine geplante Kommerzialisierung wissenschaftlicher Ideen über ein Start-up oder auch Spin-Off. Das mittlerweile bekannteste Beispiel für eine Ausgründung aus einer deutschen wissenschaftlichen Einrichtung heraus ist BioNTech, das sich 2008 aus der Uni Mainz herausgründete. Auch an der TU Dresden greifen Teams Ideen auf, entwickeln Geschäftspläne und gründen Firmen. In den letzten Jahren wurden so in Dresden auf dem Gebiet der Lebenswissenschaften spannende Unternehmen wie Seamless Therapeutics, DyNABind und denovo-MATRIX gegründet.

Doch wie startet das alles? Das A und O in diesem Prozess sind ein überzeugendes Thema, ein überzeugendes Gründungsteam und eine sehr gute Unterstützung durch Expertinnen und Experten im Bereich des Technologietransfers.



Innovationsmanager und Innovationsmanagerinnen von SaxoCell auf der Bio Europe bei Standortmarketing und Netzwerkpflge. © SaxoCell

Die TUD unterstützt seit über 25 Jahren Gründungswillige mit dresden|exists, dem gemeinsamen Startup-Service der Dresdner Hochschulen und Forschungseinrichtungen. Studierende, Alumni und Forschende werden hier von der ersten Idee bis hin zur erfolgreichen Gründung begleitet. Unternehmerisches Denken und Engagement für die Dresdner Startup-Szene stehen dabei im besonderen Fokus. Seit 1,5 Jahren ist dresden|exists im engen Austausch mit dem sächsischen Zell- und Gentherapiecluster SaxoCell.

SaxoCell, Gewinner des Innovationswettbewerbs Clusters4Future, möchte „lebende Arzneimittel“ effizient und kostengünstig für viele Patientengruppen verfügbar machen. Um dieses Ziel

zu erreichen, werden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMBC) gezielt bei der Identifikation und Umsetzung von Transfer- und Ausgründungsvorhaben durch die eigens dafür zuständigen Innovationsmanagerinnen Luisa Brückner und Stephanie Wieneke unterstützt.

Die Aufgaben einer Innovationsmanagerin bzw. eines Innovationsmanagers an einer Universität umfassen in der Regel die Überwachung und Unterstützung der Entwicklung neuer Unternehmen und unternehmerischer Vorhaben, die aus den Forschungs- und Innovationstätigkeiten der Universität hervorgehen. Dazu gehört beispielsweise die Identifizierung

potenzieller Gründungsmöglichkeiten: Die Managerinnen und Manager arbeiten eng mit den Forschungs- und Innovationsteams der Universität zusammen, um vielversprechende Forschungsprojekte oder technologiebasierte Ideen zu erkennen, die das Potenzial haben, zu erfolgreichen Start-ups entwickelt zu werden. Sobald potenzielle Gründungsmöglichkeiten identifiziert wurden, arbeiten die Expertinnen und Experten für Innovationsmanagement mit den Forschungs- und Innovationsteams zusammen, um Geschäftspläne zu entwickeln, die die Vermarktungsstrategie, den Zielmarkt, das Einnahmemodell und andere Schlüsselemente des neuen Unternehmens beschreiben. Die Managerinnen und Manager erleichtern auch den Aufbau von Netzwerken und Partnerschaften, die sie selbst über Messen, Gründungs-events und bereits etablierte Kontaktstellen herstellen. Dadurch können potenzielle Investoren, Industriepartner oder andere relevante Interessengruppen mit den Gründerteams zusammengebracht werden. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler profitieren von dieser Zusammenarbeit enorm, da sie in der engen Betreuung jederzeit Unterstützung erhalten und die zu Beginn einer Ausgründung doch sehr großen Hürden mit einem Expertenteam überwinden können.

Für die Identifizierung von Gründungsmöglichkeiten und der Förderung von Innovationen haben sich Inkubatorprogramme als nützlich erwiesen. Mit dem LifeTechLab wurde durch dresden|exists 2017 am Standort Dresden ein mittlerweile etabliertes Programm geschaffen, um lebenswissenschaftliche Ideen aus der Wissenschaft in ein erstes Geschäftsmodell zu überführen. Im LifeTechLab

werden den Teams über einen Zeitraum von etwa sieben Wochen die Basics zur Erstellung eines Geschäftsmodells und grundlegende Kenntnisse zum Thema Geistiges Eigentum vermittelt. Im Rahmen eines Pitchtrainings werden Soft Skills geschult. Unter einem „Pitch“ versteht man im Start-up Bereich meist die kurze und gut verständliche Präsentation der Geschäftsidee vor einem möglichen Investor. Bei der Abschlussveranstaltung – dem „Final Pitch Day“ – werden die im Laufe des LifeTechLabs generierten Geschäftsmodelle vor erfahrenen Vertreterinnen und Vertretern aus der Wirtschaft vorgestellt. Das lässt erahnen, wie wichtig es ist, das Pitching zu üben, um im entscheidenden Moment zu überzeugen.

Ein Teilnehmer des LifeTechLabs war vor zwei Jahren Dr. Ludwig Englmeier, der zu einem Team gehört, dessen Idee es ist, die wissenschaftlichen Arbeiten aus dem Labor von Prof. Michael Sieweke zu Makrophagen 2.0 über ein Start-up in die Anwendung zu bringen. Entwicklungsarbeiten des Projekts finden auch im Rahmen von SaxoCell statt. Dr. Ludwig Englmeier ist eigentlich Patentanwalt, der lange Zeit für die Firma Sandoz tätig war. Nun geht er neue Wege, um an der Universität gemeinsam mit einem Team aus Forschenden an der Ausgründung seines Biotech-Start-ups zu arbeiten. Ein eher ungewöhnliches Vorgehen, denn normalerweise lagern Biotech-Start-ups oder Teams in der Vorgründungsphase die Arbeit an ihrem Patentportfolio an einen externen Patentanwalt aus, der ihnen dann hilft, ihre Erfindungen und Ideen durch Patente und andere Formen des geistigen Eigentums zu schützen. Ein Patentanwalt als Teil des Gründerteams kann aber mehr. Durch den direkten Zugang zu

neuesten Forschungsergebnissen und einem tieferen Verständnis für die Technik des Start-ups und mögliche Wettbewerber ist es ihm möglich, direkt werthaltige Erfindungen zu identifizieren und ein strategisch ausgerichtetes Patentportfolio zu entwickeln, das die Geschäfts- und Forschungsziele der beabsichtigten Ausgründung tragen wird. Damit kann er als Teil des Gründerteams bereits innerhalb einer Universität dazu beitragen, den Wert des geistigen Eigentums der beabsichtigten Ausgründung zu maximieren, was oft eine entscheidende Komponente für den Erfolg der Ausgründung ist.

Um im Wettbewerb mit anderen Forschungseinrichtungen und Wirtschaftsstandorten zu bestehen, ist es heutzutage nötig, dass Universitäten sich nicht nur auf Forschung und Lehre konzentrieren. SaxoCell nimmt hier eine Vorreiterrolle ein und bietet mit Innovationsmanagerinnen und -managern sowie Patentanwältinnen und -anwälten die optimale Unterstützung bei der Kommerzialisierung innovativer forschungs- und technologiebasierter Ideen. Damit wird es einfacher, erfolgreiche neue Unternehmen zu gründen, die einen wirtschaftlichen Wert für die Universität und die breitere Gemeinschaft schaffen können. ■

Wenn Sie derzeit auch an einer spannenden Entwicklung im Labor arbeiten und eine Gründungsidee haben, finden Sie hier Unterstützung: info@saxocell.de

KONTAKT

Stephanie Wieneke
Technische Universität Dresden, SaxoCell
stephanie.wieneke1@tu-dresden.de

Neubauvorhaben für das Deutsche Krebsforschungszentrum am Standort Dresden startet

Im Fokus: Zukunftstechnologien gegen Krebs

Sibylle Kohlstädt

Deutsches Krebsforschungszentrum, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit



Skizze Neubau des DKFZ Standort Dresden © Wörner Traxler Richter

Am Standort Dresden des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) sollen bundesweit einmalige Voraussetzungen für die Entwicklung innovativer technologiebasierter Ansätze zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Krebserkrankungen entstehen. Der Neubau für die Außenstelle des DKFZ wird vom Freistaat Sachsen mit 20 Millionen Euro finanziert und auf dem Onkologischen Campus der Dresdner Hochschulmedizin errichtet.

Auf fünf Etagen und 1.350 Quadratmetern Nutzfläche wird der Neubau des DKFZ Standort Dresden verschiedene Bereiche der onkologischen Grundlagenforschung und Krebsprävention beherbergen und verzahnen: Forschende

verschiedener Disziplinen der Ingenieurwissenschaften und der Physik sollen hier gemeinsam zukunftssträchtige Techniken für die Onkologie entwickeln. Im Mittelpunkt der Forschung werden Smarte Sensoren, Robotik, Künstliche Intelligenz und dezentrale digitale Devices für eine technologische Verbesserung von Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen stehen. Zudem werden innovative technologische Methoden zur personalisierten, risikoadaptierten Krebsprävention und Früherkennung entwickelt und validiert.

Eine Präventionsforschungsambulanz als Teil des Nationalen Krebspräventionszentrums lädt Bürgerinnen und Bürger dazu ein, sich über Möglichkeiten

der Krebsprävention zu informieren, ihr individuelles Krebsrisiko zu ermitteln und an wissenschaftlichen Studien teilzunehmen. Das Nationale Krebspräventionszentrum entsteht derzeit in einer strategischen Partnerschaft von DKFZ und Deutscher Krebshilfe.

Das Gebäude wird zudem die BioBank Dresden beherbergen, in der Biomaterial von Patientinnen und Patienten sowie gesunden Probandinnen und Probanden vollautomatisch aufgearbeitet und bei bis zu minus 180 Grad in Stickstoff eingelagert wird.

Ministerpräsident Michael Kretschmer betonte anlässlich des Spatenstichs am 7. Dezember 2022: „Für mich ist der

heutige Spatenstich ein ganz besonderer Termin. Denn das Vorhaben wird entscheidend mit dabei helfen, die Krebsforschung bei uns in Deutschland weiter voranzubringen – auch durch eine besonders enge Verbindung mit anderen Bereichen wie der Künstlichen Intelligenz. Damit eröffnen sich Chancen für neue und vielversprechende Ansätze und Forschungsergebnisse bei Prävention, Früherkennung und Behandlung von Tumoren. Die neue Außenstelle des Deutschen Krebsforschungszentrums wird Dresden als Top-Wissenschaftsstandort weiter stärken und darüber hinaus ein großer Gewinn sein für Sachsen und ganz Deutschland.“

„Bei Zukunftstechnologien für die Tumordiagnostik und -therapie besteht weltweit ein enormer Forschungsbedarf und ein riesiges Potential für die Anwendung“, sagte Michael Baumann, Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums. „Der Standort Dresden bietet mit seiner Exzellenzuniversität, der TU Dresden, einer hervorragenden Hochschulmedizin, dem größten industriellen Cluster für Mikroelektronik in Europa und einem besonders gründerfreundlichen Klima beste Voraussetzungen für grundlegende Entwicklungen in diesem Bereich. Zugleich können wir mit der Ausrichtung des DKFZ Standortes Dresden hier passgenau an unsere in den letzten Jahren aufgebauten Einrichtungen der patientennahen Krebsforschung anknüpfen.“

So hat das DKFZ in Dresden in Partnerschaft mit der Hochschulmedizin und dem Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR) den Dresdner Standort des Nationalen Centrums für

Tumorerkrankungen (NCT) und des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK), das Nationale Zentrum für Radioonkologie (OncoRay) und eine Außenstelle des DKFZ Krebsinformationsdienstes (KID) aufgebaut. Mit dem 2019 zusammen mit dem Freistaat Sachsen gegründeten Standort Dresden verfolgt das DKFZ das Ziel, die onkologische Forschung in Dresden erheblich zu stärken und in der internationalen Spitzengruppe zu positionieren. Die hier entwickelten Innovationen sollen anschließend direkt in klinische Studien überführt werden.

„Wir sind dem Freistaat Sachsen außerordentlich dankbar für sein finanzielles Engagement. Auch für die Überlassung des Baugrundes seitens des Freistaats und die freundliche Zustimmung des Universitätsklinikums Dresden möchten wir uns sehr bedanken“, betonte Ursula Weyrich, Kaufmännischer Vorstand des DKFZ, anlässlich des Spatenstichs. „Der Neubau bietet hervorragende Voraussetzungen, um in der onkologischen Grundlagenforschung und Krebsprävention gemeinsam weiter voranzukommen.“

„Präventionsexperten und Wissenschaftler werden hier in Dresden gemeinsam mit Bürgern systematisch neue Technologien, Biomarker oder Konzepte für die Krebsprävention entwickeln und in Studien überprüfen. Wir freuen uns, dass diese beispielhafte Struktur als Teil des Nationalen Krebspräventionszentrums im Neubau der DKFZ-Außenstelle eingerichtet wird“, führte Gerd Nettekoven, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Krebshilfe, aus. „Ziel sollte es aber sein, dass solche Konzepte einer

bürgerorientierten Forschungsambulanz für Krebsprävention künftig auch an anderen Standorten in unserem Land, wie beispielsweise den Comprehensive Cancer Centern, etabliert werden, damit neue Erkenntnisse nachhaltig und auch in der Fläche zum Tragen kommen.“

„Der DKFZ-Neubau bereichert den onkologischen Campus der Hochschulmedizin Dresden um eine weitere Dimension der Krebsforschung. In direkter Nachbarschaft befinden sich das Forschungsgebäude der Universitäts-Protomentherapie Dresden, verschiedene onkologische Kliniken, ein Gebäude für die genetische und molekularpathologische Analytik und der NCT/UCC-Neubau“, so Michael Albrecht, Medizinischer Vorstand des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden. „Die räumliche und inhaltliche Nähe der Fachdisziplinen sorgen dafür, dass neue Ansätze der Krebsmedizin so schnell wie möglich den Weg von der Forschung in die Krankenversorgung nehmen.“

Im Neubau werden künftig Professuren, unter anderem in den Bereichen Smart Technologies for Tumortherapy und Data Science, eine Präventionsforschungsgruppe und Nachwuchsgruppen eng verzahnt aus unterschiedlicher fachlicher Perspektive und über disziplinäre Grenzen hinweg neue Lösungen für große Herausforderungen entwickeln. Um den hierfür nötigen Raum zu schaffen, soll der DKFZ-Neubau nach entsprechender Finanzierungszusage in einem zweiten Bauabschnitt um einen Anbau mit weiteren knapp 1.000 Quadratmetern Nutzfläche erweitert werden. ■

Der onkologische Notfall

Hohlorganperforation bei einem Pankreaskarzinom

Sebastian Hempel^{1,2}, Jürgen Weitz^{1,2}

¹ Klinik und Poliklinik für Viszeral, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Dresden

² Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)

Hohlorganperforationen bei onkologischen Patientinnen und Patienten sind glücklicherweise selten. Sie stellen jedoch einen chirurgischen Notfall dar und erfordern meist eine unverzügliche Operation. Die Ursachen für eine Hohlorganperforation liegen häufig in der Tumorerkrankung

selbst, treten zum Teil spontan auf, können iatrogen verursacht sein oder entstehen durch Wanddefekte wie beispielsweise bei der Ulkus- oder der Divertikelerkrankung. Die mit der Perforation und der Notfalloperation einhergehende Morbidität und Mortalität ist sehr hoch

und kann insbesondere bei onkologisch erkrankten Patientinnen und Patienten einerseits prognoserelevant sein und andererseits das normalerweise notwendige Operationsausmaß zur Behandlung der zugrundeliegenden Tumorerkrankung deutlich übersteigen.

Fallbeispiel: Patientin, 78 Jahre

Die hausärztliche Vorstellung der Patientin erfolgte bei schmerzlos eingelaufenem Ikterus, entfärbtem Stuhl und dunklem Urin. In der ambulant durchgeführten Sonografie fiel eine Raumforderung im Pankreaskopf auf. Bei Aufnahme zeigte sich paraklinisch eine deutliche Cholestase mit einem Bilirubin von 133,2 µmol/l, jedoch ohne klinische oder paraklinische Infektzeichen und ohne Anhalt für eine kompromittierte Leberfunktion.

In der anschließend durchgeführten Schnittbildgebung mittels CT und MRT erhärtete sich bei typischem double-duct sign der Verdacht auf einen malignen Prozess im Bereich des Pankreaskopfes (Abb. 1).

Der Befund hatte deutlichen Kontakt zur Vena mesenterica superior, sonstige relevante Gefäßstrukturen waren durch den Tumor nicht affiziert. Ebenso fanden sich keine Fernmetastasen. Das CA 19-9 war mit 160 U/ml erhöht. Aufgrund der deutlichen Cholestase wurde bei primär resektablem Befund dennoch zunächst für die Durchführung einer ERCP mit dem Versuch einer Stentimplantation zur Entlastung der Gallenwege entschieden. Die

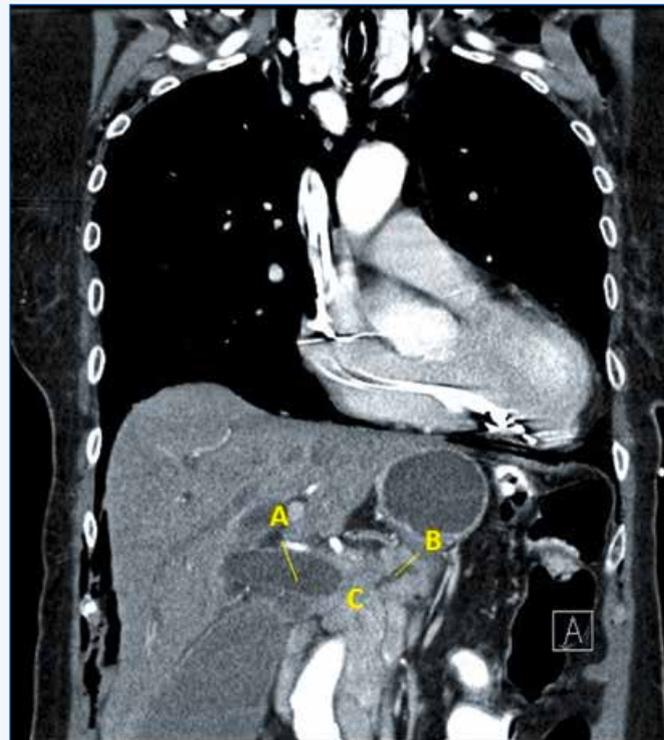


Abb. 1: double-duct sign mit erweitertem Ductus choledochus (A) und erweitertem Pankreasgang (B) sowie Gangabbruch bei v.a. stenosierendem Prozess im Pankreaskopf (C)

Untersuchung war bei bekanntem Upside-Down-Stomach erschwert, sodass zunächst keine Pyloruspassage gelang. Beim erneuten Versuch des Vorschubs ergab sich der Verdacht auf eine Perforation im Kardiabereich, sodass die Untersuchung abgebrochen wurde und die umgehende CT-Diagnostik erfolgte. Hier bestätigte sich der Verdacht auf eine Ösophagusperforation mit deutlichem Pneumomediastinum und Kontrastmittelaustritt (Abb. 2).

Die Patientin wurde anschließend einer Notfalloperation unterzogen. Intraoperativ zeigte sich eine langstreckige Dissektion des distalen Ösophagus, die ein resezierendes OP-Verfahren notwendig machte. Der Pankreastumor stellte sich bei der intraoperativen Exploration passend zur präoperativen Diagnostik als primär resektabel dar, sodass die simultane Versorgung der Ösophagusläsion und des Pankreastumors im Sinne einer transhiatal erweiterter Gastrektomie mit

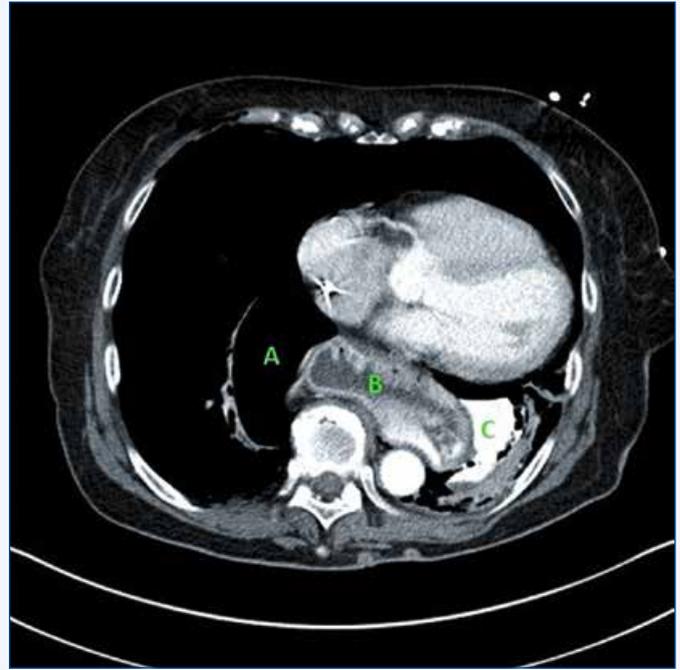
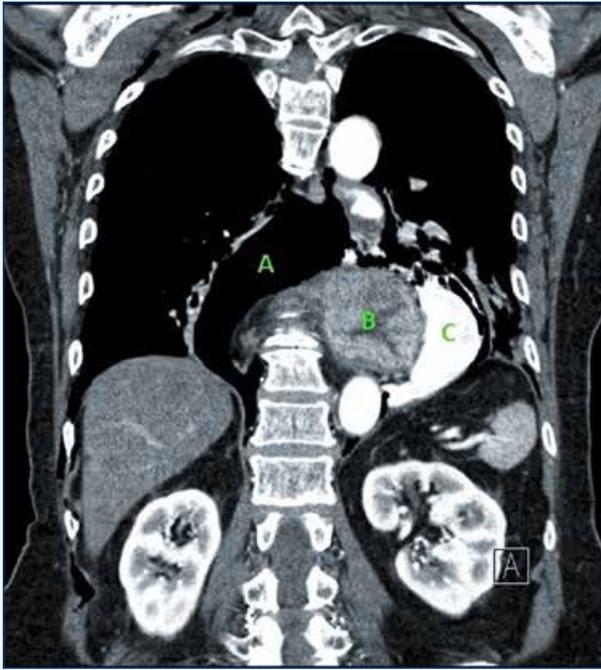


Abb. 2: CT Thorax/Oberbauch koronar (links), axial (rechts) mit Darstellung der Hohlorganperforation im Ösophagus mit deutlichem Pneumomediastinum (A) und Kontrastmittelaustritt (C) bei Upside-Down-Stomach (B).

totaler Pankreatektomie, Splenektomie sowie Resektion der Pfortader erfolgte. Histologisch-pathologisch konnte ein Adenokarzinom des Pankreas mit erfolgter R0-Resektion bestätigt werden.

Nach einem prolongierten postoperativen Verlauf bei Insuffizienz der Ösophagusanastomose, welche konservativ/interventionell behandelt wurde, konnte die Patientin letztlich in einem guten

Allgemeinzustand aus der Klinik entlassen werden. Poststationär wird die Beratung über die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie beim ambulanten Onkologen stattfinden.

Berichte über Hohlorganperforationen bei Patientinnen und Patienten mit Pankreaskarzinom sind in der Literatur rar. Gelegentlich wird über Fälle mit einer Kolonperforation bei lokal ausgedehnten Pankreasschwanzkarzinomen oder Hohlorganperforation im Zuge einer Therapie mit Bevacizumab berichtet [1, 2]. Die Zahlen an iatrogenen Hohlorganläsionen im Rahmen von Endoskopien und endoskopischen Interventionen sind in geübten Händen, insbesondere auch unter Berücksichtigung der Vielzahl an durchgeführten Untersuchungen, verschwindend gering [3, 4].

Die präoperative Gallengangsdrainage bei Patientinnen und Patienten mit Tumorverdacht im Bereich des Pankreaskopfes ist dagegen aufgrund ihrer Assoziation mit postoperativen infektiösen Komplikationen problematisch [5]. Für die Behandlung der Cholestase empfehlen die aktuellen Leitlinien, dass für die Betroffenen, bei denen eine Pankreasresektion ansteht, nur dann eine präoperative Gallengangsdrainage in Betracht gezogen werden sollte, wenn der präoperative Bilirubinspiegel 250 µmol/l überschreitet, eine Cholangitis vorliegt oder

sich die Patientin oder der Patient einer neoadjuvanten Chemotherapie unterziehen muss [6]. Die Ergebnisse internationaler Studien zeigen jedoch, dass 40% der Erkrankten, bei denen eine Pankreasresektion geplant ist und bei denen die genannten Indikationen nicht eindeutig vorliegen, eine präoperative Gallengangsdrainage erhalten [7–9], davon sogar bis zu 75% bevor sie chirurgisch vorgestellt werden [7, 8].

Die totale Pankreatektomie kann in spezialisierten Zentren zur Behandlung von Tumorprozessen im Bereich des Pankreaskopfes mit ähnlicher Morbidität und Mortalität wie bei der Standardtherapie der Pankreaskopfresektion durchgeführt werden [10]. Insbesondere in Fällen mit schwierigen anatomischen Gegebenheiten oder bei ausgedehnten Resektionen kann eine totale Pankreatektomie zu Reduktion der pankreas-assoziierten Morbidität erwogen werden. Bei der Entscheidungsfindung sind jedoch die Folgen der exokrinen und endokrinen Insuffizienz durch den totalen Parenchymverlust gegenüber dem OP-Risiko abzuwägen.

Zusammenfassung

Hohlorganperforationen bei Patientinnen und Patienten mit Pankreaskarzinom sind insgesamt eine Rarität. Sie können jedoch in seltenen Einzelfällen iatrogen durch (endoskopische) Interventionen oder medikamentös verursacht werden. Insbesondere vor diesem Hintergrund sind Risiko und Notwendigkeit solcher Interventionen zur histologischen Sicherung und/oder Gallengangsdrainage bei Erkrankten mit Pankreaskarzinom sehr genau und idealerweise interdisziplinär zwischen Expertinnen und Experten aus Gastroenterologie, Onkologie und Chirurgie abzuwägen. ■

KONTAKT

PD Dr. med. Sebastian Hempel
Klinik und Poliklinik für Viszeral, Thorax- und
Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
sebastian.hempel@ukdd.de

LITERATUR

1. Harada, S., et al., Successful En Bloc Resection of Locally Advanced Pancreatic Tail Cancer with Colonic Perforation Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Case Report. *Am J Case Rep*, 2021. 22: p. e933226.
2. Shao, Y.Y., et al., Gastric perforation presenting as emphysema in a patient with pancreatic cancer on bevacizumab treatment. *Anticancer Res*, 2009. 29(5): p. 1665-7.
3. Jenssen, C., S. Faiss, and D. Nurnberg, [Complications of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided interventions - results of a survey among German centers]. *Z Gastroenterol*, 2008. 46(10): p. 1177-84.
4. Eloubeidi, M.A., et al., Cervical esophageal perforations at the time of endoscopic ultrasound: a prospective evaluation of frequency, outcomes, and patient management. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(1): p. 53-6.
5. Mussle, B., et al., Prognostic Impact of Bacterobilia on Morbidity and Postoperative Management After Pancreatoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*, 2018. 42(9): p. 2951-2962.
6. Lassen, K., et al., Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Clin Nutr*, 2012. 31(6): p. 817-30.
7. Scheufele, F., et al., Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery*, 2017. 161(4): p. 939-950.
8. Cazauran, J.B., et al., Unnecessary preoperative biliary drainage: impact on perioperative outcomes of resectable periampullary tumors. *Langenbecks Arch Surg*, 2017. 402(8): p. 1187-1196.
9. Oehme, F., et al., Short-term preoperative drainage is associated with improved postoperative outcomes compared to that of long-term biliary drainage in pancreatic surgery. *Langenbecks Arch Surg*, 2021.
10. Hempel, S., et al., More is More? Total Pancreatectomy for Periampullary Cancer as an Alternative in Patients with High-Risk Pancreatic Anastomosis: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol*, 2021. 28(13): p. 8309-8317.

Zielgerichtete Therapie des metastasierten Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms – ein Blick in die Zukunft

Petros Christopoulos

Thoraxonkologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg

Im letzten Jahrzehnt haben wir eine Reihe von großen Fortschritten in der Präzisionsonkologie des Lungenkarzinoms gesehen. Was erwartet uns eigentlich in der Zukunft und was ist noch nötig, damit die aktuelle Dynamik erhalten bleibt?

NGS nimmt an Bedeutung zu

Eine erste Grundlage unserer bisherigen therapeutischen Erfolge war eine verbesserte Molekulardiagnostik mittels genetischer Paralleltestung, nämlich next-generation sequencing (NGS), sodass der erste wichtige künftige Punkt die breitere Anwendung von NGS wird. 2020 empfahl die ESMO (European Society for Medical Oncology) diese Methode nur für metastasierte nichtkleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) nicht-squamöser Histologie [1], doch inzwischen wird Multigen panel-basiertes NGS durch die ASCO (American Society for Clinical Oncology) für alle NSCLC unabhängig von der Histologie vorgeschrieben [2]. Das wurde auch in der neuen deutschen S3-Leitlinie für das Lungenkarzinom von 2022 adoptiert. Diese fordert zusätzlich zur molekularen Verlaufstestung im Falle einer Krankheitsprogression zur Verwendung von größeren NGS-Panels bei noch mehr Patientinnen und Patienten auf, nämlich nicht nur bei EGFR-, sondern auch bei ALK/ROS1 und RET-mutierten NSCLC [3]. Ferner wird bei Patientinnen und Patienten mit unauffälliger oder fehlgeschlagener Gewebediagnostik auch die ergänzende Durchführung einer Liquid Biopsy empfohlen, weil das NGS der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) noch weitere Betroffene mit, entweder primär vorhandenen oder als Resistenzmutationen auftretenden, therapiefähigen Alterationen erfassen kann [3, 4].

Kleinere Moleküle hemmen die Onkoproteine stärker

Feiner granuläre diagnostische Informationen gewinnen rasch an Bedeutung, weil wir mittlerweile auch bessere Medikamente haben, wie next-generation Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Durch eine kompaktere Struktur, z. B. (makro) zyklische statt azyklischen ALK TKI, passen diese besser in die Tasche des Onkoproteins, bewirken eine potentere Hemmung, sind weniger anfällig für sterische Hinderung durch Resistenzmutationen und zeigen eine höhere Hirnpenetranz. Solche verbesserte „next-generation“ TKI befinden sich heute in klinischen Studien gegen fast alle therapierbare Onkogenmutationen (Tab. 1). Für das ALK-mutierte NSCLC haben zwei 4G-Medikamente, nämlich TPX-0131 und NVL-655, die Phase-1/2-Testung in 2021 (NCT04849273) und 2022 (NCT05384626) begonnen und werden in Deutschland voraussichtlich in 2023 und 2024 verfügbar. Beide Medikamente sind besonders wirksam gegen ALK-Resistenzalterationen, vor allem gegen die solvent-front ALK p.G1202R sowie compound (d. h. multiple) ALK-Mutationen. Ihre Hauptrolle werden sie in späteren Therapielinien finden, entweder nach Lorlatinib oder nach 2G-ALK-Inhibitoren, wie Alectinib oder Brigatinib, wo die vorgenannten Alterationen bei ca. 50 % der Patientinnen und Patienten auftreten. [5] Für EGFR-mutierte NSCLC werden aktuell ebenfalls 4G TKI entwickelt, welche durch Wirksamkeit gegen die Osimertinib-resistente EGFR-p.C797S-Mutation sowie eine gute Hirnpenetration definiert werden. Vier Medikamente, nämlich BLU-701 (NCT05153408), BLU-945 (NCT04862780), BBT-176 (NCT04820023) und JIN-A02

(NCT05394831), haben im letzten Jahr die Phase-1/2-Testung begonnen, während BI-4020 und CH7233163 kurz davor stehen. Die Wirksamkeit von 4G-EGFR-Inhibitoren gegen EGFR p.C797S ist unterschiedlich und hängt wesentlich davon ab, ob weitere EGFR-Mutationen, wie z. B. Exon-19-Deletion, p.L858R oder p.T790M gleichzeitig vorhanden sind.

Allosterische Inhibitoren und zielgerichteter Proteinabbau überwinden Resistenzen

Das EGFR-getriebene NSCLC bietet auch typische Beispiele von einigen komplett neuartigen Klassen von Medikamenten, die künftig eine zunehmende Rolle in der Onkologie spielen werden: allosterische Inhibitoren, welche an einer zweiten Tasche des Onkoproteins außerhalb der ATP-Bindungsstelle binden und daher weniger anfällig für Resistenzmutationen sind; sowie „targeted protein degraders“ (TPD), die ein beliebiges Ziel-Onkoprotein an die E3-Ligase koppeln und dadurch eine Proteosom-vermittelte Degradation auslösen. JBJ-063 (allosteric) und CFT8919 (TPD) sind vielversprechende neuartige EGFR-Inhibitoren, welche hohe Potenz gegen multiresistente EGFR p.L858R/T790M/C797S-Mutanten in präklinischen Modellen aufweisen und zeitnah in die Phase-1-Testung übergehen sollten [6,7]. TPD werden aktuell auch für zahlreiche weitere Onkoproteine, z. B. KRAS, ALK, TRK, FGFR, JAK, CDK, BRAF, ERK, entwickelt [8]. Es darf auch nicht vergessen werden, dass wir in den nächsten Monaten voraussichtlich einen neuen Erstlinien-Therapiestandard für EGFR-mutierte NSCLC anhand der Phase-3-Studie MARIPOSA (NCT04487080) bekommen.

Target	Aktuelle Medikamente	Next-generation TKI	Klinische Studien
ALK	2G/3G	4G (z.B. TPX-0131, NVL-655)	
EGFR	3G	4G (z.B. BBT-176, BLU-701/945, JIN-A02)	
ROS1	1G	2G (z.B. repotrectinib, taletrectinib)	
NTRK	1G	2G (z.B. repotrectinib, selitrectinib)	
RET	1G	2G (z.B. TPX-0046, TAS-0953, LOXO-18828)	
HER2	panHER Inhibitoren	HER2-selektive Inhibitoren	

Tab. 1: Next-generation (G) Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) in klinischen Studien bei verschiedenen therapierbaren genetischen Alterationen (Targets) im metastasierten Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).

Neuartige Antikörper erweitern die therapeutische Palette

Dabei handelt es sich um die Kombination von 3G-EGFR-TKI-Lazertinib mit dem EGFR/MET-bispezifischen Antikörper Amivantamab, welche in einer kleinen Subkohorte von therapie-naiven Patientinnen und Patienten (n=20) aus der CHRYSALIS Phase-1/2-Studie (NCT02609776) im Sommer 2022 eine Ansprechrate von 100 % mit einem medianen progressions-freien Überleben >28 Monate zeigte [9]. Weil Amivantamab eine besondere Wirksamkeit gegen MET/EGFR-koalterierte Tumoren zeigt [10], wird die MET-Amplifikation als Resistenzmechanismus gegen EGFR-Inhibitoren nach Adoption von Amivantamab/Lazertinib in der Erstlinie vermutlich keine wesentliche Rolle mehr spielen, so dass wir darauf nicht weiter eingehen werden. Es befinden sich auch weitere bispezifische Antikörper mit zielgerichtetem Wirkmodus derzeit in Phase-2-Testung, z.B. das HER2/3-gerichtete Zenocutuzumab für NSCLC mit NRG1-Fusion [11], und das EGFR/HER3-gerichtete SI-B001 für u.a. TKI-resistente EGFR-mutierte Tumoren (NCT05020769). Andererseits

werden Toxin-konjugierte Antikörper (antibody-drug conjugates, ADC) ebenfalls zunehmend gegen molekulare Targets eingesetzt, z.B. befinden sich das HER3-gerichtete Patritumab deruxtecan (NCT05338970), die TROP2-gerichteten Datopotamab deruxtecan (NCT05555732, NCT05215340) bzw. Sacituzumab govitecan (NCT05609968, NCT05089734), das MET-gerichtete Telisotuzumab vedotin (NCT04928846) sowie das CECAM5-gerichtete Tusamitamab ravtasine (NCT04154956) bereits in Phase-3-Testung für NSCLC mit/ohne molekulare Treiberalterationen. Übrigens ist Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) unsere wirksamste Substanz gegen das HER2-mutierte NSCLC. Dieses Medikament wurde von der US Food and Drug Administration (FDA) bereits im August 2022 für vorbehandelte Patientinnen und Patienten zugelassen und durchläuft aktuell als Erstlinien-Monotherapie eine Phase-3-Studie gegen Chemoimmuntherapie (NCT05048797). Neben der ausstehenden Zulassung von T-DXd als Zweitlinientherapie durch die European Medicines Agency (EMA) wird für das HER2-mutierte NSCLC noch die Zulassung von neuen,

HER2-selektiven TKI sehnsüchtig erwartet, wovon sich mehrere – z.B. Tucatinib (NCT04579380), Pyrotinib (NCT04447118, NCT02834936), BI-1810631 (NCT04886804) und Poziotinib (NCT05378763) – aktuell in Phase-2- oder 3-Testung befinden.

Zunehmende Therapieoptionen gegen seltene Zielstrukturen

Für das ROS1-mutierte NSCLC werden aktuell die 2G TKI Repotrectinib (NCT03093116) und Taletrectinib (NCT04919811) in Phase-2-Studien geprüft. Diese werden durch Wirksamkeit gegen die ROS1 p.G2032R solvent-front Mutation definiert, welche bei ca. 40–50 % der Erkrankten unter Therapie mit Lorlatinib oder den 1G TKI Crizotinib/Entrectinib auftritt. Repotrectinib und Taletrectinib weisen Ansprechraten von 30–50 % in der Zweitlinie vs. 80–90 % in der Erstlinie auf, aber die publizierten Daten sind noch nicht reif genug für eine Zulassung [12,13]. Für das NTRK-mutierte NSCLC bestehen ebenfalls die ersten Daten von den 2G TKI, welche hier Repotrectinib (NCT04094610) und Selitrectinib (NCT03215511) umfassen. Die 2G NTRK-Inhibitoren sind durch Wirksamkeit gegen die solvent-front Mutationen NTRK1 p.G595R, NTRK2 p.G639L, NTRK3 p.G623E sowie gegen die „gate-keeper“ Mutationen NTRK1 p.GF589L und NTRK2/3 p.F617I definiert, welche in ca. 80 % von Patientinnen und Patienten unter Therapie mit den 1G TKI Larotrectinib und Entrectinib auftreten. Die bislang berichteten Daten von Repotrectinib und Selitrectinib zeigen eine Ansprechrate von ebenfalls 30–50 % in der Zweitlinie [14,15]. Für das RET-mutierte NSCLC werden die 2G TKI

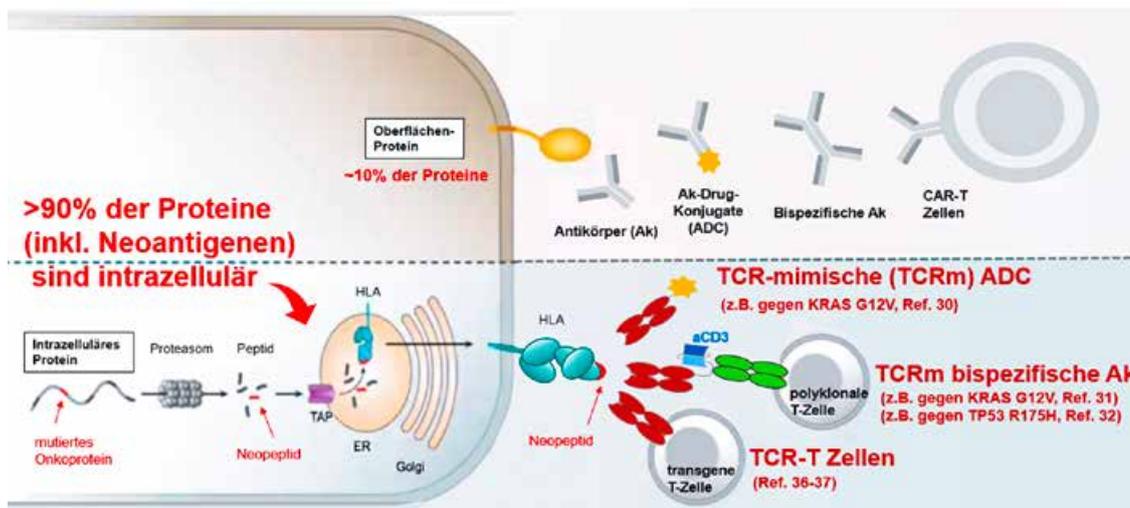


Abb. 1: Neoantigen-gerichtete Immuntherapien werden gegen intrazelluläre Tumorproteine entwickelt, welche durch Tumormutationen entstehen und für klassische Antikörperbasierte Ansätze inkl. CAR-T-Zellen unzugänglich bleiben.

ebenfalls durch die Wirksamkeit gegen die „solvent-front“ Mutationen RET p.G810X definiert. Hierzu gehören mehrere vielversprechende Medikamente, deren Phase-1/2-Studien entweder noch laufen, wie TPX-0046 (NCT04161391) und TAS0953/HM06 (NCT04683250), oder anstehen, wie LOX-18228/19260 und der RET-TPD von C4 [16]. Dagegen befinden wir uns beim MET- Δ ex14-mutierten NSCLC mit Capmatinib und Tepotinib bereits in der 2G, da diese Medikamente im Gegensatz zu Crizotinib die „solvent-front“ Mutationen MET p.G1163X abdecken. Hauptthemen hier sind die ausstehende EMA-Zulassung von beiden Medikamenten für die Erstlinie, wo sie höhere Ansprechraten von 60–70 % vs. 40–50 % in der Zweitlinie zeigen [17,18], sowie die Therapie von TKI-resistenten Tumoren. Drittgenerations-MET TKI gibt es noch keine, aber der bispezifische Antikörper Amivantamab hat hier klinisch relevante Wirksamkeit mit einer Ansprechrate von ca. 20 % gezeigt [19]. Ferner zeigt Amivantamab bei TKI-naiven Patientinnen und

Patienten laut Phase-2-Daten Ansprechraten und progressionsfreies Überleben vergleichbar zu denen von Capmatinib oder Tepotinib, aber bessere Verträglichkeit, mit einer Abbruchrate < 5 % vs. ca. 15 % für die TKI, und könnte daher in Zukunft eine Option für diese Betroffenen werden [19].

Für das KRAS-mutierte NSCLC war die Zweitlinien-Zulassung des ersten KRAS-G12C-Inhibitor Sotorasib im Januar 2022 ein großer Durchbruch, und diese Entwicklung geht jetzt weiter. Weitere kovalente allosterische KRAS-G12C-Inhibitoren werden derzeit klinisch geprüft, wie z. B. Adagrasib (von der FDA im Dezember 2022 zugelassen), D-1553, JDQ443 und GDC-6036. Gleichzeitig werden nicht-kovalente Inhibitoren gegen andere KRAS-Varianten, wie p.G12D (z. B. MTRX1133) und p.G13C (z. B. der trikomplex-RAS(ON)-Inhibitor von Revolution Medicine) sowie pan-KRAS-Inhibitoren, pan-KRAS TPD und Inhibitoren der upstream SHP2 bzw. SOS1-Molekülen entwickelt [20].

Hauptziele hier sind eine höhere Ansprechrate >40–50 % (im Vergleich zu 28 % unter Sotorasib) [21], wie auch eine bessere Verträglichkeit, damit eine Kombination mit PD-(L)1-Inhibitoren und somit auch die Anwendung bereits in der Erstlinie möglich wird. Eine solche Anwendung von Sotorasib wird durch synergistische Hepatotoxizität verhindert [22], aber die kürzlich präsentierten Daten von Adagrasib aus der Phase-2-KRYSTAL-7-Studie (NCT04613596) sind in dieser Hinsicht vielversprechend [23]: Basierend auf der beobachteten Ansprechrate von ca. 50 % für Adagrasib alleine oder in Kombination mit Pembrolizumab bei therapienaiven Patientinnen und Patienten sowie der niedrigen Grad 3–4 Hepatotoxizität in <10% der Fälle werden jetzt randomisierte Phase 3 Studien von: i) Adagrasib mit Pembrolizumab sowie: ii) Adagrasib als Monotherapie in der Erstlinie gegen Chemoimmuntherapie eingeleitet. Diese Linie ist vermutlich repräsentativ auch für die anzustrebende Entwicklung sämtlicher KRAS-Inhibitoren in der Zukunft.

Für das BRAF-mutierte NSCLC haben wir zwar mit Dabrafenib/Trametinib eine gut wirksame Therapie im Falle von p.V600X, aber es werden auch „paradox-breaker“ BRAF-Dimer Inhibitoren, wie FORE8394 (aka PLX8394) [24], sowie panRAF-Dimer-Inhibitoren, wie Livirafenib, Belvarafenib und LY3009120 für die zusätzliche Abdeckung von Klasse II und III BRAF-Mutationen entwickelt [25]. Trotz guter präklinischer Evidenz stehen Phase-1/2-Ergebnisse für BRAF-Dimer-Inhibitoren aktuell noch aus bzw. waren für panRAF-Dimer-Inhibitoren mit Ansprechraten <30% und Grad 3–4 Nebenwirkungen >40% bislang eher enttäuschend [26–28]. Für NSCLC mit Mutationen von weiteren downstream Onkoproteinen – wie MEK, ERK, PI3K, AKT und mTOR – werden ebenfalls Inhibitoren entwickelt, aber bisher ohne durchgreifenden Erfolg. Zwei Hauptprobleme hier sind die geringe Häufigkeit von solchen Mutationen bei Lungentumoren, z.B. <1% für MEK, sowie die Tatsache, dass es sich dabei meistens um Raucherpatientinnen und -patienten mit einer höheren Tumormutationslast handelt [29].

Der Aufstieg von zielgerichteten Immuntherapien

Als zukunftsfähige Lösung zeichnet sich inzwischen interessanterweise die Möglichkeit ab, Mutationen von Onkoproteinen, wie KRAS, oder Tumorsuppressorproteinen, wie p53, mittels zielgerichteten Immuntherapien basierend auf T-Zell-Rezeptor-ähnlichen (TCR-mimic) Antikörpern zu behandeln. Diese können als ADC oder bispezifische T-Zell-Engagers (BiTE) konstruiert werden und erkennen HLA-gebundene Mutations-assoziierte Neopeptide auf der Tumorzelloberfläche (Abb. 1) [30–33].

Eine weitere spannende Möglichkeit ist die Herstellung von transgenen autologen T-Zellen mit TCRs gegen mutierte Neopeptide von z.B. KRAS und p53; solche experimentellen Ansätze haben kürzlich Erfolg mit beeindruckenden Remissionen bei verschiedenen zuvor refraktären soliden Tumoren erzielen können [34,35]. Mehrere entsprechende Phase-1/2-Studien sind bereits in USA (NCT03745326, NCT03190941, NCT03970382, NCT04102436) und China (NCT03778814, NCT05438667) aktiv [36]. Darüber hinaus wurde gerade im Dezember 2022 die Machbarkeit einer individualisierten TCR-T-Therapie gegen multiple Neopeptide (n=3) innerhalb von 6–9 Monaten im Rahmen einer Phase-1-Studie demonstriert, was völlig neue Perspektiven für zielgerichtete Strategien in der Onkologie eröffnet [37].

Zusammenfassend werden die zunehmende Anwendung von NGS, die Zulassung von „next-generation“ TKI gegen alle heutigen Targets, die Etablierung neuer Medikamentenklassen inkl. ADC, bispezifischen Antikörpern, allosterischen Inhibitoren und TPD, sowie die allmähliche Einführung von Neoantigen-gerichteten Immuntherapieansätzen die Zukunft für das Treiber-alterierte NSCLC prägen. ■

KONTAKT

Prof. Dr. med. Petros Christopoulos
Thoraxonkologie,
Universitätsklinikum Heidelberg
petros.christopoulos@med.uni-heidelberg.de

REFERENZEN

1. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al: Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 31:1491–505, 2020 (11)
2. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, et al: Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 40:1231–58, 2022 (11)
3. Schütte W, Gütz S, Nehls W: S3 Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>
4. Christopoulos P: Liquid biopsies come of age in lung cancer. *Translational lung cancer research* 11:706–10, 2022 (5)
5. Shiba-Ishii A, Johnson TW, Dagogo-Jack I, et al: Analysis of lorlatinib analogs reveals a roadmap for targeting diverse compound resistance mutations in ALK-positive lung cancer. *Nat Cancer* 3:710–22, 2022 (6)
6. To C, Beyett TS, Jang J, et al: An allosteric inhibitor against the therapy-resistant mutant forms of EGFR in non-small cell lung cancer. *Nat Cancer* 3:402–17, 2022 (4)
7. C4 Therapeutics: Pre-clinical Data on CFT8919, A Selective Degradable of EGFR L858R. <https://ir.c4therapeutics.com/static-files/c55287ae-28b6-4a6d-90cf-https://ir.c4therapeutics.com/static-files/c55287ae-28b6-4a6d-90cf-6c481435aa7b>
8. Békés M, Langley DR, Crews CM: PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue. *Nat Rev Drug Discov* 21:181–200, 2022 (3)
9. Cho BC, Lee S-H, Han J-Y, et al: P1.16-01 Amivantamab and Lazertinib in Treatment-Naive EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thor Oncol* 17:S126, 2022 (9)

10. Bauml J, Cho BC, Park K, et al: Amivantamab in combination with lazertinib for the treatment of osimertinib-relapsed, chemotherapy-naïve EGFR mutant (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC) and potential biomarkers for response. *J Clin Oncol* 39:9006, 2021 (15_suppl)
11. Schram AM, Odintsov I, Espinosa-Cotton M, et al: Zenocutuzumab, a HER2xHER3 Bispecific Antibody, Is Effective Therapy for Tumors Driven by NRG1 Gene Rearrangements. *Cancer Discov* 12:1233–47, 2022 (5)
12. Cho BC, Lin J, Camidge DR, et al: Pivotal topline data from the phase 1/2 TRIDENT-1 trial of repotrectinib in patients with ROS1+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer* 174:S1-S2, 2022
13. Li W, Yang N, Ma H, et al: The efficacy and safety of taltrectinib in patients with TKI-naïve or crizotinib-pre-treated ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 40:8572, 2022 (16_suppl)
14. Hyman D, Kummar S, Farago A, et al: Abstract CT127: Phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRKi). *Cancer Res* 79:CT127-CT127, 2019 (13_Supplement)
15. Besse B, Baik C, Springfield C, et al: Abstract P02-01: Repotrectinib in patients with NTRK fusion-positive advanced solid tumors: update from the registrational phase 2 TRIDENT-1 trial. *Mol Cancer Ther* 20:P02-01-P02-01, 2021 (12_Supplement)
16. Thein KZ, Velcheti V, Mooers BHM, et al: Precision therapy for RET-altered cancers with RET inhibitors. *Trends Cancer* 7:1074–88, 2021 (12)
17. Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al: Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:944–57, 2020 (10)
18. Thomas M, Garassino M, Felip E, et al: OA03.05 Tepotinib in Patients with MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC: Primary Analysis of the Confirmatory VISION Cohort C. *J Thor Oncol* 17:S9-S10, 2022 (9)
19. Krebs M, Spira AI, Cho BC, et al: Amivantamab in patients with NSCLC with MET exon 14 skipping mutation: Updated results from the CHRYSALIS study. *J Clin Oncol* 40:9008, 2022 (16_suppl)
20. Hofmann MH, Gerlach D, Misale S, et al: Expanding the Reach of Precision Oncology by Drugging All KRAS Mutants. *Cancer Discov* 12:924–37, 2022 (4)
21. Johnson ML, Langen AJ de, Waterhouse DM, et al: LBA10 Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation: CodeBreak 200 phase III study. *Ann Oncol* 33:S1417-S1418, 2022
22. Pillai R, Behera M, Owonikoko T, et al: OA03.06 Evaluation of Toxicity Profile of PD-1 versus PD-L1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thor Oncol* 12:S253-S254, 2017 (1)
23. Jänne PA, Smit EF, Marinis F de, et al: LBA4 Preliminary safety and efficacy of adagrasib with pembrolizumab in treatment-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation. *ESMO IOTEC* 16:100360, 2022
24. Tutuka CSA, Andrews MC, Mariadason JM, et al: PLX8394, a new generation BRAF inhibitor, selectively inhibits BRAF in colonic adenocarcinoma cells and prevents paradoxical MAPK pathway activation. *Mol Cancer* 16:112, 2017 (1)
25. Degirmenci U, Yap J, Sim YRM, et al: Drug resistance in targeted cancer therapies with RAF inhibitors. *Cancer Drug Res* 4:665–83, 2021 (3)
26. Sullivan RJ, Hollebecque A, Flaherty KT, et al: A Phase I Study of LY3009120, a Pan-RAF Inhibitor, in Patients with Advanced or Metastatic Cancer. *Mol Cancer Ther* 19:460–7, 2020 (2)
27. Desai J, Gan H, Barrow C, et al: Phase I, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion Study of Lifirafenib (BGB-283), an RAF Family Kinase Inhibitor, in Patients With Solid Tumors. *J Clin Oncol* 38:2140–50, 2020 (19)
28. Shin SJ, Lee J, Kim TM, et al: A phase Ib trial of belvarafenib in combination with cobimetinib in patients with advanced solid tumors: Interim results of dose-escalation and patients with NRAS-mutant melanoma of dose-expansion. *J Clin Oncol* 39:3007, 2021 (15_suppl)
29. Scheffler M, Holzem A, Kron A, et al: Co-occurrence of targetable mutations in Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring MAP2K1 mutations. *Lung Cancer* 144:40–8, 2020
30. Shen Y, Wei X, Jin S, et al: TCR-mimic antibody-drug conjugates targeting intracellular tumor-specific mutant antigen KRAS G12V mutation. *Asian J Pharm Sci* 15:777–85, 2020 (6)
31. Douglass J, Hsiue EH-C, Mog BJ, et al: Bispecific antibodies targeting mutant RAS neoantigens. *Sci Immunol* 6, 2021 (57)
32. Hsiue EH-C, Wright KM, Douglass J, et al: Targeting a neoantigen derived from a common TP53 mutation. *Science* 371, 2021 (6533)
33. Elshiaty M, Schindler H, Christopoulos P: Principles and Current Clinical Landscape of Multispecific Antibodies against Cancer. *Int J Mol Sci* 22, 2021 (11)
34. Simnica D, Kobold S: Neoantigen T-Cell Receptor Gene Therapy in Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 387:573–4, 2022 (6)
35. Kim SP, Vale NR, Zacharakis N, et al: Adoptive Cellular Therapy with Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes and T-cell Receptor-Engineered T Cells Targeting Common p53 Neoantigens in Human Solid Tumors. *Cancer Immunol Res* 10:932–46, 2022 (8)
36. Gaissmaier L, Elshiaty M, Christopoulos P: Breaking Bottlenecks for the TCR Therapy of Cancer. *Cells* 9, 2020 (9)
37. Foy SP, Jacoby K, Bota DA, et al: Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy. *Nature*:1–10, 2022

Wunsch und Wirklichkeit: Krebsbetroffene möchten mehr gemeinsame Entscheidung

Andrea Gaisser¹, Pia Grabbe², Kathrin Gschwendtner², Susanne Weg-Remers¹, Christiane Bieber²

¹ Deutsches Krebsforschungszentrum, Krebsinformationsdienst

² Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Heidelberg

Die Beteiligung von Patientinnen und Patienten in Fragen der onkologischen Versorgung ist nach wie vor nicht so in der Praxis angekommen, wie eigentlich gedacht, empfohlen und von den Betroffenen gewünscht: Präferenz und Wahrnehmung klaffen, so das Ergebnis einer Querschnittsstudie, besonders bei der gemeinsamen Entscheidung mit den Behandelnden deutlich auseinander.

Die Studie hat der Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums in Zusammenarbeit mit einer Arbeitsgruppe der Heidelberger Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik durchgeführt [1]. Eingeladen waren an Krebs Erkrankte, die sich zwischen Juni 2016 und April 2017 telefonisch mit Anfragen an den Krebsinformationsdienst wandten und der Teilnahme zustimmten. Sie konnten den Fragebogen online ausfüllen oder erhielten ihn per Post.

Die wesentlichen Fragestellungen waren,

- welche soziodemographischen und krankheitsbezogenen Faktoren mit welchen Partizipationspräferenzen und -erfahrungen assoziiert sind,
- wie gut die präferierte und die erlebte Beteiligung übereinstimmen und
- ob es Unterschiede im Beteiligungswunsch je nach Thema der Entscheidung oder nach Krankheitsphase gibt.

Zur Erfassung des Beteiligungswunsches wurde eine modifizierte Version der „Control Preference Scale“ (CPS) eingesetzt [2]. Die Auswertung vermittelt einen – wenn auch nicht repräsentativen – Eindruck aus der Versorgungsrealität.

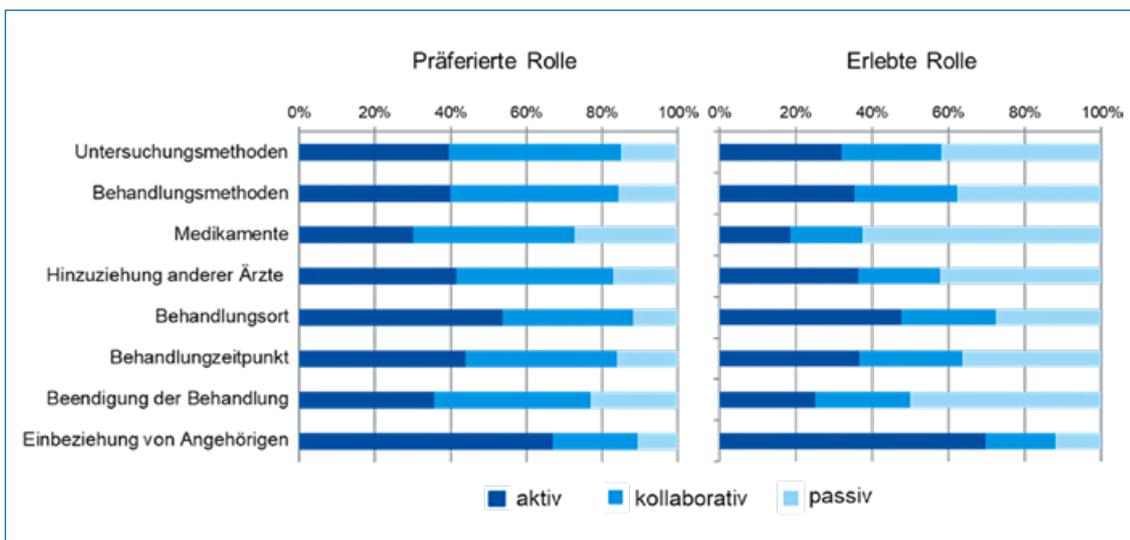
Nach Ausschluss von Befragten, die mehr als 20 % der Items nicht beantwortet hatten, waren 1.566 von 1.890 Rückläufen auswertbar. Das mediane Alter der Befragten betrug 62 Jahre, knapp zwei Drittel waren Frauen, und gut die Hälfte hatte die Hochschulreife erlangt oder einen Hochschulabschluss. Die

Stichprobe umfasste Patientinnen und Patienten in allen Krankheitsphasen von der Diagnosestellung bis zur palliativen Situation.

Mehr gemeinsame Entscheidung gewünscht als erlebt

So lassen sich die Ergebnisse zusammenfassen, und dies gilt über alle abgefragten Entscheidungssituationen hinweg, bei weitem nicht nur für Fragen der medizinischen Behandlung. In Abb. 1 ist dies dargestellt. Die Analyse zeigte auch, dass die Übereinstimmung zwischen gewünschter und erlebter Beteiligungsrolle – aktiv, kollaborativ oder passiv – bei Präferenz einer kollaborativen Rolle am geringsten war: Von den Befragten, die dies wünschten (47%), gaben weniger als 40% an, sich entsprechend einbezogen zu fühlen, 26% fanden sich dagegen ungewollt in einer passiven Rolle wieder. Insgesamt bestand in 38% eine Diskordanz zwischen Beteiligungspräferenz und Erleben. Die Übereinstimmung war am größten im Fall passiver Rollenpräferenz (Abb. 2).

Abb. 1: Präferierte versus erlebte Beteiligungsrolle in unterschiedlichen Entscheidungssituationen (fehlende Angaben für die Berechnung nicht berücksichtigt) (Nach Grabbe et al. 2022 [1])



Bei höherer Bildung war die Wahrscheinlichkeit, eine passive Rolle zu erfahren, geringer. Befragte mit geringerer Bildung erlebten sich dagegen deutlich häufiger in einer passiven Rolle – und sie präferierten dies im Übrigen auch häufiger so. Da geringere Bildung oft mit weniger ausgeprägter Gesundheitskompetenz einhergeht, ist hier in besonderem Maße eine verständnisorientierte Kommunikation über medizinische Fragen und Entscheidungen erforderlich.

Die Analyse, ob die Beteiligungspräferenzen in fortgeschrittenen andere als in frühen Krankheitsstadien sind, zeigte ein eher überraschendes Resultat: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung wünschten und erlebten häufiger eine aktive Rolle als diejenigen in frühen Stadien. Dieses Ergebnis könnte zwar spezifisch für informationsaktive Patientinnen und Patienten wie die hier befragten sein, weist aber darauf hin, dass auch in dieser Situation die individuelle Beteiligungspräferenz exploriert werden sollte.

Frauen bevorzugten und erfahren häufiger eine passive Rolle

Was in früheren Untersuchungen zu Beteiligungspräferenzen nicht so zu Tage trat: Frauen im Befragungskollektiv neigten eher einer passiven Rolle zu und erlebten es auch häufiger so. Dies und mögliche Ursachen sollten weiter untersucht werden. Falls es sich bestätigt, müssten Frauen in besonderer und vielleicht anderer Weise zur Beteiligung ermutigt werden.

Insgesamt wird die Beteiligung in Entscheidungen auch dieser Studie zufolge von der Mehrzahl onkologischer Patientinnen und Patienten bevorzugt, aber in der Praxis zu wenig realisiert. Höher als in vielen früheren Untersuchungen war der Anteil Krebskranker mit aktiver, geringer derjenige mit passiver Rollenpräferenz [3]. Dies mag wiederum mit dem informationsaktiven Verhalten und dem vergleichsweise hohen Bildungsniveau der hier Befragten zu erklären sein.

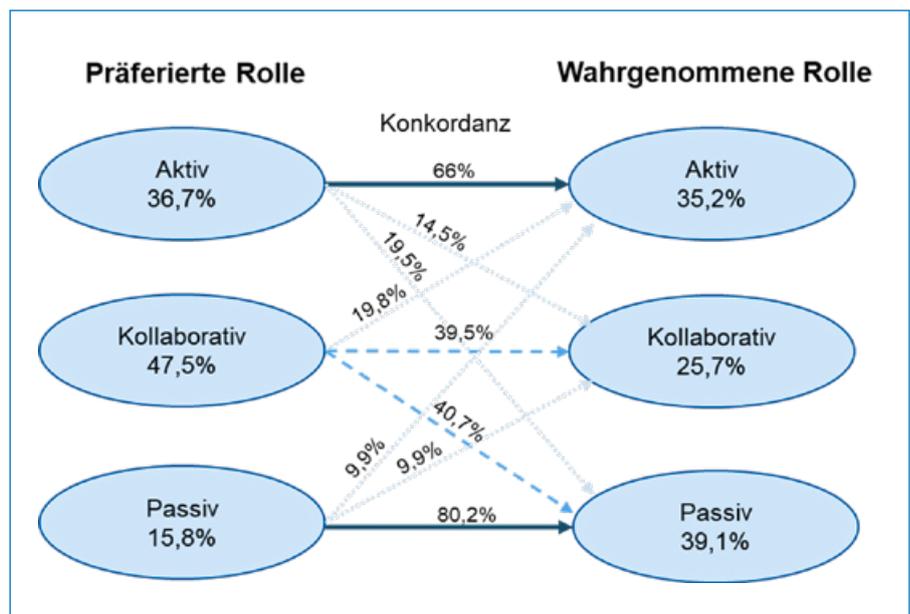


Abb. 2: Übereinstimmung zwischen präferierter und wahrgenommener Beteiligungsrolle (nach Grabbe et al. 2022 [1])

tinnen und Patienten bevorzugt, aber in der Praxis zu wenig realisiert. Höher als in vielen früheren Untersuchungen war der Anteil Krebskranker mit aktiver, geringer derjenige mit passiver Rollenpräferenz [3]. Dies mag wiederum mit dem informationsaktiven Verhalten und dem vergleichsweise hohen Bildungsniveau der hier Befragten zu erklären sein.

Beteiligungswunsch nicht nur bei Fragen der Behandlung

Das am häufigsten zur Ermittlung der Partizipationspräferenz eingesetzte Instrument, die Control Preference Scale (CPS) [2], fragt nur nach dem Beteiligungswunsch bei Entscheidungen zur Behandlung. In der vorliegenden Studie wurde eine modifizierte Version der CPS eingesetzt, die die Präferenzen für 8 Entscheidungssituationen erfasst – nicht alles „typische“ Indikationen für eine partizipative Entscheidung [4].

Die Auswertung zeigte, dass sich die Bevorzugung einer partizipativen Entscheidung auf ganz unterschiedliche Themen und Entscheidungssituationen erstreckt und dass diese Präferenz über die Themen hinweg weitgehend konstant ist (Abb. 1).

Dies spricht dafür, dass die „einfache“ CPS sich als ein Screeninginstrument zur Erfassung des Beteiligungswunsches sehr gut eignet: Damit können sich Behandelnde auf die entsprechende Haltung und Präferenz der Patientinnen und Patienten einstellen und Gespräche entsprechend führen. ■

REFERENZEN

1. Grabbe P, Gschwendtner KM, Gaisser A, Kludt E, Wild B, Eich W, Weg-Remers S, Bieber C. Preferred and perceived participation roles of oncological patients in medical decision-making: Results of a survey among users of the German Cancer Information Service. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2022.04.026> (Originalpublikation)
2. Degner LF, Sloan JA. Decision making during serious illness: what role do patients really want to play? J Clin Epidemiol 1992;45:941–50. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90110-9](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90110-9)
3. Ernst J, Kuhnt S, Schwarzer A, Aldaoud A, Niederwieser D, Mantovani-Löffler L, et al. The desire for shared decision making among patients with solid and hematological cancer. Psycho-Oncology 2011;20(2):186–93. <https://doi.org/10.1002/pon.1723>
4. Noteboom EA, May AM, van der Wall E, Wir NJ, Helsper CW. Patients' preferred and perceived level of involvement in decision making for cancer treatment: A systematic review. Psychooncology 2021;30(10):1663–79. <https://doi.org/10.1002/pon.575>

KONTAKT

Andrea Gaisser
Deutsches Krebsforschungszentrum
Krebsinformationsdienst
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
a.gaisser@dkfz.de

Präzise Einblicke

Eine zielgerichtete Therapie bedarf einer gründlichen Voruntersuchung. Mithilfe modernster Geräte blicken wir ins Körperinnere und schaffen so die Basis für eine erfolgreiche Behandlung.



www.roentgen-dresden.de | kontakt@roentgen-dresden.de

LEISTUNGSSPEKTRUM

MRT | CT + CT-Intervention | Brustultraschall | Röntgen | Vakuumbiopsie | Mammographie

STANDORTE

MVZ Radiologie am Schillerplatz
Ärztlicher Leiter: Dipl.-Med. H.-H. Hirsch
Loschwitzer Str. 52c, 01309 Dresden
Tel.: 0351 312320, Fax: 0351 3123250

Im Ärztehaus Blasewitz „Am Blauen Wunder“
Naumannstr. 3, 01309 Dresden
Tel.: 0351 312320, Fax: 0351 3123250

Im Ärztehaus Budapester Str.
Budapester Str. 2, 01067 Dresden (ehem. Marienstr. 20)
Tel.: 0351 4960510, Fax: 0351 4960522

MRT am Kinderzentrum
Friedrichstr. 32, 01067 Dresden
Tel.: 0351 312320, Fax: 0351 3123250

Im Asklepios-ASB Klinikum Radeberg
Pulsnitzer Str. 60, 01454 Radeberg
Tel.: 03528 459261, Fax: 03528 459269

MRT am UKD, Haus 4
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351 312320, Fax: 0351 312350

MVZ Radiologie am KH St. Joseph-Stift
Ärztlicher Leiter: Dr. med. R.-M. Geidel
Wintergartenstr. 15/17, 01307 Dresden
Tel.: 0351 44402970, Fax: 0351 44402972

NCT/UCC – Forschung kompakt

Frank Buchholz

Leiter für translationale Forschung am NCT/UCC Dresden

Die Entstehung maligner Tumoren basiert häufig auf einem unkontrollierten Zellwachstum, welches auf Schäden im Erbgut oder auf Fehler beim Ablesen der Erbinformation bei der Zellteilung zurückzuführen ist. Neben Umweltfaktoren und auch Krebs-begünstigenden Krankheitserregern sind hierfür oftmals zufällige Fehler bei der Zellteilung oder auch hereditäre genetische Dispositionen verantwortlich. Während die Mutationen von Erbkrankheiten ihren Ursprung schon in der elterlichen Keimzelle finden, können eine Vielzahl von somatischen Mutationen, welche im Laufe eines Lebens auftreten, ebenfalls zu einem erhöhten Krebsrisiko führen.

Um Krebserkrankungen frühzeitig diagnostizieren und potentielle Erfolge verschiedener Therapieansätze erhöhen zu können, besteht somit eine Notwendigkeit, zum einen neue diagnostische Methoden und Prozesse zu etablieren, die es erlauben, krankheitsrelevante und krebstreibende Mutationen frühzeitig zu identifizieren, als auch zum anderen therapeutische Werkzeuge zu entwickeln, welche eine effiziente und präzise Behandlung der Krebserkrankung ermöglichen.

Um ein besseres Verständnis für die Entstehung von Krebserkrankungen und deren Verlauf zu erzielen, ist hierbei eine breite individuelle molekulare Charakterisierung von Tumorgewebe

notwendig und auch die Untersuchung ihrer potentiellen Relation zu pathogenen Keimbahnveränderungen äußerst zu empfehlen. Weiterhin bieten revolutionäre Fortschritte im Feld des Genome Editings heute die Möglichkeit, gezielt in das Erbgut eingreifen zu können und damit zum ersten Mal die Gelegenheit, auch Treibermutationen in Krebszellen rückgängig zu machen.

Forschende am NCT/UCC Dresden konnten dies in unterschiedlichen Studien erfolgreich belegen und hierbei nicht nur neue und innovative Ansätze in der Früherkennung von Krebsrisiken, sondern auch völlig neue Ansätze in der möglichen Krebsbehandlung entwickeln.

Die Analyse erblicher Veränderungen ermöglicht eine Früherkennung des genetischen Krebsrisikos und die Identifizierung von Therapieansätzen bei seltenen Krebserkrankungen

Vererbare genetische Veränderungen spielen für das Auftreten von erblichen Krebserkrankungen bei durchschnittlich etwa 10% aller Tumorerkrankten eine wichtige Rolle [1]. Bei Nachweis eines genetischen Tumorrisikosyndroms kann durch spezielle Früherkennungsmaßnahmen, prophylaktische Interventionen und gezielte Therapieoptionen die klinische Behandlung der Betroffenen verbessert werden. Abgesehen vom erblichen Brust- und Eierstockkrebs und dem erblichen Darmkrebs, gibt es jedoch für die meisten der weit mehr als 100 seltenen und wahrscheinlich unterdiagnostizierten genetischen Tumorrisikosyndrome bisher

nur wenige evidenzbasierte klinische Empfehlungen. Aktuelle Kriterien für die Testung auf eine Erblichkeit von Krebserkrankungen basieren hauptsächlich auf Erkrankungsalter, histologischer Entität und Familienanamnese. Für seltene Tumorerkrankungen sind Einschlusskriterien für eine genetische Testung jedoch bislang nicht gut etabliert und treffen insgesamt nur für ungefähr die Hälfte aller Personen mit genetischem Tumorrisikosyndrom zu [2].

Im prospektiven DKFZ/NCT/DKTK-MASTER-Programm werden molekular-gezielte Therapieoptionen und das Vor-

liegen von genetischen Tumorrisikosyndromen unabhängig von aktuellen Einschlusskriterien für die genetische Testung für Patientinnen und Patienten mit seltenen Tumorerkrankungen oder jungem Erkrankungsalter ohne etablierte Therapieoptionen untersucht [3]. Im MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research) Programm erfolgt dann primär am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) eine breite molekulare Diagnostik von Tumoren und Blut (Genom- oder Exomsequenzierung, Transkriptom- und Methylomanalyse) einzelner Patientinnen und Patienten.

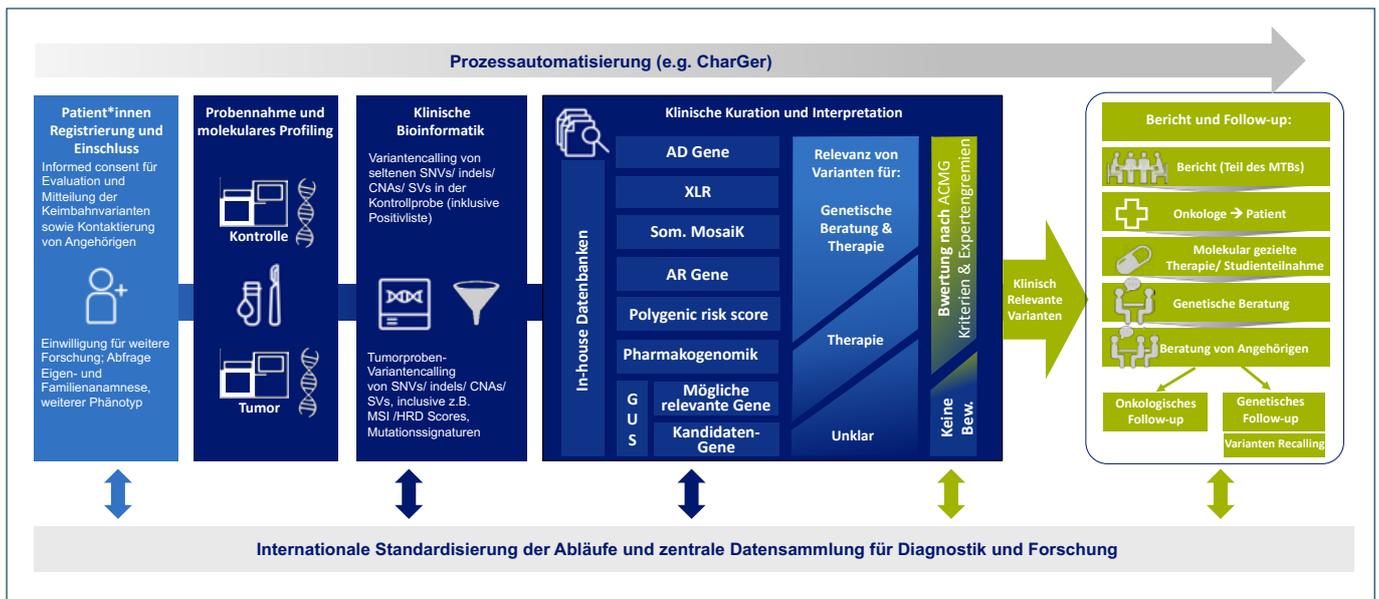


Abb. 1: Vorschlag für den zukünftigen Ablauf der Keimbahnbewertung in Präzisionsonkologieprogrammen SNV: single nucleotide variant (Einzelnukleotidvariante); CNA: copy number alterations (Veränderungen der Kopienzahl); SV: structural variations (strukturelle Abweichungen); MSI: Mikrosatelliteninstabilität; HRD: homologe Rekombinationsdefizienz; AD: autosomal dominant; XLR: X-gebunden rezessiv; som.: somatisches; AR: autosomal rezessiv; GUS: Gene unklarer Signifikanz; ACMG: American College of Medical Genetics

Die Bewertung dieser Daten erfolgt durch ein Expertenteam mehrerer Zentren aus den Bereichen Bioinformatik, Biologie und Medizin (Humangenetik, Onkologie, Innere Medizin, Pathologie) und schließt die medizinische Beurteilung von Keimbahnvarianten in Krebsprädispositionsgenen mit ein. Bei Nachweis klinisch relevanter Keimbahnvarianten in Krebsprädispositionsgenen erfolgt hierbei eine Empfehlung zur humangenetischen Sprechstunde für Betroffene und Familienangehörige.

Am Institut für Klinische Genetik am Universitätsklinikum Dresden und der Forschungsgruppe Genetische Tumorrisikosyndrome am NCT/UCC Dresden konnte bei einer retrospektiven Analyse von 1.485 Patientinnen und Patienten

im MASTER-Programm, überwiegend mit seltenen Tumorerkrankungen (rund 80 %), gezeigt werden, dass krankheitsverursachende (pathogene) Keimbahnvarianten in 101 Krebsprädispositionsgenen und damit einem autosomal dominanten genetischen Tumorrisikosyndrom bei mehr als 10 % aller Teilnehmenden vorlag [4]. Bei einigen Subgruppen war die Detektionsrate sogar höher, beispielsweise bei gastrointestinalen Stromatumoren (25 %, insb. ohne Mutationen in KIT und PDGFRA), Leiomyosarkomen (16,9 %) und hepatopankreatobiliären Tumoren (13,4 %). Autosomal rezessive genetische Tumorrisikosyndrome wurden dagegen nur bei zwei Personen nachgewiesen. Eine Assoziation mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für pathogene Keimbahnvarianten

wurde zwar für Personen mit multiplen Tumorerkrankungen (24,8 % versus 9,0 %), aber nur für wenige Entitätensubgruppen in Abhängigkeit des Alters beobachtet (z.B. Leiomyosarkome mit Varianten in TP53 und RB1). Laut der vorliegenden klinischen Unterlagen waren 75 % der genetischen Tumorrisikosyndrome vor Studieneinschluss nicht bekannt und damit unterdiagnostiziert. Die übergreifende Auswertung der Ergebnisse mit vergleichbaren Studien deutet darauf hin, dass der Anteil von Personen mit genetischem Tumorrisikosyndrom unter erwachsenen Personen mit seltenen Tumorerkrankungen ähnlich hoch ist wie bei Personen mit pädiatrischen Tumoren und höher als bei Personen mit adulten häufigen Tumoren.

Bei der Analyse zeigte sich weiterhin, dass 45 % der pathogenen Keimbahnvarianten, allein oder in Kombination mit im Tumorgewebe vorhandenen (somatischen) Veränderungen, gezielte therapeutische Empfehlungen, insbesondere PARP-Inhibitoren und Immuncheckpoint-Inhibitoren, unterstützen. Anhand des vorhandenen Follow-ups konnten die Forschenden nachweisen, dass rund ein Viertel dieser Patientinnen und Patienten gemäß der Empfehlung behandelt wurde, wobei 40 % dieser Patientinnen und Patienten eine verbesserte Kontrolle der Erkrankung im Vergleich zur Vortherapie aufwiesen (PFSratio).

Bei Nachweis von klinisch relevanten Keimbahnvarianten wurde im Rahmen des MASTER-Programms die Empfehlung zur humangenetischen Beratung gestellt, welche im nächsten Schritt die Beratung und genetische Testung von

Angehörigen zur individuellen Risikoeinschätzung erlauben kann. Wie häufig diese Empfehlung für MASTER-Patientinnen und -Patienten und sekundär deren Angehörigen umgesetzt wird, soll künftig über ein erweitertes Follow-up erfasst werden.

Die breite molekulare Charakterisierung des Tumorgewebes und die vergleichende Beurteilung von Varianten im Tumor und in der Keimbahn kann zusätzlich Hinweise geben, ob pathogene Keimbahnvarianten an der Tumorentstehung beteiligt waren und therapeutisch relevant sein können. Für einen Teil der pathogenen Keimbahnvarianten in Genen, für die bisher keine bekannte Assoziation zu dieser seltenen Tumorart vorliegt, war dies der Fall (second-hit). Diese möglichen neuen Genotyp-Phänotyp-Assoziationen mit potentiell therapeutischer Bedeutung sollen nun in größeren Kohorten weiter untersucht werden.

Die Daten der bereits publizierten Studie belegen hierbei die Notwendigkeit der Beurteilung von Keimbahnvarianten in Krebsprädispositionsgenen in Personen mit seltenen Tumoren und darüber hinaus. Sie legen nahe, dass der Prozess der Keimbahnevaluierung im Rahmen von Präzisionsonkologieprogrammen weiter optimiert und international harmonisiert werden sollte (Abb. 1). Der Informationsfluss und Austausch zwischen den betreuenden Fachdisziplinen für Personen mit genetischen Tumorrisikosyndromen sollte dabei noch weiter verbessert werden [5]. Die Umsetzung der beschriebenen Maßnahmen könnte einen erheblichen klinischen Nutzen für Personen mit genetischem Tumorrisikosyndrom und deren Familien bringen.

REFERENZ

1. Rahman, N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature* 505, 302–308 (2014). <https://doi.org/10.1038/nature12981>
2. LaDuca H. et al. A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients. *Genet Med.* 2020 Feb;22(2):407–415. doi: 10.1038/s41436-019-0633-8. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31406321; PMCID: PMC7000322.
3. <https://www.nct-dresden.de/forschung/nct-master-program.html>
4. Jahn A et al. Comprehensive cancer predisposition testing within the prospective MASTER trial identifies hereditary cancer patients and supports treatment decisions for rare cancers. *Ann Oncol.* 2022 Nov;33(11):1186–1199. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.008. Epub 2022 Aug 18.
5. <https://academic.oup.com/jncics/article/4/5/pkaa045/5848657>

Effiziente Korrektur von onkogenen KRAS- und TP53-Mutationen durch CRISPR Base Editing

Die CRISPR/Cas9 Technologie kann als eines der revolutionärsten Werkzeuge in der Biotechnologie bezeichnet werden. Da die Technologie sehr effizient und leicht anwendbar ist, hat sie eine hohe Bedeutung und einen bedeutenden Einfluss auf Entwicklungen in der biologischen als auch medizinischen Forschung. In der Anwendung als programmierbare Nuklease erlaubt dieses System als Genschere das gezielte Schneiden an vorher definierten Stellen im Erbgut. So konnten unter Heranziehung dieser Technologie schon erfolgreich Mutationen, wie auch das am häufigsten mutierte Onkogen KRAS, in menschlichen

Krebszellen gezielt geschnitten und inaktiviert werden, was wiederum zu einer erfolgreichen Wachstumshemmung von Krebszellen führte. Folge-Analysen verbleibender Zellpopulationen deckten jedoch nach langfristiger Cas9-Expression das Auftreten von onkogenen KRAS-Escape-Varianten auf, welche gegen die avisierte Cas9-Spaltung resistent waren. In Vergleichsversuchen konnte allerdings gezeigt werden, dass die Anwendung eines Adenin-Basen-Editors im Gegensatz dazu nur zur gewünschten schrittweisen Verarmung onkogener Zielzellen führte, ohne dass Escape-Varianten auftraten.

Analog zum CRISPR/Cas-System wird beim Base Editing eine Guide RNA (gRNA) eingesetzt, welche die zu verändernde Zielsequenz im Genom gezielt ansteuern kann. Hierbei wird die gRNA mit einem modifizierten Cas9-Enzym, welches nun nicht mehr schneidet, sondern mit einer Deaminase fusioniert ist, zum Zielort im Genom geleitet. Die Deaminase sorgt dann dafür, dass eine Base gezielt verändert wird.

Ein bekanntes Beispiel für Base Editing ist das Adenin-Base Editing (ABE), bei welchem ein Guanin-Nukleotid anstelle eines Adenin-Nukleotids gezielt

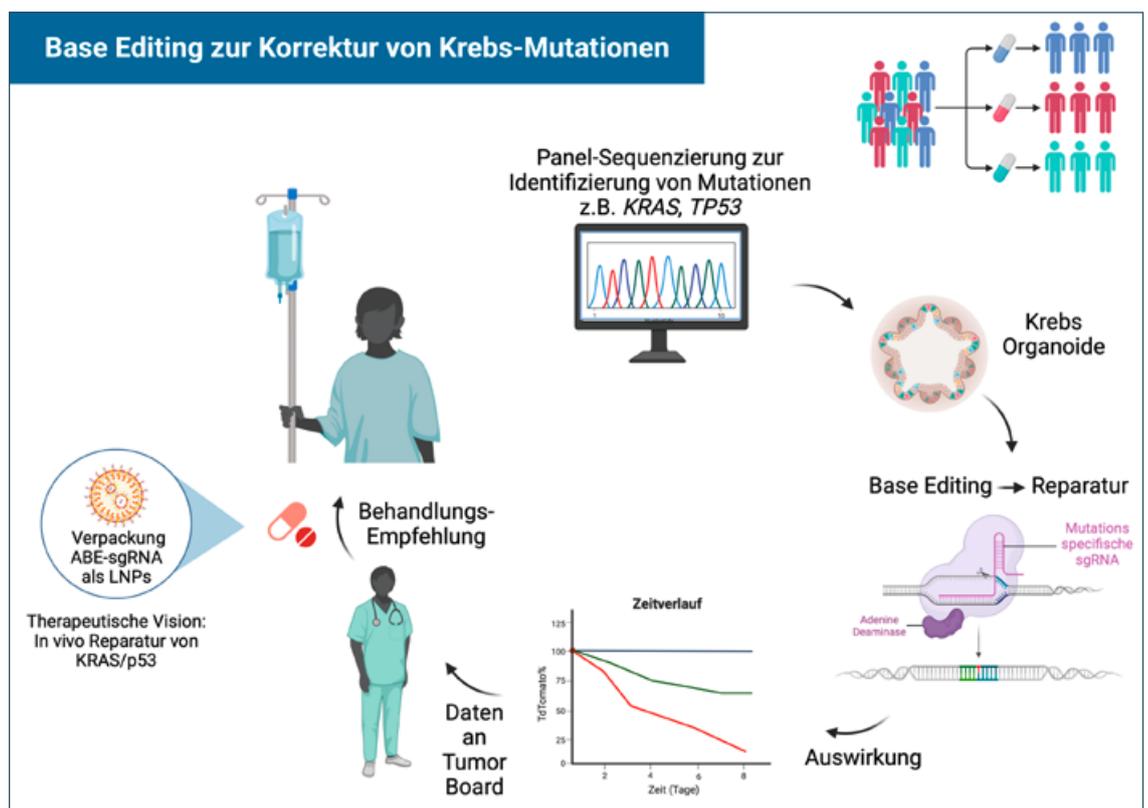


Abb. 2: Illustration des vorgeschlagenen Ablaufplans zur Patienten-spezifischen Reparatur von Krebs-Mutationen. LNP = Lipid Nanopartikel.

an einem von der gRNA identifizierten Ort ausgetauscht wird. Da eine Guanin-Adenin-Punktmutation (G>A) häufig bei KRAS-Mutationen und auch bei Mutationen von Tumorsuppressorgenen, wie dem TP53 Gen, auftritt, weist dieser Ansatz ein besonders hohes therapeutisches Potential auf.

Im Labor der Medizinische Systembiologie an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus, geleitet von Prof. Frank Buchholz, wurde nun dieser ABE-Ansatz erstmalig an verschiedenen onkogenen KRAS-Varianten und TP53-Hotspot-Mutationen in einer Reihe von Krebszelllinien und „patient-derived organoids“ (PDOs; von Patienten stammenden Organoiden) herangezogen, wobei die Mutationen erfolgreich korrigiert und

die Methode hinsichtlich ihrer Effizienz und Spezifität getestet werden konnte. So konnten die Forschenden um Prof. Buchholz nachweisen, dass eine erfolgreiche Korrektur der Punktmutation zum Zelltod der Krebszellen führte und die Mutationskorrektur auch in PDOs auf DNA-Ebene nachweisbar war. Aufbauend auf diesen vielversprechenden Daten plant das Buchholz Labor nun im nächsten Schritt die Wirksamkeit und Sicherheit des ABE-Systems erstmalig in einem Mausmodell in vivo zu testen.

Die erfolgreiche Realisierung von onkogener KRAS- und TP53-Basen-Editierung in von Patientinnen und Patienten stammenden Krebsorganoiden deutet bereits darauf hin, dass Basen-Editor-Ansätze zur Korrektur onkogener Mutationen für

eine künftige Präzisions-Onkologie-Anwendung entwickelt werden könnten. So zeigen die ersten in vitro Resultate, dass die Technologie ein erhebliches therapeutisches Potential für Krebs Erkrankte aufweist, da dieses System gut verträglich ist und weder in Zelllinien noch in Organoiden bei Vorliegen des KRAS-Wildtyps unerwünschte Nebeneffekte (sogenannte „Off-target-Effekte“) hervorgerufen hat. Langfristig kann die Anwendung von CRISPR-basierten- und Basen-Editierungs-Technologien zum Ausschalten von KRAS- und TP53-Mutationen nicht nur zu einem besseren Verständnis der Biologie dieser Gene führen, sondern zusammen mit neuen Verabreichungsformen und Technologien die Grundlage für dringend benötigte neuartige Therapien bilden (Abb. 2).

REFERENZ

Sayed S et al. Efficient Correction of Oncogenic KRAS and TP53 Mutations through CRISPR Base Editing. *Cancer Res.* 2022 Sep 2;82(17):3002-3015. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2519.

KONTAKT

Prof. Dr. Frank Buchholz
Leiter für translationale Forschung am NCT/UCC
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus,
TU Dresden
frank.buchholz@tu-dresden.de

Das Leben ist ein Geschenk

Ein Gespräch mit Fernsehmoderatorin Susanne Klehn

Anna Kraft

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), Presse- und Öffentlichkeitsarbeit



Susanne Klehn © Deutsche Krebshilfe

Susanne Klehn – Promi-Expertin und Moderatorin des MDR-Boulevardmagazins BRISANT – erkrankte 2009 an schwarzem Hautkrebs. Durch ihr ehrenamtliches Engagement möchte sie andere vor der Krankheit bewahren. Seit mittlerweile acht Jahren ist sie als Botschafterin der Deutschen Krebshilfe für Hautkrebsprävention aktiv und setzt sich vor allem für die Kampagne „Clever in Sonne und Schatten“ ein.

Liebe Frau Klehn, wie sind Sie zu Ihrer Botschafterrolle gekommen?

Die Hautkrebsdiagnose war für mich ein ungeheurer Schock. Meine Zehn-Jahres-Überlebensprognose lag damals bei 67 Prozent, das war eine Zahl, die sich mir in Kopf und Herz eingebrannt hat. Als es mir wieder besser ging, dachte ich: Ich möchte was machen! Gegen Hautkrebs kann man sich ja durch geeignetes Verhalten sehr gut schützen.

Was macht Ihnen an Ihrer Botschafter-Tätigkeit besonders viel Spaß?

Den Menschen bewusst zu machen, dass das Leben ein Geschenk ist, das man schützen und bewahren muss. Das ist aber das Thema, das mich zugleich auch am meisten traurig macht, denn, wenn wir gesund sind, neigen wir dazu, uns unantastbar zu fühlen. Erst wenn die Krankheit da ist, fällt vieles wie ein Kartenhaus in sich zusammen.

Man kann eigentlich so viel für seine eigene Gesundheit tun und zugleich ist es sehr schwer, erlernte und liebge-wonnene Verhaltensweisen zu ändern.

Deshalb setzt die Kampagne „Clever in Sonne und Schatten“ der Deutschen Krebshilfe gezielt bei den Jüngsten an...

...ja, die Kampagne richtet sich ganz bewusst vorrangig an Kita- und Schulkinder. Mit altersgerechten Liedern, Bastelideen und Experimenten lernen sie spielerisch, wie man sich am besten vor der Sonne schützen kann. Kitas und Grundschulen können umfangreiche Materialien für eine Projektwoche oder den Unterricht kostenfrei bestellen. Ich bin bei Besuchen in Kindergärten oft sehr gerührt, wie offen und verständig schon kleinste Kinder für das Thema sind und wie wichtig es ihnen ist, dass sie gesund bleiben.

Wächst aus Ihrer Sicht das Bewusstsein, dass wir uns besser vor der Sonne schützen müssen?

Das sehe ich sehr ambivalent. Das Schönheitsideal – braun ist schön – oder die Liebe zum Solarium sind unglaublich schwer aus den Köpfen zu bringen. Das große Engagement von Kitas und Schulen stimmt mich aber hoffnungsvoll, dass wir vielen Kindern von Anfang an eine andere Sichtweise mit auf den Weg geben können. Unsere Kampagne ist darüber hinaus auch speziell auf Sportschulen und Sportvereine ausgerichtet. Auch da erlebe ich immer wieder, dass Fußballer sich darüber klar werden, dass das Training in der Sonne mit freiem Oberkörper keine gute Idee ist. In meinem Freundeskreis sind es vor allem kosmetische



© Deutsche Krebshilfe

Gründe, wie eine schnellere Hautalterung, die dazu führen, sich besser zu schützen.

Wo sehen Sie in punkto Prävention künftig den größten Handlungsbedarf?

Bei der Nutzung von Solarien. Solarienbesuche erhöhen das Risiko für schwarzen Hautkrebs ja erheblich. Ich höre auch im Bekanntenkreis immer wieder: „Den Luxus darf man sich ja mal gönnen.“ Ich finde ja selbst, dass das toll aussieht und sich super anfühlt. Hier müssen wir noch viel stärker aufklären und warnen. Auch seitens der Politik würde ich mir hier ein konsequenteres Handeln wünschen.

Verstärkt der Klimawandel die Gefahr für unsere Haut?

Ja klar. Wenn es schon im März so warm ist, dass wir uns in den Park legen können oder die Sommer immer heißer werden, steigt natürlich auch das Risiko für zu viel UV-Strahlung. Deshalb ist es umso wichtiger, dass wir das Thema immer wieder ins Gespräch bringen und dass viele Akteure, wie die Deutsche Krebshilfe, das Deutsche Krebsforschungszentrum oder das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen Dresden an einem Strang ziehen und sich für eine verbesserte Prävention einsetzen. ■

Clever in Sonne und Schatten

Das Programm „Clever in Sonne und Schatten“ der Deutschen Krebshilfe richtet sich vor allem an Kitas und Grundschulen sowie an sportbetonte Schulen und Sportvereine. In den vergangenen Jahren konnten deutschlandweit rund 6.500 Projektpakete an Kitas und Grundschulen versandt und mehr als 350 Einrichtungen für ihr Engagement zum Sonnenschutz ausgezeichnet werden. Partner des Programms sind das Präventionszentrum des NCT/UCC Dresden, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e.V. und das Projekt „Die Sonne und Wir“ an der Universität zu Köln – Uniklinik Köln.

**WEITERE INFORMATIONEN
UND ANFORDERUNG VON
MATERIALIEN**

www.cleverinsonne.de

Selbsthilfe und Information bei Hautkrebs

Für Betroffene mit Hautkrebs kann der Austausch in einer Selbsthilfegruppe sehr hilfreich sein. Die Patientenorganisation „Melanom Info Deutschland e.V.“ hat sich auf online-basierte Formate spezialisiert. Hierzu zählen verschiedene geschützte Facebook-Gruppen und ein monatliches virtuelles Treffen per Videokonferenz. Zusätzlich gibt es lokale YOKO-Selbsthilfegruppen (Yoko – japanisch für Sonnenkind), die sich vor Ort treffen. Im November 2022 hat sich auch eine Gruppe für Dresden/Ostsachsen gegründet. Die Mitglieder treffen sich an jedem ersten Donnerstag im Monat von 18 bis 20 Uhr am Universitätsklinikum Dresden. Leiterin der Gruppe ist Sarah Richter von der Stiftung Hochschulmedizin Dresden: „Mir hat der Austausch mit anderen Betroffenen während meiner Erkrankung viel gebracht, zum Beispiel als ich die Entscheidung treffen musste, an einer klinischen Studie teilzunehmen. Mittlerweile bin ich selbst in der glücklichen Lage, als Patin für Neuerkrankte zu agieren und mein Wissen und meine Erfahrungen weiterzugeben. Wir freuen uns immer, wenn neue Mitglieder zu unserer Gruppe dazu kommen möchten.“

Prof. Friedegund Meier, Leiterin des Hauttumorzentrum am NCT/UCC, ist Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat von Melanom Info Deutschland. „Wir kümmern uns

darum, dass Informationen, die zum Beispiel über die Website bereitgestellt werden, dem aktuellen Stand der Forschung entsprechen. Eine gute Übersicht zum Thema Hautkrebs bietet auch das Infoportal Hautkrebs. Dort finden Interessierte Informationen über verschiedene Hautkrebsarten, über Möglichkeiten der Prävention und Früherkennung, den Alltag mit Hautkrebs und verschiedene Selbsthilfegruppen“, sagt Prof. Meier.

Die Schirmherrschaft für das Infoportal hat Stefan Schwartze, der Patientenbeauftragte der Bundesregierung, übernommen und unterstützt damit das Ziel, Patientinnen und Patienten mit Hautkrebs eine Orientierungshilfe zu geben und ihre Gesundheitskompetenz zu stärken. „Die Zunahme von widersprüchlichen, fehlerhaften oder bewusst falschen Informationen im Internet und in den sozialen Medien hat ein nie gekanntes Ausmaß und Schadenspotenzial erreicht. Eine hohe Kompetenz ist daher mehr denn je eine Voraussetzung dafür, dass Bürgerinnen und Bürger qualitätsgesicherte Gesundheitsinformationen finden, richtig einordnen und individuell nutzen können. Als Patientenbeauftragter der Bundesregierung ist es mir wichtig, Leuchtturmprojekte wie das Infoportal Hautkrebs – gerade wenn es um den Aufbau von Gesundheitskompetenzen geht – noch bekannter zu machen“, betont Stefan Schwartze.

WEITERE INFORMATIONEN

www.melanominfo.com

www.yoko-dresden.de

www.infoportal-hautkrebs.de

Forschungsförderpreis: Sarkom-Stiftung

Ein Team des Universitätszentrum für Orthopädie, Unfall- & Plastische Chirurgie und der Klinik für Neurochirurgie des Dresdner Uniklinikums wurde mit dem diesjährigen Forschungsförderpreis der Deutschen Sarkom-Stiftung ausgezeichnet. Der mit insgesamt 25.000 Euro dotierte Preis wird in diesem Jahr an zwei Forschungsprojekte vergeben, die Sarkompatientinnen und -patienten unmittelbar zugutekommen. Das Team um Dr. Anne Weidlich, Prof. Klaus-Dieter Schaser, Dr. Hagen Fritzsche und Prof. Tareq Juratli erhält die Auszeichnung für eine geplante Studie, die bei Erkrankten mit bestimmten seltenen Knochentumoren (Chondrosarkomen) vor der Operation und im weiteren Krankheitsverlauf eine bestimmte Mutation und ein damit verbundenes Stoffwechselprodukt sowie frei zirkulierende Tumor-DNA nachweisen will. „Dies soll es künftig unter anderem ermöglichen, einen Krankheitsrückfall sehr frühzeitig zu erkennen. Wir freuen uns über den Preis der Sarkomstiftung, durch den wir für die Studie wichtige Untersuchungen finanzieren können“, sagt Dr. Weidlich. Herzlichen Glückwunsch an das gesamte Team!



v.l.n.r Verena Blix, Patientenvertreterin der Deutschen Sarkom-Stiftung; Dr. Anne Weidlich; Prof. Dr. med. Florian Haller, Leiter der Diagnostischen Molekularpathologie am Uniklinikum Erlangen und Mitglied des Kuratoriums der Deutschen Sarkom-Stiftung © Uli Deck/ARTIS

Radon – ein Risikofaktor für Lungenkrebs



In Deutschland wird durchschnittlich mehr als die Hälfte der natürlichen Strahlenexposition des Menschen durch das natürlich vorkommende radioaktive Edelgas Radon verursacht. Nach dem Rauchen ist Radon eine der häufigsten Ursachen für Lungenkrebserkrankungen. Grund genug, um sich über Radon und effektive Radon-schutzmaßnahmen zu informieren. Die Radonberatungsstelle Sachsen und das NCT/UCC kooperieren bei der Information über Möglichkeiten der Radonvorsorge und weitere Maßnahmen zur Krebsprävention. Bei der Langen Nacht der Wissenschaften präsentierte sich die Radonberatungsstelle bereits zum zweiten Mal im NCT/UCC-Neubau.

Alle Informationen zum Schutz vor Radon und der Kontakt zur Radon-beratungsstelle Sachsen finden sich unter: www.radon.sachsen.de

Am 9. September 2023 von 18:30 bis 20:00 Uhr bietet das Sächsische Staatsministerium für Energie, Klimaschutz, Umwelt und Landwirtschaft gemeinsam mit dem Staatsministerium für Soziales und Gesellschaftlichen Zusammenhalt eine **Online-Fortbildungsveranstaltung zum Radonschutz für Ärztinnen und Ärzte** an. Anmeldung für die kostenfreie Teilnahme bis 5. September unter bz.lfulg@smekul.sachsen.de, Stichwort „IS 5.11_23 Weiterbildung zum Radonschutz für Ärzte“. Fortbildungspunkte werden beantragt.

Sonnenschutz in Kitas

Auch in deutschen Kitas sind die Folgen des Klimawandels spürbar, durch Hitze und steigende Sonnenbrandgefahr. Um Hautkrebs langfristig vorzubeugen, müssen insbesondere Kinder vor UV-Strahlen geschützt werden. Eine belastende Herausforderung auch für Erzieherinnen und Erzieher in Kitas, wie eine aktuelle Umfrage des NCT/UCC zeigt. Das bundesweite Projekt „Clever in Sonne und Schatten für Kitas“ unterstützt Einrichtungen dabei, eine angepasste Sonnenschutzstrategie zu entwickeln. Entwickelt wurde es vom NCT/UCC Dresden, in Kooperation mit der Deutschen Krebshilfe, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e.V. und dem Projekt „Die Sonne und Wir“ der Uniklinik Köln I Universität zu Köln. Zehn Prozent aller Kitas in Deutschland haben das Programm bereits aktiv angefordert. Über 450 Einrichtungen wurden nach erfolgreicher Durchführung ausgezeichnet.



© Deutsche Krebshilfe

Ein Kurzfilm zum Programm und zahlreiche Materialien zum Sonnenschutz für Kitas, Grundschulen und Sportvereine stehen bereit unter www.cleverinsonne.de, Information für Praxen für Kinder- und Jugendmedizin finden Sie unter www.krebshilfe.de/uv-schutz



© NCT/UCC/André Wirsig

Benefizkonzert: Takte gegen Krebs

Künstlerinnen und Künstler sowie junge Krebspatientinnen und -patienten gestalteten am 2. Mai in der St. Pauli Ruine das Benefizkonzert „Takte gegen Krebs“ mit vielen musikalischen Überraschungen und bewegenden Momenten. Das durch die Stiftung Hochschulmedizin unterstützte Konzert kam einem Lotsendienst am NCT/UCC zugute, der junge Menschen mit Krebs vernetzt. Es konnten Spenden in Höhe von rund 16.000 Euro erzielt werden.

Für junge Menschen mit Krebs ist es oft schwierig, gleichaltrige Patientinnen und Patienten kennenzulernen. Ein Grund hierfür ist die Unterteilung in Kinder- und Erwachsenenmedizin. So werden Jugendliche oft zusammen mit Säuglingen und kleinen Kindern in der Kinderklinik behandelt und junge Erwachsene zusammen mit älteren Menschen in der Erwachsenenklinik. Der Lotsendienst soll die jungen Patientinnen und Patienten während ihres stationären Aufenthalts besuchen, Kontakte herstellen und auch während der ambulanten Therapie und Nachsorge Möglichkeiten zum regelmäßigen Austausch über ein Café und Bewegungsangebote schaffen.

www.nct-dresden.de/takte

www.stiftung-hochschulmedizin.de

Prof. Dr. med. Matthias Miederer

geboren am 30.10.1975 in Ludwigshafen am Rhein



© Uniklinikum Dresden/Kirsten Lassig

- Seit 2023** Professor für Translationale Bildgebung in der Onkologie am NCT/UCC
- 2009–2023** Leitender Oberarzt und stellvertretender Klinikdirektor, Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinik Mainz
Klinische Schwerpunkte PET-CT, Theranostische Nuklearmedizin, Leitlinienarbeit
Leiter der Arbeitsgruppe translationale nuklearmedizinische Onkologie
- 2013** Habilitation: „Interne, Carrier-vermittelte Radionuklid Therapie bei onkologischen Erkrankungen“
Venia legendi im Fach Nuklearmedizin
- 2009** Facharztanerkennung Nuklearmedizin
- 2004–2009** Weiterbildung Nuklearmedizin, Klinikum rechts der Isar, München
- 2004** Approbation als Arzt
- 2004** Arzt im Praktikum, Neurologie, Klinikum rechts der Isar, München
- 2003–2004** Arzt im Praktikum, Innere Medizin mit Schwerpunkt Onkologie, Charité in Berlin
- 2003** Promotion: „In vitro Untersuchungen des zytotoxischen Effekts der alpha-emittierenden Nuklide ^{213}Bi , ^{149}Tb und ^{225}Ac gekoppelt an monoklonale Antikörper und Bewertung der physikalischen und biologischen Eigenschaften der Nuklide und Antikörper“
- 2002–2003** Research fellow, Sloan Kettering Institute in New York
- 1998–2002** Medizinstudium an der Technischen Universität München
- 1996–1998** Medizinstudium an der Universität Hamburg

Dr. rer. nat Anna Poetsch



© Hagen Gebauer

- seit 2020** Gruppenleiterin am Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum Dresden (MSNZ), weitere Affiliationen: Biotechnologisches Zentrum (BIOTEC) der TU Dresden; Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), Center for Systems Biology Dresden (CSBD)
- 2018–2020** St. Anna Childhood Cancer Research Institute, Wien
- 2013–2018** Postdoc in Computerbiologie bei Prof. Nicholas Luscombe; Cancer Research UK / The Francis Crick Institute / University College London, Vereinigtes Königreich; sowie als Gastwissenschaftlerin am Okinawa Institute of Science and Technology, Okinawa, Japan
- 2008–2012** Promotion bei Prof. Christoph Plass am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) / Universität Heidelberg; Thema: epigenetische Genregulation bei Leukämien; Stipendiatin der Helmholtz Graduate School of Cancer Research
- 2007** Masterarbeit bei Prof. Mitsuko Masutani and Prof. Takashi Sugimura am National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan
- 2002–2008** Bachelor und Master of Science in Life Science an der Universität Konstanz

Offene klinische Studien

Aus der Vielzahl derzeit rekrutierender klinischer Studien zu onkologischen Fragestellungen am NCT/UCC werden nachfolgend nur einzelne Beispiele beschrieben. Weitere Informationen zu klinischen Studien am NCT/UCC finden Sie unter www.nct-dresden.de/studie. Bei Interesse zur Teilnahme wenden Sie sich bitte an die genannten Kontaktadressen.

Hi-STEP1-Studie: Prädiktion des Ansprechens auf Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie in gastrointestinalen Krebserkrankungen

Einleitung:

Was sind Tumor-Organoid?

Tumor-Organoid sind Mini-Tumoren, in denen Tumorzellen aus vielen verschiedenen Arten von soliden Tumoren in eine Zellkultur überführt werden können. Die Tumor-Organoid wachsen in einer 3D-Matrix und in speziellem Kulturmedium. Sie können über lange Zeit in Kultur gehalten werden und erlauben ein Einfrieren und erneutes Auftauen der Tumorzellen. Des Weiteren können sie genetisch charakterisiert werden, z. B. mittels Ganzgenom-Sequenzierungen, womit die Veränderungen im Erbgut der Tumorzellen, die zu ihrer Entartung geführt haben, genau aufgeschlüsselt werden können. Der wahrscheinlich größte Vorteil der Tumor-Organoid ist jedoch, dass man an ihnen Untersuchungen zur Sensitivität gegenüber Krebsmedikamenten oder Bestrahlung durchführen kann. Ob die im Tumor-Organoid gemessenen Sensitivitäten aber mit einem Ansprechen des Tumors im Patienten korreliert, ist noch nicht systematisch erforscht. Im Chirurgischen Forschungslabor sowie in der Patient-derived Tumor Model Unit des NCT/UCC wird in Zusammenarbeit mit dem Chirurgischen Studienzentrum der Zusammenhang zwischen dem Therapieeffekt in der Organoidkultur und in der Behandlung der Patientin bzw. des Patienten in der im Folgenden näher dargelegten Studien überprüft. Sollte eine Vorhersage des Ansprechens anhand der Tumor-Organoid möglich sein, könnte im nächsten Schritt das interdisziplinäre multimodale Vorgehen personalisiert werden und in randomisiert kontrollierten Studien überprüft werden.

Ziel:

Diese Pilotstudie zielt auf die Etablierung von Organoidkulturen aus Tumormaterial einer Peritonealkarzinose bei Magen- oder kolorektalem Karzinom. An diesen sollen im Labor (in vitro) Testungen verschiedener HIPEC-Schemata (Hypertherme IntraPERitoneale Chemotherapie) in Form von Mono- und Kombinationstherapien erfolgen. Zudem werden diese Tumorganoid zur Implantation einer Peritonealkarzinose in Mäusen genutzt, um an diesen die verschiedenen HIPEC-Schemata in vivo zu testen. So soll ein vorhersagender Wert des Organoidmodells hinsichtlich der Effektivität der HIPEC-Prozedur untersucht werden. Parallel erfolgen umfassende molekulargenetische Untersuchungen an den etablierten Organoidkulturen, um molekulare Veränderungen, die mit einer Resistenz gegenüber den in der Klinik standardmäßig für eine HIPEC genutzten Chemotherapeutika assoziiert sind, zu identifizieren und potentiell wirksame zielgerichtete Substanzen zu definieren. Übergeordnetes Ziel ist es, durch eine umfassende in vitro Testung von Tumorganoiden aus Peritonealkarzinose-Läsionen in Zukunft eine Patienten-individuelle HIPEC-Behandlung zu ermöglichen.

Einschlusskriterien:

- intraoperative histologische Sicherung einer synchronen oder metachronen Peritonealkarzinose bei Magenkarzinom (inkl. AEG) oder Kolonkarzinom (inkl. Rektumkarzinom)
- intraoperativer Peritoneal Cancer Index (PCI) ≤ 15 für Magenkarzinome und ≤ 20 für Kolonkarzinome
- Möglichkeit der operativen Resektion der Peritonealkarzinose (zytoreduktive Chirurgie) in kurativer Intention mit Erreichen eines Completeness of Cytoreduction Score (CCS) von 0-1
- keine Kontraindikation gegen die Operation
- Keine Kontraindikation gegen die Durchführung einer HIPEC
- Erwartbares Überleben von mind. 6 Monaten
- ECOG ≤ 2
- Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre
- Patientin bzw. Patient ist einwilligungsfähig

- Ausschlusskriterien:**
- Vorhandensein von nicht-resektablen Fernmetastasen
 - ausgedehnte Metastasierung (z. B. multiple bilobuläre Lebermetastasen, hepatische und pulmonale Metastasen, multiple retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; Oligometastasierung ist zulässig)
 - Rezidiv der Peritonealkarzinose (z. B. Z.n. Peritonektomie im Rahmen Primärtumorresektion)
 - vorangegangene palliative Chemotherapie oder Bestrahlung des Tumors (Ausnahme: neoadjuvante und/oder adjuvante Therapien)
 - Überempfindlichkeit/Allergie gegen Komponenten der geplanten intraperitonealen Chemotherapie
 - nicht OP/HIPEC-fähige Patientinnen und Patienten (z. B. bei Herzinsuffizienz NYHA \geq III, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate vor OP, hoch-risiko kardiale Arrhythmien)
 - bösartige Zweiterkrankung, die < 5 Jahre zurückliegt (Ausnahme: Frühstadium eines lokalisierten Tumors mit in-sano Resektion, beispielsweise In Situ-Karzinom der Zervix, adäquat behandeltes Basalzellkarzinom der Haut)
 - Patientinnen und Patienten, die in einer geschlossenen Einrichtung untergebracht sind
 - Schwangere oder stillenden Patientinnen, oder Patientinnen die planen, innerhalb von 7 Monaten nach dem Ende der Behandlung schwanger zu werden.

Studientherapie: Im Rahmen des geplanten operativen Eingriffs zur Resektion des Primärtumors sowie der peritonealen Metastasen erfolgt die Entnahme der Tumorbiopsien aus den Peritonealkarzinose-Läsionen zur genetischen Analyse und Initiierung der Organoidkulturen. Während der Operation erfolgt ebenfalls eine Blutentnahme.

An den Organoiden erfolgen Analysen des Erbguts, der Steuerung der Tumorzellen und der Zellzusammensetzung mit modernsten molekulargenetischen Methoden. Mittels eines Proliferationsassays wird die Sensitivität auf eine Behandlung mit den häufigsten Chemotherapeutika bestimmt, die typischerweise bei einer Peritonealkarzinose im Rahmen einer HIPEC zur Anwendung kommen.

An der Blutprobe erfolgt einerseits der Abgleich genetischer Veränderungen zwischen Tumorgewebe und gesunden Körperzellen, daneben weitere molekulargenetische Untersuchungen u. a. auf freie Tumorzell-DNA als liquid biopsy Marker.

Diese Untersuchungen stellen Grundlagenforschung dar und werden nicht auf die Klinik und die Behandlung der Patientin oder des Patienten übertragen.

Kontakt : Studienleiter: Prof. Dr. Dr. med. Daniel Stange
Studienzentrum der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon: 0351 458-4098, Fax: 0351 458-7273, E-Mail: Studienzentrum-VTG@uniklinikum-dresden.de

MOSAIC: Multizentrische Studie mit einem Phase-I-Teil im 3+3 Design und zwei randomisierten kontrollierten open-label Phase-II-Teilen zur Beurteilung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Midostaurin (Mido) plus Gemtuzumab Ozogamicin (GO) in Kombination mit der AML-Standardinduktionschemotherapie als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit neudiagnostizierter AML mit CBF- oder FLT3-Mutation

Ziele:

Die Ziele dieser dreigeteilten Studie stellen sich wie folgt dar:

- i) Ermittlung einer sicheren Dosiskombination von GO und Mido in der Standardinduktionsbehandlung der CBF-AML und der FLT3-mutierten AML (MODULE);
 - ii) Ermittlung der Wirksamkeit des zusätzlichen Einsatzes von Mido zum Behandlungsstandard der CBF-AML im Vergleich zur Standardbehandlung alleine (MAGNOLIA);
 - iii) Ermittlung der Wirksamkeit des zusätzlichen Einsatzes von GO zum Behandlungsstandard der FLT3-mutierten AML im Vergleich zur Standardbehandlung alleine (MAGMA).
-

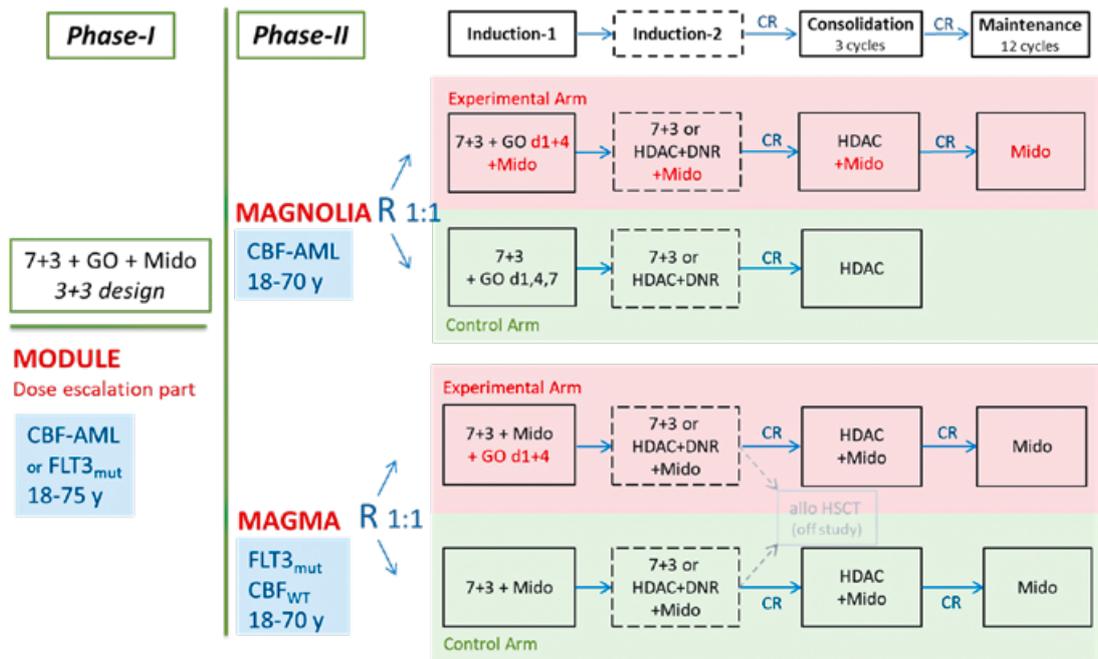
Einschlusskriterien (Auswahl):

- neudiagnostizierte AML nach WHO-Kriterien
 - molekular- und zytogenetische Konstellation
 - o für Einschluss in MAGNOLIA und MODULE: t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 oder inv(16) oder t(16;16)/CBFB-MYH11,
 - o für Einschluss in MAGMA und MODULE: FLT3-ITD oder FLT3-TKD,
 - ECOG 0-2
 - Adäquate Leber- und Nierenfunktion
 - Leukozytenzahl < 30 x 10⁹/L
-

Ausschlusskriterien (Auswahl):

- antineoplastische oder Anthrazyklintherapie außer Hydroxyharnstoff
 - ZNS-Beteiligung
 - isolierte Extramedulläre AML
 - vorangegangenes MDS mit zytotoxischer Behandlung
 - Behandlung mit FLT3-Inhibitoren
 - Aktive virale Hepatitis
 - HIV Infektion
-

Studientherapie:



Definitionen:

- 7+3 AraC 200 mg/m² iv über 7 Tage + DNR 60 mg/m² iv über 3 Tage
- 3+3 3 Dosiskohorten mit 3–6 Patientinnen bzw. Patienten
- HDAC Hochdosis-AraC an 3 Tagen
- DNR Daunorubicin 50 mg/m² an 3 Tagen
- GO 3 mg/m² (max 4,5 mg) an Tagen 1, 4 (und 7)
- Mido 100 mg tgl. Tag 8–21 in Induktion und Konsolidierung bzw. 28-Tagezyklen in Maintenance
- HSCT Stammzelltransplantation

Kontakt:

Prof. Dr. med. Christoph Röllig (Studienleiter)
 Medizinische Klinik und Poliklinik I
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
 E-Mail: mosaic@ukdd.de

OLIGOMA: Randomisierte, multinationale, multizentrische Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer lokalen Strahlentherapie von Metastasen als Ergänzung zur Standardtherapie bei Patientinnen mit oligometastasiertem Mammakarzinom

Ziel: Die OLIGOMA-Studie ist eine vor der Deutschen Krebshilfe geförderte Therapie-Optimierungsstudie für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, bei denen nur wenige sichtbare Metastasen (bis zu fünf) vorhanden sind. Patientinnen mit Metastasen erhalten normalerweise eine alleinige medikamentöse Behandlung. In der Studie soll geprüft werden, ob man bei Patientinnen mit wenigen Metastasen den Krankheitsverlauf deutlich verbessern kann, wenn man (als Ergänzung zur medikamentösen Therapie) alle sichtbaren Metastasen mit hochpräziser Bestrahlung behandelt.

Studientherapie: Die Patientinnen werden im Verhältnis von 2:1 in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert:

Arm 1 (Kontrollarm)

- keine zusätzliche lokale Therapie der Metastasen; Ausnahmen:
 - o Hirnmetastasen sind generell als Non-Target-Läsionen zu werten und immer zu behandeln
 - o Symptomatische Herde mit Indikation zur Strahlentherapie (z. B. eine frakturgefährdete Osteolyse) können lokal behandelt werden. Es muss aber mindestens eine Metastase ohne lokale Behandlung verbleiben.

Arm 2 (Prüfarm)

- lokale Bestrahlung aller zum Zeitpunkt des Einschlusses manifesten Metastasen

Hinweis: Bereits früher behandelte und in Remission befindliche Metastasen gelten als Non-Target-Läsion und sind von der Randomisierung ausgenommen (eine erneute Behandlung ist nicht erforderlich)

- Strahlentherapie (RT) möglichst bald nach Beginn der endokrinen Therapie und/oder Chemotherapie und/oder Behandlung mit anderen Substanzen ohne Unterbrechung der Systemtherapie
 - Vorzugsweise hochdosierte Strahlentherapie (z. B. Radiochirurgie, stereotaktische Radiotherapie, hypofraktionierte IGRT) mit wenigen Einzeldosen (Fraktionen). Größere Läsionen oder Läsionen mit kritischer Normalgewebsbeteiligung können mit leicht erhöhten Einzeldosen (moderater Hypofraktionierung) behandelt werden. Dies ist abhängig von Größe und Lage des Zielvolumens und obliegt der Entscheidung des Radioonkologen. Bei kritischen Organen im Zielvolumen kann eine normofraktionierte Strahlentherapie eingesetzt werden.
-

Einschlusskriterien: 1. Metastasiertes Mammakarzinom
2. bis zu 5 klinisch manifeste (neue, progrediente, persistierende) Metastasen

Hinweise:

- o Als Metastasen zählen alle im Krankheitsverlauf aufgetretenen Metastasen.
- o Lokal vorbehandelte und hierunter nicht mehr nachweisbare bzw. in Remission befindliche Metastasen (z. B. operativ entfernt oder lokal ablativ bestrahlt) werden mitgezählt, gelten aber als Non-Target-Läsionen und sind von der Randomisierung ausgeschlossen.

- o Hirnmetastasen (maximal 3) werden mitgezählt, sind jedoch ebenfalls von der Randomisierung ausgenommen und müssen generell (auch im Kontrollarm) lokal behandelt werden, mit stereotaktischer RT oder OP plus adjuvanter Radiotherapie
 - o Ein umschriebenes lokales oder regionales Rezidiv (nach abgeschlossener Primärtherapie) oder der unbehandelte Primärtumor bzw. unbehandelte LK-Metastasen bei neu diagnostizierter primär metastasierter Erkrankung können jeweils wie eine Metastase gewertet werden, d. h. auch lokoregionär rezidierte Mammakarzinome oder primär metastasierte Mammakarzinome können eingeschlossen werden, wenn zusätzliche Fernmetastasen vorliegen
 - o mindestens 1 extrazerebrale Metastase darf noch nicht lokal behandelt worden sein
3. Indikation zur palliativen medikamentösen Therapie (endokrine Therapie und/oder Chemotherapie und/oder Behandlung mit anderen Substanzen) ist nach Leitlinien gegeben
 4. ECOG Performance Status ≤ 2
 5. lokale Bestrahlung aller zum Zeitpunkt des Einschlusses manifesten Metastasen möglich
 6. Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung
 7. Patientin ≥ 18 Jahre

-
- Ausschlusskriterien:**
1. Vorausgegangene Strahlentherapie, sofern dadurch eine Behandlung im Rahmen der Studie beeinträchtigt wird
 2. Ausschließlich symptomatische Metastasen, die eine lokale Therapie aller Metastasen (z. B. Schmerzbestrahlung) erforderlich machen. Eine Bestrahlungsindikation (oder anderweitige lokale Therapie) an einzelnen Metastasen ist kein Ausschlusskriterium; es muss aber wenigstens eine messbare Metastase ohne Indikation zur sofortigen lokalen Therapie vorhanden sein
 3. Ausschließlich ZNS-Metastase(n) ohne extrazerebrale Metastasierung (in diesen Fällen ist eine sofortige lokale Therapie zwingend)
 4. mehr als drei bekannte ZNS-Metastasen (keine Indikation zur rein lokalen Therapie nur der Metastasen, primäre Ganzhirnbestrahlung indiziert)
 5. multifokale Metastasierung in einem Organ mit Unmöglichkeit, die Vorgaben für die erlaubte Normalgewebsbelastung einzuhalten
 6. ausschließlich regionale LK-Metastasierung ohne hämatogene Metastasen (in diesen Fällen ist eine lokale Therapie nach Leitlinien klar indiziert)
 7. Relevante Komorbidität, sofern daraus Einschränkungen für die weitere Therapie resultieren
 8. Geschäftsunfähigkeit bzw. fehlende Einwilligungserklärung
 9. Schwangerschaft und Stillzeit
 10. Teilnahme an anderen klinischen Studien, sobald einer der Endpunkte der OLIGOMA-Studie beeinflusst werden.

Kontakt:

Hauptprüferin am UKD: PD Dr. med. habil. Annett Linge
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
 Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
 Telefon: 0351 458-2238, Fax: 0351 458-7308
 E-Mail: str.studien@ukdd.de

Studienleiter und Sponsor:
 Prof. Dr. med. Jürgen Dunst
 Univ.-Klinikum Schleswig-Holstein
 Klinik für Strahlentherapie



Fragen zu Krebs?
Wir sind für Sie da.



0800 – 420 30 40 (kostenlos)
täglich von 8 bis 20 Uhr



krebsinformationsdienst@dkfz.de



www.krebsinformationsdienst.de

Stiftung zur Förderung der Hochschulmedizin Dresden

Ultraschallgerät unterstützt bei frühen klinischen Studien

Die Stiftung Hochschulmedizin Dresden unterstützt seit 2012 das Universitätsklinikum und die Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus Dresden in den Bereichen Krankenversorgung, Forschung und Lehre. Gefördert werden Projekte, die außerhalb der Regelversorgung liegen.

In der Onkologie konnten in den vergangenen Monaten Ernährungs- und Bewegungsprogramme für Patientinnen und Patienten und ein Ultraschallgerät für die NCT/UCC-Early Clinical Trial Unit (ECTU) aus Spendenmitteln (mit) finanziert werden. Die ECTU, unter Leitung von Prof. Martin Wermke, ist eine von wenigen Einrichtungen in Deutschland, die auf die Durchführung früher klinischer Studien spezialisiert sind. Hier werden Patientinnen und Patienten mit metastasierten Tumorerkrankungen behandelt, bei denen die Möglichkeiten der Standardbehandlung ausgeschöpft sind. Neue Therapieoptionen müssen in



Prof. Martin Wermke mit dem neuen Ultraschallgerät. © Uniklinikum Dresden/Kirsten Lassig

klinischen Studien unter strengen Auflagen überprüft werden. Das Ultraschallgerät „Sparq“ der Firma Philipps soll bei der Durchführung von Studien unterstützen, bei denen anti-tumorale Wirkstoffe unter Ultraschallkontrolle direkt in den Tumor injiziert werden. „Die Anschaffung des

Geräts war vor allem durch Spenden von Patientinnen und Patienten möglich, die bei uns behandelt wurden. Ihr expliziter Wunsch war es, dass das Geld der Weiterentwicklung der ECTU zugutekommt. Wir sind sehr dankbar für dieses Engagement“, sagt Prof. Wermke. ■

Kontaktdaten der Stiftung:

Dr. Andreas Sperl

Vorsitzender des Stiftungsvorstands
sperl@stiftung-hochschulmedizin.de

Prof. Dr. med. Lena Seifert

Stellv. Vorsitzende des Stiftungsvorstands
seifert@stiftung-hochschulmedizin.de

Prof. Dr. med. Andreas Deußen

Vorstandsmitglied
deussen@stiftung-hochschulmedizin.de

Frank Ohi

Vorstandsmitglied
ohi@stiftung-hochschulmedizin.de

Hansjörg König

Geschäftsführer
koenig@stiftung-hochschulmedizin.de

Evelyn Ziehm

Referentin
ziehm@stiftung-hochschulmedizin.de

Sarah Richter

Stiftungsassistentin
richter@stiftung-hochschulmedizin.de

www.stiftung-hochschulmedizin.de

info@stiftung-hochschulmedizin.de

Telefon: 0351 458-3715 und -2757

Fax: 0351 458-4318



Stiftung
Hochschulmedizin
Dresden

Spenden und Zustiftungen:

Bankverbindung:

Stiftung Hochschulmedizin Dresden

Ostsächsische Sparkasse Dresden,
IBAN: DE27 8505 0300 0221 0457 40
BIC: OSDDDE81XXX

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)



NATIONALES CENTRUM FÜR
TUMORERKRANKUNGEN DRESDEN
UNIVERSITÄTS KREBSCENTRUM UCC

Geschäftsführendes Direktorium: Prof. Dr. Martin Bornhäuser, Prof. Dr. Hanno Glimm,
Prof. Dr. Mechthild Krause, Prof. Dr. Jürgen Weitz

Meilensteine:

- 1.7.2003: Gründung Universitäts KrebsCentrum (UCC) als „Comprehensive Cancer Center“
- seit 2004: Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001
- seit 2007: ausgezeichnet als Onkologisches Spitzenzentrum durch die Stiftung Deutsche Krebshilfe
- seit 2010: Mitglied im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
- seit 2014: Zertifizierung als Onkologisches Zentrum nach DKG und DIN EN ISO 9001
- seit 2015: Dresden Standort des Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

Interdisziplinäre Kernambulanz: Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Haus 31c, Erdgeschoss
Montag bis Donnerstag, 08:00–16:30 Uhr · Freitag, 08:00–15:00 Uhr

Anmeldung: **0351 458-4500**

Tumorboards: zu allen Tumorentitäten und molekulare Tumorboards, Tele-Tumorboards mit regionalen und überregionalen Partnern
Eine Übersicht über die Tumorboards am NCT/UCC und die Möglichkeit zur Anmeldung über das Kontaktformular finden Sie unter:
www.nct-dresden.de/tumorboards

Krebsinformationsdienst: **0800 4203040**  DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT KREBSINFORMATIONSDIENST

Kontakt: Fetscherstraße 74 . 01307 Dresden
patientenanfrage.nct-ucc@uniklinikum-dresden.de | www.nct-dresden.de

Organzentren:



Träger des NCT/UCC Dresden:



Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DRESDEN

HZDR
HELMHOLTZ ZENTRUM
DRESDEN ROSSENDORF

Strukturförderung:



Veranstungskalender

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
DER	28.06.2023 17:00 – 20:30 Uhr	ASCO-Nachlese / Best of Chicago – Dermatologie	Kontakt: andrea.schumacher@ukdd.de Telefon: 0351 458-2497
	30.06.2023 Ab 17:00 Uhr	Lange Nacht der Wissenschaften: Das NCT/UCC präsentiert sich in Haus 136 zu verschiedenen Forschungsbereichen	Kontakt: Philippe Fanghänel philippe.fanghaenel@nct-dresden.de Telefon: 0351 458-5572 https://www.wissenschaftsnacht-dresden.de
DER	01.07.2023 08:00 – 14:00 Uhr	Dresdner Dermatologisches Gespräch 2023	Ort: MTZ Medizinisch-Theoretisches Zentrum Fiedlerstraße 42, 01307 Dresden Kontakt: andrea.schumacher@ukdd.de Telefon: 0351 458-2497
MK1	05.07.2023 17:00 – 19:30 Uhr	Hämatologische Gespräche Thema: Das diffus großzellige B-NHL	Ort: Restaurant Deli im Elements, Dresden Königsbrücker Straße 96, 01099 Dresden Kontakt: Veranstaltungszentrum für Fort- und Weiterbildung im Medizin- und Gesundheitsbereich Telefon: 0351 811 2864 www.medizinkongresse-dresden.de www.vzmg.de
NCT/UCC	05.07.2023 17:30 – 20.30 Uhr	Fortbildung Krebs im Focus Kommunikation in der Onkologie – ein neuer „alter Hut“?	Ort: Uniklinikum Dresden, Haus 19 – Diagnostisch-Internistisch-Neurologisches Zentrum Hörsaal + online Kontakt: Sekretariat NCT/UCC Telefon: 0351 458-4408, Fax: 0351 458-88 4408 krebsimfocus@ukdd.d www.nct-dresden.de
MK1	01.–03.09.2023	22. Dresdner Symposium Hämatologie und Onkologie (DSHO)	Ort: Radisson Blu Dresden Radebeul Nizzastr. 55, 01445 Radebeul Kontakt: felix.manthei@g-wt.de Telefon: 0351 25933 210 www.dsho.de
NCT/UCC	04.09.2023 15:30 – 17:00 Uhr	Offenes Patienten-Café Thema: Vorstellung der Sozialberatung	Ort: NCT-Neubau, EG, Bistro Kontakt: events@nct-dresden.de Telefon: 0351 458-5572
URO	06.09.2023 18:30 – 21:30 Uhr	132. Dresdner Urologentreffen	Ort: UKD, Konferenzzentrum Haus 19 Kontakt: fortbildung.urologie@ukdd.de Telefon 0351 458-7465 https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/uro/news
NCT/UCC	26.09.23	NCT/UCC Benefizlauf FortSCHRITT gegen Krebs	Ort: Großer Garten (Start: Palais) Kontakt: Philippe Fanghänel philippe.fanghaenel@nct-dresden.de Telefon: 0351 458-5572 www.nct-dresden.de/lauf
MK1	27.09.2023 17:00 – 19:30 Uhr	Hämatologische Gespräche Thema: AML/MDS	Ort: UKD, Haus 66, Konferenzetage Kontakt: juliana.binder@g-wt.de Telefon: 0351 25 93 32 11 www.haematologische-gespraech.de www.medizinkongresse-dresden.de

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
NCT/UCC	04.10.23 17:30 – 20:30 Uhr	Wissenschaftlicher Ernährungszirkel: Informationsveranstaltung für ÄrztInnen, ErnährungsberaterInnen und ernährungs- medizinische Assistenzberufe	Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal Kontakt: felix.manthei@g-wt.de Telefon: 0351 25933 210 https://www.ernaehrungsmedizin-campus.de
VTG	18.10.2023 18:00 – 20:30 Uhr	54. Klinischer Abend Infektion der Lunge und des Thorax	Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
NCT/ UCC & MSNZ	19.10.2023 17:00 – 18:00 Uhr	DTOS (Dresden Translational Oncology Seminar): mit Prof. Dr. Alpaslan Tasdogan Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Essen	Kontakt: Dr. Karoline Laske karoline.laske@nct-dresden.de Telefon: 0351 458-2593
VTG	19.10.2023 13:00 – 18:00 Uhr und 20.10.2023 8:30 – 14:30 Uhr	Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs Magen Chirurgie	Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
NCT/ UCC & MSNZ	01.11.2023 17:00 – 18:00 Uhr	DTOS (Dresden Translational Oncology Seminar): mit Prof. Dr. Marieta Toma Institute of Pathology, Bonn University Hospital	Kontakt: Dr. Karoline Laske karoline.laske@nct-dresden.de Telefon: 0351 458-2593
DER	02.11.23	Informationsveranstaltung für Hauttumor-Betroffene	Kontakt: andrea.schumacher@ukdd.de Telefon: 0351 458-2497
MK1	08.11.2023 8:30 – 11:00 Uhr	Post-ESMO	Ort: UKD, Haus 66, Konferenzetage Kontakt: felix.manthei@g-wt.de Telefon: 0351 25933 210 www.esmo-nachlese.de
VTG	15.11.2022 18:00 – 20:30 Uhr	55. Klinischer Abend Weichgewebssarkome	Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
VTG	16.11.23	Welt-Pankreaskrebstag	Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
URO	16. – 17.11.2023	13. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Roboterassistierte Urologie e.V. (DRUS)	Ort: Messe Dresden Kontakt: urologie@ukdd.de Telefon: 0351 4 58 24 47 www.dgru.de
MK1	22.11.2023 17:00 – 19:30 Uhr	Hämatologische Gespräche Thema: MPN/CML	Ort: Gemeinschaftspraxis Hämatologie & Onkologie, Dresden Kontakt: BAG Freiberg-Richter, Jacobasch, Illmer, Wolf Telefon: 0351-447 23 4-0 www.medizinkongresse-dresden.de www.haematologische-gespraech.de

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
URO	29.11.2023 18:30 – 21:30 Uhr	133. Dresdner Urologentreffen	Ort: UKD, Haus 40, Dekanatshörsaal Kontakt: fortbildung.urologie@ukdd.de Telefon 0351 458-7465 https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/uro/news
VTG	30.11.2023 13:00 – 18:00 Uhr und 01.12.2023 8:30 – 14:30 Uhr	Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs Exzellenzkurs Pankreaschirurgie	Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
NCT/UCC	04.12.2023 15:30 – 17:00 Uhr	Offenes Patienten-Café: NCT/UCC Patientenkonzert	Ort: NCT-Neubau, EG, Bistro Kontakt: events@nct-dresden.de Telefon: 0351 458-5572
NCT/ UCC & MSNZ	06.12.2023 17:00 – 18:00 Uhr	DTOS (Dresden Translational Oncology Seminar): mit Manuel Valiente Brain Metastasis Group, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid	Kontakt: Dr. Karoline Laske karoline.laske@nct-dresden.de Telefon: 0351 458-2593
VTG	09.12.2023 10:00 – 13:00 Uhr	11. VTG Symposium	Ort: Plenarsaal, Landesärztekammer Sachsen Schützenhöhe 16, 01099 Dresden Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
STR	wöchentlich freitags 14:00 Uhr	Wöchentliches Fortbildungsprogramm der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie	Telefon: 0351 458-2911 anmeldung-str@ukdd.de

Updates zu einzelnen Veranstaltungen finden Sie unter www.nct-dresden.de/veranstaltungen

Impressum

Herausgeber: Nationales Centrum
für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)
am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
V. i. S. d. P. Prof. Dr. M. Bornhäuser

Redaktion: Prof. Dr. M. Bornhäuser,
Prof. Dr. H. D. Saeger, C. Dietz, A. Kraft

Kontaktadresse: Nationales Centrum
für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)
am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden
Telefon 0351 458-4500 · Fax 0351 458-6340
info@nct-dresden.de
www.nct-dresden.de

Ausgabe: Juni 2023

Gestaltung: Ketchum GmbH, Dresden

Anzeigenverwaltung: Nationales Centrum
für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)

Abbildungsnachweis: Soweit nicht anders gekenn-
zeichnet, liegen die Bildrechte bei den Autoren.

**Diese Ausgabe des Magazins „Krebs im Focus“
wird gedruckt mit freundlicher Unterstützung
der Stiftung Hoschulmedizin Dresden.**



www.infonetz-krebs.de

INFONETZ KREBS

WISSEN SCHAFFT MUT

Ihre persönliche
Beratung

Mo bis Fr 8 – 17 Uhr



0800
80708877

kostenfrei



Deutsche Krebshilfe
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

DKG 
KREBSGESELLSCHAFT

Mit digitalen Lösungen die medizinische Versorgung verbessern

Michael Gey kümmert sich seit zehn Jahren am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden um die IT.

„IT HAT DIE
PATIENTEN-
VERSORGUNG
VERÄNDERT“



Warum arbeiten Sie als Informatiker am Uniklinikum?

Ich arbeite am Uniklinikum, um durch den Einsatz von Technologie die medizinische Versorgung zu verbessern und innovative Lösungen zu entwickeln, die die Forschung vorantreiben. Work-Life-Balance ist für mich ebenfalls wichtig, die Bedingungen am UKD sind hervorragend.

Was gehört speziell in der Frauen- und Kinderklinik zu Ihren Aufgaben?

Neben der Digitalisierung von Patientenakten unterstützen wir die Präzisionsmedizin. In der Frauenklinik ist das die Sonografie, mit deren Hilfe das Baby vor der Geburt untersucht wird. Modernste IT im OP-Bereich und auch Cloud-Lösungen für werdende Mütter spielen ebenfalls eine große Rolle. Weiterhin unterstützen wir durch die Analyse von großen Datenmengen die Forschung.

Wie wichtig ist die IT heute in der Krankenversorgung, Forschung und Lehre?

Durch sie hat sich die Art und Weise, wie Patientinnen und Patienten behandelt und betreut werden, grundlegend verändert und verbessert. Mit IT-Systemen können medizinische Daten effizient erfasst, gespeichert und analysiert werden. Dadurch können Behandlungen und Diagnosen genauer gestaltet werden. Ein weiterer Bereich ist die Telemedizin, bei der Patientinnen und Patienten aus der Ferne betreut und behandelt werden können.

Mit welchen neuen Projekten soll die digitale Gesundheitsversorgung weiter verbessert werden?

Ein Beispiel ist die Einführung von elektronischen Patientenakten, die es ärztlichem und pflegerischem Personal ermöglichen, auf medizinische Informationen und Daten zuzugreifen. Auch die Einführung von künstlicher Intelligenz und maschinellem Lernen in der medizinischen Diagnose und Behandlung wird immer wichtiger.

IT-Mitarbeiter*in

Möchten Sie Michael Gey und das IT-Team am Uniklinikum bei ihrer Arbeit unterstützen? Sie sorgen für einen reibungslosen Ablauf der Geschäftsprozesse und unterstützen unsere Mitarbeiter*innen aus Medizin und Pflege bei ihrer täglichen Arbeit.

Dann bewerben Sie sich als Programmierer*in, Administrator*in oder Projektmanager*in unter

www.ukdd.de/it-jobs

Unsere Nachwuchsprogramme in der IT

Das Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden bildet - in Kooperation mit dem Berufsschulzentrum für Elektrotechnik Dresden - Fachinformatiker*innen für Systemintegration aus und ist Praxispartner für den dualen Studiengang Wirtschaftsinformatik an der Berufsakademie Sachsen. Während der praktischen Einsätze erlangen unsere Auszubildenden und Studierenden umfangreiche Kenntnisse und Fähigkeiten in Bezug auf die Entwicklung, Steuerung und Wartung von Kommunikations-, Informations- und Anwendungssystemen.

Nächster Start: Herbst 2024!

Jetzt informieren und bewerben:
www.ukdd.de/ausbildung

Werden Sie Teil unseres Erfolgs!

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.

