

# KREBS IM FOCUS

Die Wissenschaftszeitschrift des NCT/UCC Dresden

Ausgabe 15 | Juni 2022

## Genetische Veranlagungen bei Akuter Myeloischer Leukämie (AML)

09 | Sichere Arzneimitteltherapie in der Onkologie

15 | Moderne Diagnostik und Strategien für das  
hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom

19 | Digitale Gesundheitsinfrastrukturen und  
Datenwissenschaften in der Onkologie

32 | Auswirkung der COVID-19-Pandemie auf  
die Versorgung von Krebskranken

47 | NCT/UCC – Forschung kompakt



## Gemeinsam neue Wege beschreiten – Spezialisierte Onkologische Rehabilitation

Die Paracelsus Klinik am 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 Aufnahmegesprächs 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, während und nach einer Tumor-, Lymphom- bzw. Leukämieerkrankung die Folgen der Krankheit zu überwinden und zugleich bestmögliche Lebensqualität zu erreichen.

#### Therapieangebote sind zum Beispiel:

- Krankengymnastik/Bewegungstherapie zur Verbesserung der Atmung, Mobilität, Konditionierung und zur muskulären Kräftigung
- 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, hochqualifiziertem Pflegedienst, Sport-, Physio- und Ergotherapeuten, Diätassistenten, Logopäden, Sozialpädagogen und hochmotivierten Mitarbeitern zur Seite.

Weitergehende Informationen erteilt:  
Frau Kathrin Ruzicka/Sekretariat Ärztliche Leiterin  
CÄ Dr. C. Junghans unter T 037437 703-423.

# Inhalt

- 2 | Editorial  
HD. Saeger
- 6 | Genetische Veranlagungen bei Akuter Myeloischer Leukämie (AML)  
F. Stölzel
- 9 | Sichere Arzneimitteltherapie in der Onkologie  
S. Heuschkel, G. Folprecht, H. Knoth
- 12 | Operative und medikamentöse Therapieoptionen beim metastasierten Nierenzellkarzinom  
R. Herout, C. Thomas
- 15 | Moderne Diagnostik und Strategien für das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom  
C. Meisel, P. Wimberger
- 19 | Digitale Gesundheitsinfrastrukturen und Datenwissenschaften in der Onkologie  
A. Zwanenburg, S. Löck
- 22 | Tumormmunologische Mechanismen in gastrointestinalen Tumoren erkennen und in neue klinische Konzepte überführen; Gespräch mit Frau Prof. Dr. med. Lena Seifert  
HD. Saeger
- 24 | Was gibt es Neues zum Management von Tumor-thrombosen bei Krebspatientinnen und -patienten? (Teil 2)  
C. Köhler, J. Beyer-Westendorf
- 28 | Immun- oder zielgerichtete Therapie bei Lungenkarzinom mit HER2-Mutation?  
F. C. Saalfeld, M. Wermke
- 30 | Zielgerichteter Abbau von CDK12/CCNK – ein neuer Angriffspunkt in der Therapie des kolorektalen Karzinoms  
M. K. Zowada, S. M. Dieter
- 32 | Auswirkung der COVID-19-Pandemie auf die Versorgung von Krebserkrankten  
J. Kirchberg, J. Weitz
- 35 | Der onkologische Notfall: Nottracheotomie und Blutstillung bei akuter Tumorblutung bei großen Kopf- Hals- Tumoren  
H. Leonhardt, M. Buckova, G. Lauer, D. Haim
- 38 | Immunmikromilieu im gesunden Darmgewebe als Risikofaktor für Darmkrebs beim Lynch-Syndrom  
A. Ahadova, L. Bohaumilitzky, M. Kloor
- 41 | Stiftung Hochschulmedizin Dresden
- 42 | Wenn die Krankenkasse anfragt: Arbeitsunfähig oder schon erwerbsgemindert?  
C. Flecks
- 44 | NCT/UCC – Forschung kompakt  
F. Buchholz
- 50 | Der andere Focus: Engagement für DresdenZero: „Klimaschutz ist Menschheitsschutz“; Gespräch mit Prof. Dr. med. Christoph Röllig  
A. Kraft
- 52 | Vorgestellt  
Dr. rer. nat. Natalie A. Dye, Prof. Dr. Mirko HH Schmidt
- 54 | Offene klinische Studien
- 59 | Auf einen Blick  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)
- 60 | Veranstaltungskalender
- 62 | Impressum





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

## Wir beraten Familien mit krebskranken Kindern

Mit dem Abschluss der stationären Krebstherapie eines Kindes ist die Bewältigung der Erkrankung in aller Regel noch lange nicht abgeschlossen. Wir bieten den betroffenen Familien die psychosoziale Nachsorge in unserer Beratungsstelle kostenfrei an. Wir beraten zu

- Erziehungsfragen
- Verhaltensbesonderheiten
- Wiedereingliederung in Schule oder KiTa
- Umgang mit Ängsten und Erschöpfung
- sich anbahnenden Konflikten in Familie, Partnerschaft und Geschwisterbeziehung
- persönlicher (Neu-)Orientierung

Wir kommen auch in Schulklassen und KiTa-Gruppen, um Mitschülern und Freunden den Umgang mit dem betroffenen Kind zu erleichtern.

Rufen Sie uns an und machen Sie mit uns einen Beratungstermin aus!

**T 0351 315839-10**



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: „Spende“

### **Kontakt:**

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

**[www.sonnenstrahl-ev.org](http://www.sonnenstrahl-ev.org)**

# Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege,

heute präsentieren wir Ihnen die 15. Ausgabe von Krebs im Focus, in der Sie feststellen werden, dass die Forschung auch in Zeiten einer Pandemie nicht nachgelassen hat. Allerdings waren an Krebs erkrankte Menschen durch Covid-19 betroffen. Einerseits scheuten viele den Gang in ärztliche Behandlung, andererseits mussten aufgrund voller Praxen und Kliniken trotz ausgefeilten Managements und extremen Einsatzes aller Mitarbeitenden Diagnostik und Behandlungen teilweise verschoben werden. Dazu finden Sie Daten und Fakten in diesem Heft.

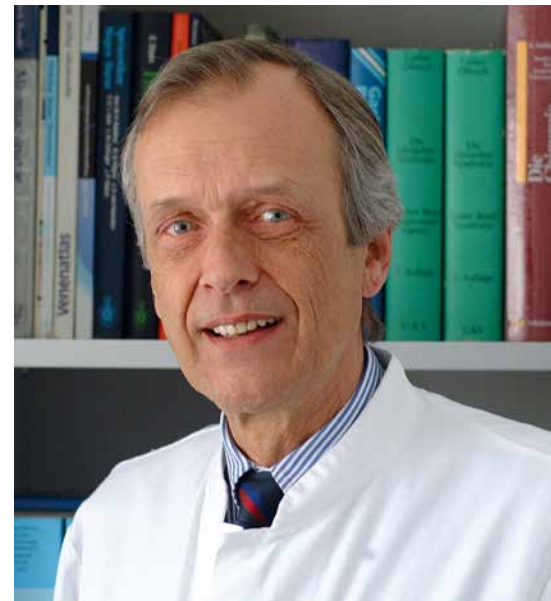
Weitere Artikel aus der Klinik setzen sich mit der aktuellen Therapie des Nierenzellkarzinoms und dem modernen Management bei hereditären Mamma- und Ovarialkarzinomen auseinander, die Apotheke des Klinikums berichtet über die gesteigerte Patientensicherheit durch Software-gesteuerte Prozesse, schließlich wird mit dem zweiten Teil des Managements von Tumorthrombosen dieses Thema abgerundet.

Beiträge aus der Forschung rücken erneut zukunftsweisende Aktivitäten und Erkenntnisse in den Fokus. Vergleichsweise häufige angeborene genetische Faktoren erhöhen das Risiko, an einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML) zu erkranken, wie in einer internationalen Studie in Leitungskooperation von Wissenschaftlern aus Newcastle (UK), New York (USA) und vom NCT/UCC Dresden erstmals gezeigt wurde. Das MEDomics-Konsortium arbeitet an der Herausforderung, Dokumente in Form von Freitexten effizient zu analysieren und in eine digitale Infrastruktur einzubringen, um die Wirksamkeit von Krebstherapien effizient zu erfassen. Berichte über neue Behandlungsansätze beim Lungenkarzinom sowie die kompakte Vorstellung weiterer Forschungsergebnisse ergänzen die derzeitigen, vielfältigen wissenschaftlichen Arbeiten am NCT/UCC Dresden. Zwei Artikel zum kolorektalen Karzinom informieren über einen neuen therapeutischen Ansatz bei Dickdarmkrebs und das Immunmikromilieu im gesunden Darmgewebe als Risikofaktor für Darmkrebs beim Lynch-Syndrom – ein Beitrag aus Heidelberg von NCT, Universitätsklinikum und DKFZ.

Zusätzlich werden das Interview mit einer wissenschaftlich und klinisch sehr erfolgreichen jungen Chirurgin, der Onkologische Notfall, Der andere Focus und die Antworten zur Frage: *Arbeitsunfähig oder schon erwerbsgemindert* des Krebsinformationsdienst sehr zur Lektüre empfohlen.

Wir danken allen Autorinnen und Autoren für ihre Beiträge sowie Ihnen für das Interesse an unserer Zeitschrift.

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



# Genetische Veranlagungen bei Akuter Myeloischer Leukämie (AML)

Friedrich Stölzel  
Medizinische Klinik und Poliklinik I Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

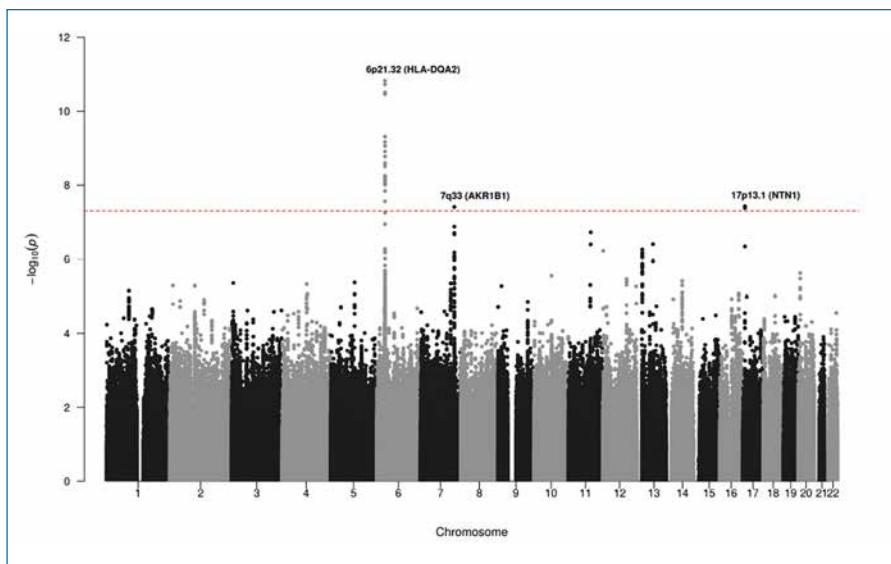


Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist die häufigste akute Leukämie bei Erwachsenen. Unbehandelt führt sie innerhalb kurzer Zeit zum Tod [1]. Bei der AML handelt es sich um eine vergleichsweise seltene Tumorerkrankung. Die Inzidenz der AML liegt in der westlichen Welt bei 3,5 für Frauen und 5,4 für Männer pro 100.000 Einwohner und Jahr über alle Altersgruppen, wobei diese Zahlen auf 19 und 34 bei den über 75-Jährigen ansteigen [2]. Die Ursachen für das Auftreten der Erkrankung sind bislang in den meisten Fällen unklar, wobei bestimmte Muster von Mutationen (recurrent mutations) und anderen chromosomalen Strukturaberrationen (bspw.

Translokationen oder Deletionen u.a.) in den AML-Zellen (sog. Blasten) im Knochenmark oder im peripheren Blut auftreten. Es ist bekannt, dass seltene hereditäre Aberrationen in Keimbahnzellen vorkommen, die bspw. bestimmte Transkriptionsfaktoren oder andere Gene betreffen, die die Differenzierung hämatopoietischer Stammzellen regulieren oder die Proliferationskapazität dieser Zellen beeinflussen [2]. Einige dieser Aberrationen sind ursächlich für angeborene Syndrome, bei denen die AML eine Komponente darstellt (bspw. Fanconi Anämie oder Li-Fraumeni Syndrom), während andere Aberrationen für familiäre AML verantwortlich sind (bspw. Keimbahnmutationen in

CEBPA, DDX41 oder RUNX1), wobei diese sehr selten auftreten und somit nur für einen Bruchteil der AML-Erkrankungen in der Bevölkerung verantwortlich sein können.

In einer groß angelegten internationalen Studie von Forschenden der Newcastle University (Newcastle upon Tyne, Great Britain), der Icahn School of Medicine at Mount Sinai (New York, USA), des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden und am Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) – unter Leitung von James M. Allan, Kenan Onel und Friedrich Stölzel –, konnte nun erstmals gezeigt werden, dass vergleichsweise häufige



**[Abb. 1]** Manhattan-Plot der genomweiten Assoziierungsstudie (GWAS) für AML-Patientinnen und -Patienten mit einem normalem Karyotyp. Auf der x-Achse sind die einzelnen 22 autosomalen Chromosomen dargestellt, während die y-Achse den negativen log10 der assoziierten p-Werte darstellt. Jeder Punkt stellt somit einen SNP dar wobei die horizontale rote Linie den Schwellenwert für eine statistische Signifikanz in einer GWAS-Analyse darstellt ( $p < 5.0 \times 10^{-8}$ ).

angeborene genetische Faktoren das Risiko für das Auftreten einer AML-Erkrankung erhöhen. Forschende von 41 verschiedenen Forschungsinstitutionen in 10 verschiedenen Ländern waren an diesem Projekt beteiligt. So wurden an Proben von insgesamt 4.018 AML-Patientinnen und -Patienten und 10.488 Kontrollen (gesunde Probandinnen und Probanden) sog. genomweite Assoziierungsstudien (Genome-Wide-Association-Studies, GWAS) durchgeführt, wobei aus diesen Proben drei verschiedene Testkohorten und eine Validierungskohorte gebildet wurde. Des Weiteren wurde eine GWAS-Subgruppenanalyse an der größten AML-Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit einem zytogenetisch normalen Karyotyp (also 46,XX oder 46,XY) durchgeführt. Im Rahmen der genomweiten

Assoziierungsstudie wurden gezielt solche Stellen in der rund drei Milliarden Nukleotide umfassenden humanen DNA-Sequenz untersucht, an denen das Genom bei mindestens einem Prozent der Bevölkerung eine Veränderung in einer einzigen Nukleotidbase aufweist – hierbei spricht man von sog. Einzelnuklid-Polymorphismen (Single-Nucleotide-Polymorphisms, SNPs). Mehr als 7 Millionen solcher SNPs wurden analysiert. Dabei wurde ein SNP als Risikolocus in allen Kohorten und über alle AML-Subtypen im Gen KMT5B auf Chromosom 11q13.2 entdeckt. Weitere genetische Risikoloci im Gen HLA-DQ auf dem Chromosom 6p21.32 wurden bei der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer AML mit einem normalem Karyotyp (s.o.) entdeckt (Abb. 1).

KMT5B als genetischer Risikolocus ist ein interessanter Kandidat für die AML, weil es für eine Lysin-Methyltransferase codiert, die auch schon in anderen Malignomen als mutiert beschrieben wurde, wobei v.a. Genamplifikationen häufig vorkommen [3-5]. Des Weiteren wurde KMT5B bereits bei der Krankheitsprogression bzw. -Transformation eines Myelodysplastischen Syndroms (MDS), einer Vorform der AML, in eine AML beschrieben [6]. Der beschriebene Risikolocus auf dem Chromosom 6p21.32 bei Patientinnen und Patienten mit einer AML mit normalem Karyotyp ist insofern nicht überraschend, da hier das genetisch sehr diverse Human-Leukozyten-Antigen (HLA) codiert wird und Risikoloci für andere Erkrankungen, wie u.a. auch hämatologische Neoplasien wie die Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) oder das Hodgkin-Lymphom (HL) beschrieben wurden[7-9].

In künftigen Untersuchungen gilt es nun zu untersuchen, welche biologischen Mechanismen ausgehend von den beschriebenen genetischen Veränderungen in Gang gesetzt werden und wie sie zur Entstehung einer AML beitragen. Auf dieser Grundlage könnten dann künftig möglicherweise neue Strategien zur Diagnostik, Prävention und Therapie der AML entwickelt werden. ■

#### PUBLIKATION

Lin, WY., Fordham, S.E., Hungate, E. et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for acute myeloid leukemia. *Nat Commun* 12, 6233 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26551-x>

## KONTAKT

Prof. Dr. med. habil. Friedrich Stölzel  
Medizinische Klinik und Poliklinik I,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,  
TU Dresden

## LITERATUR

1. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2209-21.
2. NIH NCI, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Acute Myeloid Leukemia (AML), Recent Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 2000-2019 2022 [Available from: [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=96&data\\_type=1&graph\\_type=2&compareBy=sex&chk\\_sex\\_3=3&chk\\_sex\\_2=2&hdn\\_rate\\_type=1&race=1&age\\_range=166&hdn\\_stage=101&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&advopt\\_display=2](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=96&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&hdn_rate_type=1&race=1&age_range=166&hdn_stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2)]
3. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood.* 2017;130(4):424-32.
4. Brohm A, Elsayy H, Rathert P, Kudithipudi S, Schoch T, Schuhmacher MK, et al. Somatic Cancer Mutations in the SUV420H1 Protein Lysine Methyltransferase Modulate Its Catalytic Activity. *J Mol Biol.* 2019;431(17):3068-80.
5. Feinberg AP, Koldobskiy MA, Gondor A. Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression. *Nat Rev Genet.* 2016;17(5):284-99.
6. Plass C, Pfister SM, Lindroth AM, Bogatyrova O, Claus R, Lichter P. Mutations in regulators of the epigenome and their connections to global chromatin patterns in cancer. *Nat Rev Genet.* 2013;14(11):765-80.
7. Mian SA, Rouault-Pierre K, Smith AE, Seidl T, Pizzitola I, Kizilors A, et al. SF3B1 mutant MDS-initiating cells may arise from the haematopoietic stem cell compartment. *Nat Commun.* 2015;6:10004.
8. Di Bernardo MC, Broderick P, Harris S, Dyer MJ, Matutes E, Dearden C, et al. Risk of developing chronic lymphocytic leukemia is influenced by HLA-A class I variation. *Leukemia.* 2013;27(1):255-8.
9. Slager SL, Skibola CF, Di Bernardo MC, Conde L, Broderick P, McDonnell SK, et al. Common variation at 6p21.31 (BAK1) influences the risk of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2012;120(4):843-6.
10. Sud A, Thomsen H, Law PJ, Forsti A, Filho M, Holroyd A, et al. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma identifies key regulators of disease susceptibility. *Nat Commun.* 2017;8(1):1892.



# Sichere Arzneimitteltherapie in der Onkologie

Sandra Heuschkel<sup>1</sup>, Gunnar Folprecht<sup>2</sup>, Holger Knoth<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik-Apotheke, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

<sup>2</sup> Universitätskrebszentrum/Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden



In der onkologischen Behandlung werden Medikamente eingesetzt, die – im Vergleich zur Therapie anderer Erkrankungen – stärkere Nebenwirkungen hervorrufen können und bei denen für einen guten Behandlungserfolg auch eine ausreichend hohe Dosierung erforderlich ist. Die Chemotherapie-Dosierungen sind in den Plänen daher für die individuellen Patientinnen und Patienten angepasst und nach Größe, Gewicht, teilweise Laborwerten berechnet. Die Chemotherapie-Pläne enthalten außer diesen personalisierten Dosierungen der einzelnen Medikamente auch Mittel z. B. gegen Übelkeit, allergische Reaktionen oder Blasenschäden und können daher schnell komplex werden.

Um die Behandlung mit Arzneimitteln bei onkologischen Erkrankungen sicherer zu gestalten, wurde am Universitätsklinikum Dresden der gesamte Prozess – von der Erstellung verifizierter Protokolle, über die individuelle Bestellung für einzelne Patientinnen und Patienten, die Herstellung, Verabreichung und die Abrechnung neu gestaltet und in einer Software abgebildet.

Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für die Patientin oder den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern [1].

**[Abb. 1]** Mithilfe eines mobilen Endgeräts scannt die Pflegekraft den Barcode des zu verabreichenden Krebsmedikaments. © Uniklinik Dresden/Marc Eisele

Diesem Prinzip kommt bei der medikamentösen Behandlung maligner Erkrankungen eine große Bedeutung zu und so stand AMTS im Mittelpunkt der grundlegenden Überarbeitung, Digitalisierung und klinikweiten Harmonisierung des onkologischen Medikationsprozesses am Dresdner Universitätsklinikum. In einer interdisziplinären Projektgruppe, bestehend aus Teilnehmenden der Ärzteschaft, der Klinikapotheke und des Geschäftsbereichs IT, dem Codierbereich sowie der

Pflege, haben wir über einen Zeitraum von rund 3 Jahren intensiv an der Etablierung eines neuen Standards in den Bereichen Erwachsenenmedizin und Pädiatrie gearbeitet. Dessen Grundlage war die Investition in das Softwaresystem BD Cato™, welches die Arbeitsschritte aller am Medikationsprozess beteiligten Berufsgruppen vereint. Nachfolgend soll ein Überblick über die AMTS-Maßnahmen gegeben werden, die im Rahmen der Prozessüberarbeitung etabliert wurden.

Bis dato war die Verordnungs- und Bestellpraxis für Tumortherapien am Klinikum uneinheitlich, teilweise papierbasiert, kommunikationsintensiv und fehleranfällig. Supportivtherapie, wie Hydratation und Antiemese, sowie Vorgaben zur Verabreichung von Medikamenten (z.B. Konzentrationen und Infusionsraten) waren nicht standardisiert. Nicht zuletzt mussten Angaben zur Patientin oder zum Patienten und angeforderter Therapie in der Apotheke manuell in ein eigenes Programm zur Dokumentation der Herstellung übertragen werden.

Mit der Implementierung der Software BD Cato™ hat sich dies grundlegend geändert. Von der ärztlichen Anforderung, der Übermittlung in die Apotheke, der Herstellung der individuellen Zubereitungen bis hin zur Verabreichung sind alle Prozesse innerhalb eines Systems digital abgebildet. Der aktuelle Therapieplan der Erkrankten wird jeweils detailliert dargestellt, ebenso kann der gesamte Therapieverlauf nachverfolgt werden.

Bei der Verordnung greifen Ärztinnen und Ärzte auf eine umfangreiche Bibliothek an verifizierten Therapieprotokollen

zurück. Dabei wird über Nutzerrechte auf die fachspezifischen Protokolle verwiesen.

Im klinischen Alltag erhöht ein sogenanntes Clinical Decision Support System (CDSS) die Verordnungssicherheit. Körpergröße und Gewicht der Patientinnen und Patienten, die der individuellen Dosisberechnung dienen und als einzige Parameter manuell im System zu ergänzen sind, werden einer Plausibilitätsprüfung unterzogen. Das CDSS beinhaltet weiterhin die automatische Dosisberechnung und das Auftreten von Warnmeldungen bei Überschreiten hinterlegter Dosisbeschränkungen oder vordefinierter Grenzen für therapierelevante Laborparameter. Letzteres wird durch eine Schnittstelle zum lokalen Laborprogramm ermöglicht. Individuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Toxizitäten, können direkt auf alle noch geplanten Therapiezyklen angewendet werden. Alternativ wird die Ärztin oder der Arzt bei der Verordnung eines neuen Zyklus auf vorangegangene Modifikationen hingewiesen.

Per Mausklick wird die Therapie in der Apotheke angefordert, wo aktuell ca. 45.000 individuelle Zubereitungen pro Jahr angefertigt werden. Vor der tatsächlichen Herstellung im GMP-Bereich der Apotheke erfolgt eine pharmazeutische Plausibilitätsprüfung. Jeder Schritt der Herstellung einschließlich der finalen Freigabe der applikationsfertigen Zubereitung wird in BD Cato™ dokumentiert.

Jedes Medikament innerhalb eines Therapieprotokolls, hergestellt oder dem

Stationsvorrat entnommen, wird mit einem individuellen QR-Code versehen (Abb. 1). Darüber wird bei der Verabreichung an die Erkrankten ein geschlossener Medikationsprozess (closed loop medication management) realisiert. Mit Hilfe mobiler Endgeräte und einer App (BD Cato™ ReadyMed) kann patientenah der Therapieplan aufgerufen werden. Über eine Scanfunktion werden Details zum Medikament ausgelesen und, über einen Barcode auf dem Patientenarmband, die Identität der behandelten Person erfasst. Die Informationen werden mit der Verordnung abgeglichen und u.a. auf die korrekte Zuordnung und Applikationsreihenfolge geprüft. Erst nach erfolgreichem Check erfolgt die Verabreichung.

Der aktuelle Bearbeitungsstand jedes verordneten Medikamentes – ärztlich verordnet, hergestellt oder bereits verabreicht – wird in Echtzeit und für alle Anwendenden sichtbar dargestellt und reduziert die Zahl telefonischer Nachfragen. Jeder Schritt ist auch im Nachhinein lückenlos nachvollziehbar.

Um die Software vollumfänglich nutzen und klinikweit in den Arbeitsalltag aller beteiligten Berufsgruppen integrieren zu können, war viel Vorarbeit zu leisten. Diese betraf vor allem die Einrichtung der Programm-Schnittstellen, Konfiguration der Software, die Neustrukturierung abteilungsintrinner und -übergreifender Prozessabläufe sowie die Standardisierung der medizinischen und pharmazeutischen Inhalte. In enger Zusammenarbeit zwischen Fachärztinnen und -ärzten sowie spezialisierten Apothekerinnen und Apothekern erfolgte die Überarbeitung

der Therapieprotokolle für das gesamte Spektrum der am Dresdner Universitätsklinikum angebotenen medikamentösen Tumorbehandlungen. Unter anderem wurden Begleittherapien den aktuellen Leitlinienempfehlungen angepasst, Herstellungs- und Verabreichungsstandards klinikumsweit harmonisiert sowie die Protokolle insgesamt in ein gemeinsames Format in die BD Cato™-Protokollbibliothek eingepflegt. Aktuell beinhaltet das Portfolio ungefähr 700 Therapieprotokolle für die klinische Routine und weitere 300 für die Behandlung innerhalb klinischer Studien. Es wird regelmäßig aktualisiert und dem Stand der Wissenschaften angepasst.

Nicht nur die klinische Seite wird mit der neuen Software unterstützt. Entsprechende Schnittstellen erlauben

die Übermittlung abrechnungsrelevanter Kennzahlen an das Krankenhausinformationssystem sowie die Bestandsbuchung von Arzneimitteln und Verbrauchsmaterialien im Warenwirtschaftsprogramm. Inzwischen sind mehr als 1.000 Nutzende unterschiedlichster Berufsgruppen in der Anwendung des Systems geschult.

Mit der umfassenden Implementierung von BD Cato ist ein bedeutender Beitrag zur Therapiesicherheit in der medikamentösen Behandlung von Tumorpatientinnen und -patienten gelungen. Abteilungsübergreifend wurden die zu Grunde liegenden Prozesse neu strukturiert, standardisiert sowie effizienter und transparenter gestaltet. Nicht zuletzt wurde die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ärzteschaft, Klinikapotheke und Pflege gestärkt. ■

## LITERATUR

[1] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, <https://www.akdae.de/AMTS/>

## KONTAKT

Sandra Heuschkel  
Klinikapotheke  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
[sandra.heuschkel@ukdd.de](mailto:sandra.heuschkel@ukdd.de)



# Operative und medikamentöse Therapieoptionen beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Roman Herout, Christian Thomas

Klinik und Poliklinik für Urologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Das Nierenzellkarzinom (NZK) ist als häufigster maligner Tumor der Niere für ca. 90 % aller Krebserkrankungen der Niere verantwortlich [1]. Im Jahr 2017 traten in Deutschland 14.029 Neuerkrankungen auf, Männer sind vom NZK ungefähr doppelt so häufig betroffen wie Frauen und das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 72 und für Männer bei 68 Jahren [1]. Histologisch unterscheidet man beim NZK zwischen dem klarzelligen NZK (ca. 75 % der Fälle), dem papillären NZK Typ 1 oder Typ 2 (ca. 15 %) und dem chromophoben NZK (ca. 5 %); andere histologische Subtypen sind selten [2].

Rund ein Drittel aller Patientinnen und Patienten hat zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines NZK bereits Metastasen und von denjenigen Betroffenen, die aufgrund eines lokalisierten NZK einer operativen Therapie in kurativer Intention unterzogen werden, erleiden rund ein Viertel im weiteren Verlauf ein systemisches Rezidiv [3–5].

## Operative Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Metastasen können zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorliegen (synchrone Metastasierung) oder im weiteren Verlauf manifest werden (metachrone Metastasierung). Diese können beim NZK prinzipiell in jedem Organ auftreten, allerdings sind Metastasen am häufigsten in Lunge, Lymphknoten, Leber, Knochen und Gehirn zu finden [6].

Die Entfernung des Primärtumors bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NZK wird als zytoreduktive Tumornephrektomie bezeichnet. Diese wurde früher regelhaft bei Erkrankten in

gutem Allgemeinzustand durchgeführt, allerdings haben Daten aus rezenten Studien (Carmena- und Surtime-Studie) gezeigt, dass sich ein möglicher Vorteil sehr wahrscheinlich auf Patientinnen und Patienten mit guter Prognose beschränkt [7,8]. Somit scheint die Patientenselektion für einen solchen operativen Eingriff von herausragender Bedeutung zu sein.

In Abhängigkeit der Lokalisation und der Anzahl der Metastasen, des Risikoscores sowie des Alters und der Komorbidität kann eine operative Therapie der Metastasen indiziert sein. Im kurativen Ansatz ist die vollständige Resektabilität aller Metastasen die Voraussetzung. Allerdings kann eine operative Therapie im Einzelfall auch zur palliativen Symptomkontrolle durchgeführt werden, vor allem bei intraspinalen Metastasen mit drohender Querschnittslähmung. Auch bei Vorliegen eines isolierten Lokalrezidivs nach erfolgter Tumornephrektomie aufgrund eines NZK, ist die operative Resektion mit einer langfristigen Tumorkontrolle und hohen Langzeitüberlebensraten vergesellschaftet [9]. Unabhängig von Zeitpunkt und Lokalisation der Metastasierung wird eine

interdisziplinäre Besprechung dieser Patientinnen und Patienten in einem Tumorboard empfohlen [10]. Eine induktive Systemtherapie zur Tumolvolumenreduktion spielt aktuell im klinischen Alltag keine Rolle und ist Gegenstand laufender Studien.

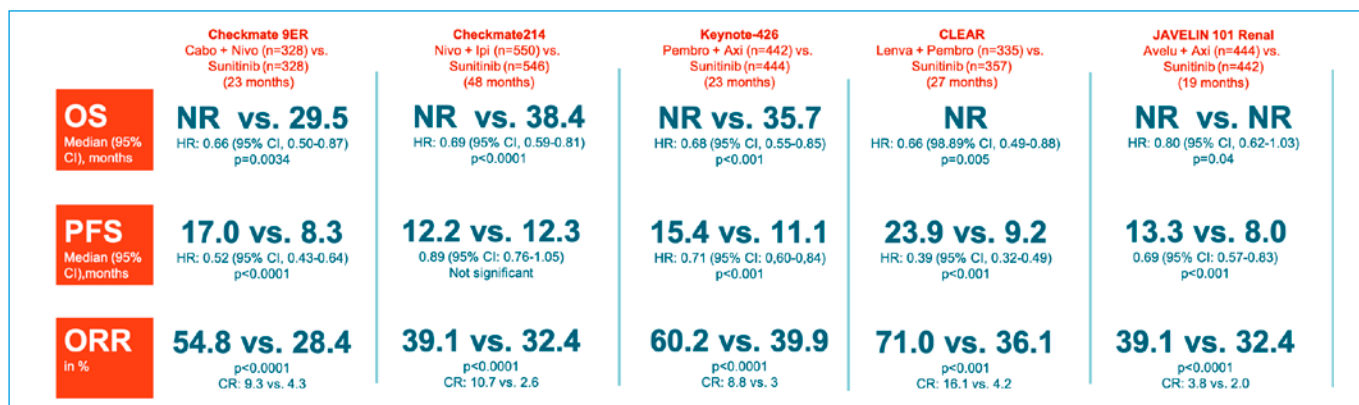
## Systemische Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Vor Beginn einer systemischen Therapie wird empfohlen, die Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mNZK) anhand ihres individuellen Risikos in Gruppen einzuteilen, um ihre Prognose abschätzen zu können. Ein in der Praxis häufig angewandter Risikoscore ist der IMDC-Score (International Metastatic RCC Database Consortium) (Abb. 1). Mithilfe dieses Scoring-Systems werden die Patientinnen und Patienten anhand definierter Kriterien (siehe Tabelle 1) in eine gute (0 Faktoren), eine intermediäre (1-2 Faktoren) und eine schlechte Prognosegruppe ( $\geq 3$  Faktoren) eingeteilt.

Die konventionelle zytotoxische Chemotherapie hat keinen Stellenwert in der Therapie des mNZK, da dieses Karzinom

- Hämoglobin niedriger als Normwert
- korrigiertes Serumkalzium höher als Normwert
- Karnofsky Performance Status < 80 %
- Neutrophilen-Anzahl höher als Normwert
- Thrombozyten höher als Normwert
- Zeitraum von der Diagnose Nierenzellkarzinom bis Beginn systemische Therapie ( $\leq 12$  Monate)

[Abb. 1] Risikofaktoren des IMDC-Risikoscores



[Abb. 2] Onkologisches Ansprechen der Erstlinien-Kombinationstherapien bei mNZZ

OS = Overall Survival, PFS = Progression-free Survival, ORR = Objective Response Rate, CR = Complete Remission, HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

gegenüber diesen Substanzen nicht sensibel ist. Die Therapielandschaft des mNZZ hat sich jedoch in den letzten 16 Jahren dramatisch gewandelt. Bis 2005 war die Gabe einer „unspezifischen Immuntherapie“, nämlich Interferon-Alfa oder Interleukin-2, der Goldstandard der systemischen Therapie des mNZZ. Allerdings zeigten sich unter dieser Therapie niedrige Ansprechraten bei hoher Toxizität. Mit der Zulassung der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Sorafenib und Sunitinib wurden erstmals deutlich höhere Ansprechraten sowie ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) bei vergleichsweise niedrigerer Toxizität nachgewiesen [11, 12]. In weiterer Folge wurden zahlreiche weitere antineoplastische Substanzen aus verschiedenen Wirkstoffgruppen zur Therapie des mNZZ zugelassen (Temsirolumus, Everolimus, Bevacizumab, Pazopanib, Axitinib, Nivolumab, Cabozantinib, Lenvatinib+Everolimus und Nivolumab+Ipilimumab). Anfangs noch als Monotherapien eingesetzt, zeigte sich im Verlauf ein Vorteil von gewissen Kombinationen; zuletzt wurde intensiv die Kombination der Immuntherapie (Checkpoint-Inhibitoren) mit TKI erforscht.

Durch die Vielzahl der therapeutischen Substanzen gibt es die Möglichkeit, neben der Leitlinienempfehlung gemäß Risikofactor, auch das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen, das Alter und die Komorbidität der Betroffenen in die Entscheidungsfindung mit einwirken zu lassen.

### Erstlinientherapie

Die aktuelle S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom empfiehlt in der Erstlinie die Kombination eines Checkpoint-Inhibitors (CPI) mit einem TKI, nämlich Pembrolizumab plus Axitinib bzw. Avelumab plus Axitinib für alle Patientinnen und Patienten, unabhängig von der Risikogruppe [10]. Seit Kurzem sind auch die Kombinationstherapien Nivolumab plus Cabozantinib sowie Pembrolizumab plus Lenvatinib verfügbar. In der CheckMate 9ER Studie zeigte die Kombinationstherapie von Nivolumab (CPI) plus Cabozantinib (TKI) gegenüber Sunitinib ein deutlich verbessertes PFS (16,6 Monate vs. 8,3 Monate; HR 0,51) sowie eine deutlich höhere Ansprechraten (55,7 % vs. 27,1 %). In der CLEAR-Studie zeigte die Kombination von Lenvatinib plus Pembrolizumab ein verlängertes PFS im Vergleich zu Lenvatinib

plus Everolimus und Sunitinib in den Vergleichsarmen (23,9 vs. 14,7 vs. 9,2 Monate) sowie ein verlängertes Gesamtüberleben (HR 0,66) gegenüber dem damaligen Goldstandard in der Erstlinie Sunitinib [14]. Bei Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risiko kann alternativ auch die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab eingesetzt werden. Sollte ein CPI in der Erstlinie nicht angewendet werden können, so wird eine TKI-Monotherapie empfohlen. (Abb. 2)

### Zweitlinientherapie

In der Zweitlinie empfiehlt sich in der Regel ein Wechsel der Substanzklasse. Sollte in der Erstlinie ein TKI eingesetzt worden sein, so wäre die Gabe eines CPI eine sinnvolle Option in der Zweitlinie. Durch den vermehrten Einsatz von Kombinationen mehrerer Substanzklassen in der Erstlinie wird diese Entscheidung allerdings in Zukunft zunehmend komplexer werden. Zum aktuellen Zeitpunkt wären die Gabe von Cabozantinib bzw. Lenvatinib plus Everolimus in der Zweitlinie bei Patientinnen und Patienten, die zuvor die Kombination aus Immuntherapie plus TKI erhalten haben, eine Möglichkeit.

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in dieser palliativen Situation sollte im Vordergrund stehen und daher in jedem Fall die Toxizität der Substanzen in der Erstlinie berücksichtigt werden.

### Ausblick

Mit Belzutifan (MK-6482), ein hypoxia-inducible factor-2 alpha (HIF-2 $\alpha$ ) Inhibitor, befindet sich außerdem aktuell eine Substanz aus einer neuen Gruppe von Molekülen in der Testung.

Die stetig zunehmende Anzahl an Substanzen führt erfreulicherweise zu einer fortwährenden Bereicherung der Therapielandschaft. Hierdurch wird es möglich, für Patientinnen und Patienten mit mNZK, unter Berücksichtigung der individuellen Situation und der Lebensqualität, ein maßgeschneidertes Therapiekonzept anzubieten.

Galt früher das Nierenzellkarzinom als nicht sensitiv für Bestrahlung, so zeigen aktuelle Studien, daß im metastasierten Stadium mit moderner Strahlentherapie in selektionierten Fällen eine Schmerzreduktion und ggf. auch lokale Tumorkontrolle erreicht werden kann (15). Wenn möglich, sollte jedoch das operative Vorgehen bevorzugt werden. ■

### KONTAKT

Dr. med. Roman Herout  
Klinik und Poliklinik für Urologie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
roman.herout@ukdd.d

### LITERATUR

- [1] Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten - C64 Nierenkrebs 2016/2017. Abgerufen am 24.08.2021. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c64\\_niere.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c64_niere.pdf?__blob=publicationFile)
- [2] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70:93–105.
- [3] Dabestani S, Thorstenson A, Lindblad P, Harmenberg U, Ljungberg B, Lundstam S. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. *World J Urol* 2016;34:1081–6.
- [4] Dabestani S. Follow-up after curative treatment of localised renal cell carcinoma. *World J Urol* 2018;36:1953–9.
- [5] Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:354–66.
- [6] McKay RR, Kroeger N, Xie W, Lee J-L, Knox JJ, Bjarnason GA, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol* 2014;65:577–84.
- [7] Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:417–27.
- [8] Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:164–70.
- [9] Herout R, Graff J, Borkowetz A, Zastrow S, Leike S, Koch R, et al. Surgical resection of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy: Oncological outcome and predictors of survival. *Urol Oncol Semin Orig Invest* 2018;36:11.e1-11.e6.
- [10] S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom - Konsultationsfassung der Version 3 2020. Abgerufen am 24.08.2021. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_3/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_3.01.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_3/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_3.01.pdf)
- [11] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sunitinib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
- [12] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
- [13] Choueiri TK, Powles T, Buratto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021.
- [14] Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1289–300.
- [15] Hoerner-Rieber J, Duma M, Blanck O, Hildebrandt G, Wittig A, Lohaus F, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for pulmonary metastases from renal cell carcinoma—a multicenter analysis of the German working group "Stereotactic Radiotherapy" *J Thorac Dis*. 2017 Nov;9(11):4512-4522.



# Moderne Diagnostik und Strategien für das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom

Cornelia Meisel<sup>1</sup>, Pauline Wimberger<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

<sup>2</sup> Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Dresden

<sup>3</sup> Deutsches Krebskonsortium (DKTK), Dresden und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau. In Deutschland sind ca. 70.000 Frauen jedes Jahr neu betroffen. Nicht selten zeigt sich eine familiäre Häufung. Mit einer Frequenz von 1:200 tritt das Mammakarzinom in Form eines erblichen Tumorsyndroms auf, welches durch einen monogenen Erbgang bedingt ist. Frauen mit einer pathogenen Genveränderung haben ein hohes Risiko sowohl für ein Mammakarzinom als auch für ein Ovarialkarzinom, dem gynäkologischen Tumor mit der höchsten Mortalitätsrate. Neben den hochpenetranten Genveränderungen im BRCA1/BRCA2 Gen, sind weitere moderat penetrante Genveränderungen im Zuge der schnellen und modernen Gendiagnostik identifiziert worden. Je nach Genveränderung kann das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, zwischen 20 % und 70 % liegen. Das Risiko für ein Ovarialkarzinom liegt zwischen 1 % und ca. 40 %. Nur durch eine interdisziplinäre Beratung und Betreuung können Ratsuchende, die an einem Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom erkrankt sind, als auch gesunde Ratsuchende über ihr persönliches Risiko und verschiedene präventive und/oder therapeutische Strategien informiert werden. Derzeit gibt es deutschlandweit 23 Zentren für hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom. Neu ist, dass sich Zentren, die die nötigen Qualitäts- und Eignungsanforderungen erfüllen, als FBREK – Familiäres Brust- und Eierstockkrebs-Zentrum – zertifizieren lassen können. Im Mai 2021 hat sich das Zentrum Dresden erfolgreich als eines der ersten Zentren in Deutsch-

land zertifizieren lassen. Seit vielen Jahren stehen wir Ratsuchenden mit einem erhöhten Risiko für das erblich bedingte Mamma- und Ovarialkarzinom zur Seite. Durch eine gut strukturierte und enge interdisziplinäre Zusammenarbeit kann den Ratsuchenden eine umfassende, den neuesten klinischen Erkenntnissen entsprechende Beratung und Betreuung angeboten werden. Sie erhalten Zugang zur klinischen Versorgungsforschung und aktuellen, auf die Zielgruppen zugeschnittenen, deutschlandweiten Studien.

## Molekulargenetische Diagnostik:

Vor jeder molekulargenetischen Untersuchung steht die interdisziplinäre humangenetische und gynäkologische Beratung. Es wird erarbeitet, ob eine genetische Testung infrage kommt, gewünscht ist und mit welchen Konsequenzen sie für die Ratsuchende und ihre Familie verbunden ist. Wir bedienen uns dabei einheitlicher Checklisten und können je nach Familienanamnese eine Mutationswahrscheinlichkeit abschätzen. Das Institut für klinische Genetik führt mittels Next Generation Sequencing unter akkreditierten Bedingungen die molekulargenetische Diagnostik durch. Im Rahmen des Konsortiums hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom werden 12 Core Gene abgefragt. Da BRCA1/2-Mutationen „nur“ 30 % der hereditären Tumore darstellen, ist die Identifizierung weiterer Risikogene für die klinische Forschung wichtig. Das Konsortium hat in das Genpanel TruRisk insgesamt 34 mit Brust- und Eierstockkrebs assoziierte Gene aufgenommen. Das Genpanel enthält unter anderem

die folgenden Gene: BRCA1; BRCA2; CHEK2; PALB2; RAD51C; RAD51D; ATM; BRIP1; BARD1; CDH1; PTEN; TP53. Im Rahmen dieser Diagnostik werden genetische Varianten gefunden, denen möglicherweise keine pathogene Bedeutung zukommt. Eine exakte Kategorisierung der identifizierten Genveränderung in 5 Klassen entsprechend der fünfstufigen IARC Empfehlungen (International Agency for Research on Cancer) [8] ist für die Ratsuchenden essentiell und mit Konsequenzen verbunden. Expertise und Qualität haben deshalb eine hohe Priorität. Problematisch bezüglich deren Wertigkeit sind Genveränderungen der Klasse 3 (UCV=Varianten unklarer Signifikanz), denen eine Pathogenität von 5–95 % zugeordnet werden. Die gut evaluierten BRCA1/BRCA2 Mutationen weisen weniger als 5 % UCV-Anteil auf. Die moderat penetranten und verhältnismäßig neu festgestellten Mutationen haben einen UCV Anteil von ca. 20–30%. Gefundene UCV's werden dem Expertengremium des Konsortiums für die Variantenklassifizierung zur Verfügung gestellt und mittels Recallsystem dem FBREK-Zentrum und der Ratsuchenden die veränderten klinischen und therapeutischen Konsequenzen mitgeteilt.

## Klinische Konsequenzen:

Nach Identifikation einer krankheitsverursachenden Genveränderung bei einer Erkrankten, kann sich auch jedes blutsverwandte, gesunde Familienmitglied nach einer humangenetischen und klinischen, wenn gewünscht auch psychosomatischen, umfassenden Beratung auf

diese Genveränderung testen lassen. Die bekannten Gene folgen einem autosomal dominanten Erbgang und können daher bei 50 % der Nachkommen nachweisbar sein. Sollte bei erfüllten Einschlusskriterien keine Genveränderung nachweisbar sein, kann nicht mit letzter Sicherheit eine Disposition für eine Karzinomerkrankung ausgeschlossen werden. In diesem Fall kann das Lebenszeitrisiko für eine Mammakarzinomerkrankung in einem standardisierten Risikoberechnungsverfahren kalkuliert werden. Diese Berechnung (CanRisk Web Tool incor-

porates the new version of BOADICEA v6, the Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) basiert auf statistischen Modellen, welche die Wahrscheinlichkeit für eine gesunde Frau mit spezifischen Risikofaktoren angibt, innerhalb der nächsten 10 Jahre zu erkranken. Bei Überschreitung eines Grenzwertes von 5 % kann die intensive Früherkennung angeboten werden.

Prinzipiell stehen einer Ratsuchenden mit einer pathogenen Genveränderung

zwei präventive Maßnahmen zur Verfügung. Erstens das Intensivierte Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm – IFNP – mit regelmäßigen engmaschigen MRT-, Mammografie- und Mammasonografieuntersuchungen der Brust und zweitens risikoreduzierende Operationen durch Entfernung der Brustdrüsen beidseits. Frauen mit einer pathogenen Genveränderung oder einem hohen Risiko zu erkranken, steht das risikoadaptierte Früherkennungsprogramm einschließlich der MRT bereits ab dem 25./30. Lebensjahr zur Verfügung.

Risikogruppe	Risikogruppe 1	Risikogruppe 2	Risikogruppe 3
	Frauen mit einem nachgewiesenen pathogenen Mutation in einem der bekannten hochpenetranten Brustkrebsrisikogene (z. B. BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2)	Frauen mit einem nachgewiesenen pathogenen Mutation in einem moderaten Brustkrebsrisikogen (z. B. ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, PTEN, RAD51C, RAD51D)	Frauen mit familiärer Hochrisikokonstellation aber ohne nachgewiesene pathogene Mutation in einem der bekannten Brustkrebsrisikogene in der Familie
<b>Aufnahme in die intensiviert Früherkennung mit MRT (Lebensalter in Jahren)</b>	20 <sup>a</sup> (TP53) 25 <sup>b</sup> (BRCA1, BRCA2) 30 <sup>b</sup> (PALB2)	30 <sup>b</sup>	Ab einem 10-Jahres-Erkrankungsrisiko von mindestens 5 % nach BOADICEA V5 <sup>c</sup>
<b>Entlassung aus der intensivierten Früherkennung mit MRT (Lebensalter in Jahren)</b>	70 <sup>d</sup>	70 <sup>d</sup>	50
<b>MRT</b>	Jährlich	Jährlich	Jährlich
<b>Sonographie</b>	Alle 6 Monate	Jährlich	Jährlich
<b>Mammographie</b>	Individuelle Indikationsstellung, in der Regel erst ab dem 40. Lebensjahr und nur alle 1 bis 2 Jahre		

BOADICEA Brust- und Ovarialanalyse der Krankheitsinzidenz und Trägerschätzungsalgorithmus

<sup>a</sup> Gegebenenfalls früher, wenn wiederholter bereits vor dem 20. Lebensjahr ein Brustkrebs erkrankt sind

<sup>b</sup> oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, wenn früher

<sup>c</sup> frühestens mit 30 Jahren oder 5 Jahren vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, wenn früher

<sup>d</sup> bei sehr guter mammographischer Beurteilbarkeit (Brustdichte Kategorie A) ist eine Zulassung auch bereits vor dem vollendeten 70. Lebensjahr möglich

**[Tab. 1]** Empfehlungen des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) zur intensivierten Brustkrebsfrüherkennung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bei Hochrisikopatientinnen. Modifiziert nach Bick et al. 2021. [1]

Das hereditäre Mammakarzinom zeigt häufiger eher vermeintlich benigne Kriterien (rund; glatt begrenzt) und ähnelt nicht selten einer Zyste oder einem Fibroadenom. Insbesondere BRCA1-assoziierten Karzinomen fehlt häufig der Mikrokalk.

Tumorbiologisch sind die Tumoren zu 70 % geringgradig differenziert und auch triple negativ. Der Fokus muss bei unserem Risikokollektiv auf den kleinen Herdbefunden liegen.

Hereditär bedingte Mammakarzinome treten im früheren Lebensalter auf als bei spontanen Tumoren.

Der Beginn, die Sequenz und Intervalle der Untersuchungen sind der jeweiligen Risikosituation angepasst. Die Einteilung erfolgt in verschiedene Risikoklassen, d.h. Trägerinnen einer BRCA1/2, TP53 und PALB2 Mutation, Trägerinnen mit moderaten Risikogenen und Frauen mit unauffälligem Genbefund aber statistisch erhöhtem Risiko (Tab.1).

Die meist hohe Brustdrüsendichte macht die Mammografie in diesem Kollektiv zu einem gering sensitiven Verfahren. Studien konnten zeigen, dass die MRT mehr hereditäre Mammakarzinome und diese in früheren Stadien detektieren kann. Sie ist für das invasive Karzinom hoch sensitiv. Mehr als 90 % der im IFNP – Intensiviertes Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm – entdeckten Karzinome sind in der MRT nachweisbar, und mehr als 30 % der Karzinome werden primär nur im MRT erkannt (Bick et al. 2021). Aber das junge dichte Brustdrüsengewebe ist starken hormonellen Schwankungen ausgesetzt. Die unter Umständen verstärkte Kontrastmittelanreicherung erhöht die Rate falsch positiver Befunde und damit die Notwendigkeit einer weiteren Abklärung. Die Mammasonografie hat in diesem Setting ihren hohen Stellenwert bei der Erkennung sogenannter Intervallkarzinome, insbesondere bei Trägerinnen hochpenetranter pathogener Genveränderungen BRCA1/BRCA2. Sie erhöht im Sinne einer Second-look-Sonografie die Spezifität der MRT. Die Möglichkeit einer schnellen und unkomplizierten Abklärung bestätigt den hohen Stellenwert der Mammasonografie im Gesamtkonzept. Trotz der hohen Sensitivität und Spezifität der Mamma-MRT und der Mammasonografie kann auf eine Mammografie nicht komplett ver-

zichtet werden. Insbesondere als Teil der Mammakarzinomnachsorge und zur Detektion von Mikroverkalkungen hat die Mammografie ihren Stellenwert. Mit steigender Tendenz kommt die Tomosynthese zur Anwendung, ein modernes dreidimensionales digitales Mammografieverfahren. Sie ermöglicht eine bessere Darstellung des Brustdrüsengewebes und kann Überlagerungen von Gewebstrukturen ausblenden. Zusammenfassend ist das IFNP ein Zusammenspiel unterschiedlicher radiologischer Methoden, die eine hohe Expertise und Kenntnisse für das hereditäre Mammakarzinom voraussetzen. Aber auch das beste Screeningprogramm kann das Mammakarzinom nicht abwenden. Therapieentscheidend ist die Tumorbilogie. Damit kann eine Therapie auch bei früh detektierten Karzinomen eine Chemotherapie inkludieren. Eine Alternative kann die risikoreduzierende bilaterale Mastektomie sein. Dem Ovarialkarzinom steht kein adäquates Screening zur Verfügung. Die prophylaktische operative Entfernung der Adnexe kann das Risiko für ein Ovarialkarzinom bis zu 90 % senken. Eine risikoreduzierende Operation bedeutet das Risiko für eine Erkrankung erheblich zu senken. Es bedeutet aber auch immer einen radikalen Einschnitt im Leben der Ratsuchenden. Die Operationen können erhebliche Veränderungen des Körperbildes und der Lebensqualität zur Folge haben. Hier gehen immer mehrzeitige, ausführliche Beratungen der jeweiligen Frau voraus. Die Beratungen erfolgen nicht-direktiv und ergebnisoffen. Äußerst hilfreiche Unterstützung erhalten die Ratsuchenden durch Beratungen des psychoonkologischen Dienstes, der immer ansprechbar ist und in diesem Prozess obligat einbezogen wird.

Die prospektive, multizentrische ED-CP-Studie (Evaluation eines Decision Coaching Programms) zielt darauf ab, die Entscheidungsfindung der Frauen durch ein strukturiertes, modulares und bedarfsadaptiertes Coaching zu unterstützen. Dies soll dazu beitragen die Entscheidungskompetenz und -qualität der Ratsuchenden zu verbessern. Die Entscheidung für risikoreduzierende Eingriffe ist ungeachtet jeder Beratung im Einzelnen eine schwer zu treffende Entscheidung. Sie bleibt bisher die einzig validierte Strategie zur effizienten Risikoreduktion.

Aktuelle Daten weisen nun erstmals auf eine Dysregulation des RANK/RANKL-Systems bei BRCA1-Mutationsträgerinnen als mögliche Ursache für ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko hin. Erste weitere Ergebnisse zeigen, dass durch den humanen monoklonalen RANKL-Antikörper Denosumab das Risiko der Karzinogenese in dieser Hochrisikogruppe reduziert werden kann. Darüber hinaus schützt Denosumab die Mutationsträgerinnen – bei günstigem Nebenwirkungsprofil – vor dem Knochendichteverlust, der durch einen vorzeitigen Hormonentzug nach prophylaktischer Eierstockentfernung bedingt ist. Damit stellt die Studie ein weltweit einzigartiges und vielversprechendes Chemopräventionskonzept dar, das den präventiven Effekt von Denosumab auf das Brustkrebsrisiko von BRCA1-Mutationsträgerinnen untersucht (K. Riehm Förderantrag internationale Phase-3-Studie zur Bestimmung der präventiven Wirkung von Denosumab auf Brustkrebs bei Frauen mit einer BRCA1 Keimbahnmutation – Förderkennzeichen:01KG1812).



Gemeinsam wird bundesweit das Register Heredicare genutzt. Die Daten werden strukturiert erfasst und analysiert. Es dient nicht nur der stetigen Wissensvermehrung um hereditäre Tumorsyndrome und deren Prävention, sondern kann auch im Detail Antworten auf bisher unbeantwortete Fragen liefern. Im zertifizierten FBREK-Zentrum wird

Ratsuchenden und Patientinnen mit einer familiären Vorbelastung für ein Mamma- und Ovarialkarzinom ein umfassendes Versorgungskonzept angeboten, welches in Krankenkassenverträgen zur besonderen Versorgung abgebildet ist. Im Konsortium arbeiten Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bei der Umsetzung

der Forschungsergebnisse in der klinischen Versorgung eng zusammen und kooperieren auf nationaler und internationaler Ebene. Die Wissensgenerierung ist eingebettet in eine interdisziplinäre Beratung und Betreuung Ratsuchender und ihrer Familien bezüglich hereditärer Tumorsyndrome und sie ist in einem Zentrum innovativ und essentiell. ■

## KONTAKT

Dr. Cornelia Meisel  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
cornelia.meisel@ukdd.de

## LITERATUR

- 1 Bick, U., et al., High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2019 May. 175(1): p. 217-228.
- 2 Rhiem, K., et al., Benchmarking of a checklist for the identification of familial risk for breast and ovarian cancers in a prospective cohort. *Breast J*, 2019 May. 25(3): p. 455-460.
- 3 Kast, K., et al., Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet*, 2016 Jul. 53(7): p. 465-71.
- 4 Engel, C., et al., Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance. *Int J Cancer*, 2020 Feb 15. 146(4): p. 999-1009
- 5 Isselhard, A., et al., Implementation and evaluation of a nurse-led decision-coaching program for healthy breast cancer susceptibility gene (BRCA1/2) mutation carriers: a study protocol for the randomized controlled EDCCP-BRCA study. *Trials*, 2020 Jun 8. 21(1): p. 501.
- 6 Bredart, A., et al., Use of the BOADICEA Web Application in clinical practice: appraisals by clinicians from various countries. *Fam Cancer*, 2018 Jan. 17(1): p. 31-41.
- 7 Francesca De Felice et al.; Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis, *Ann Surg Oncol* 2015 Sep;22(9):2876-80 doi: 10.1245/s10434-015-4532-1. Epub 2015 Mar 26.
- 8 Plon et al.; Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results ; *Hum Mutat* 2008 1282–1291, 2008. © 2008 Wiley-Liss, Inc. .

# Digitale Gesundheitsinfrastrukturen und Datenwissenschaften in der Onkologie

Alex Zwanenburg<sup>1,2</sup>, Steffen Löck<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)

<sup>2</sup> OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden – Rossendorf

Um klinische Daten über die Wirksamkeit von Krebsbehandlungen effizient zu sammeln und zu analysieren, ist eine robuste digitale Infrastruktur erforderlich. Eine solche Infrastruktur verbindet verschiedene Datenquellen, von strukturierten elektronischen Patientenakten über ärztliche Notizen in Freitextform bis hin zu klinischer Bildgebung und longitudinalen Aufnahmen mobiler Geräte. In vielen Krankenhäusern befindet sich eine solche vernetzte Infrastruktur noch im Aufbau. Im Rahmen des MEDomics-Konsortiums werden datenwissenschaftliche Anwendungen untersucht, die dabei helfen sollen, solche umfassenden digitalen Gesundheitsinfrastrukturen aufzubauen. In der ersten Veröffentlichung des Konsortiums,

die in Nature Cancer vorgestellt wurde, wurden mehrere Anwendungsbeispiele eines solchen Systems präsentiert, das am Standort in San Francisco (USA) bereits etabliert ist [1].

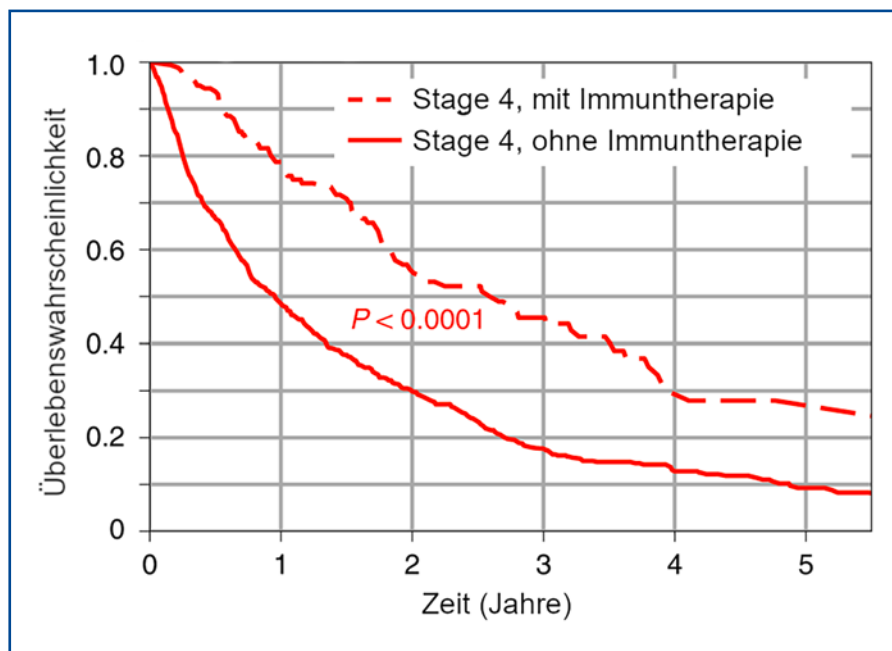
## Validierung von klinischen Studienergebnissen in der klinischen Praxis

Eine wichtige Frage ist, wie gut sich Ergebnisse aus klinischen Studien in die klinische Praxis übertragen lassen. Beispielhaft wurde in diesem Kontext die Wirksamkeit von Immuntherapien bei Lungenkrebspatientinnen und -patienten untersucht. Tumorzellen zeichnen sich in der Regel dadurch aus, dass sie immunevasiv oder immunsuppressiv sind, was bedeutet, dass das Immun-

system nicht in der Lage ist, Tumorzellen zu erkennen und zu beseitigen. Die Immuntherapie zielt darauf ab, das körpereigene Immunsystem zu befähigen, die Tumorzellen wieder zu erkennen und zu eliminieren. Obwohl klinische Studien in den letzten Jahren gezeigt haben, dass nicht jede und jeder Erkrankte von einer Immuntherapie profitiert, überlebten im Durchschnitt Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Krebs, die eine Immuntherapie erhielten, deutlich länger als Betroffene, die keine Immuntherapie erhielten. Anhand digital verfügbarer Behandlungsdaten konnte das MEDomics-Konsortium zeigen, dass sich die in klinischen Studien dargestellten Ergebnisse tatsächlich auf die Behandlung von fortgeschrittenem Lungenkrebs in der klinischen Praxis übertragen lassen (Abb. 1).

## Erfassung des Gesundheitszustands anhand klinischer Daten

Eine weitere Anwendung ist die Analyse unstrukturierter klinischer Daten über den Verlauf der Behandlung und die Wiedervorstellung der Patientinnen und Patienten, um deren Therapieverlauf zu prognostizieren. Hierbei können alle bereits zur Verfügung stehenden Informationen für die Prognose verwendet werden, während im klinischen Alltag meist nur die aktuellsten Daten berücksichtigt werden. Konkret hat das MEDomics-Konsortium in einer ersten Studie medizinische Aufzeichnungen bis zu 365 Tage nach der Erstdiagnose von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs oder einem Gliom gesammelt und einfache maschinelle Lernmodelle entwickelt, die die Häufigkeit von Wörtern in den



**[Abb. 1]** Die Immuntherapie führte in der klinischen Praxis zu einer längeren Überlebensdauer von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs, in Übereinstimmung mit Erkenntnissen aus klinischen Studien. Hier wurden die digitalisierten Krankheits- und Behandlungsdaten aus den elektronischen Patientenakten verwendet und mit den Daten eines Krebsregisters kombiniert. Nach Morin et al., 2021 [1].

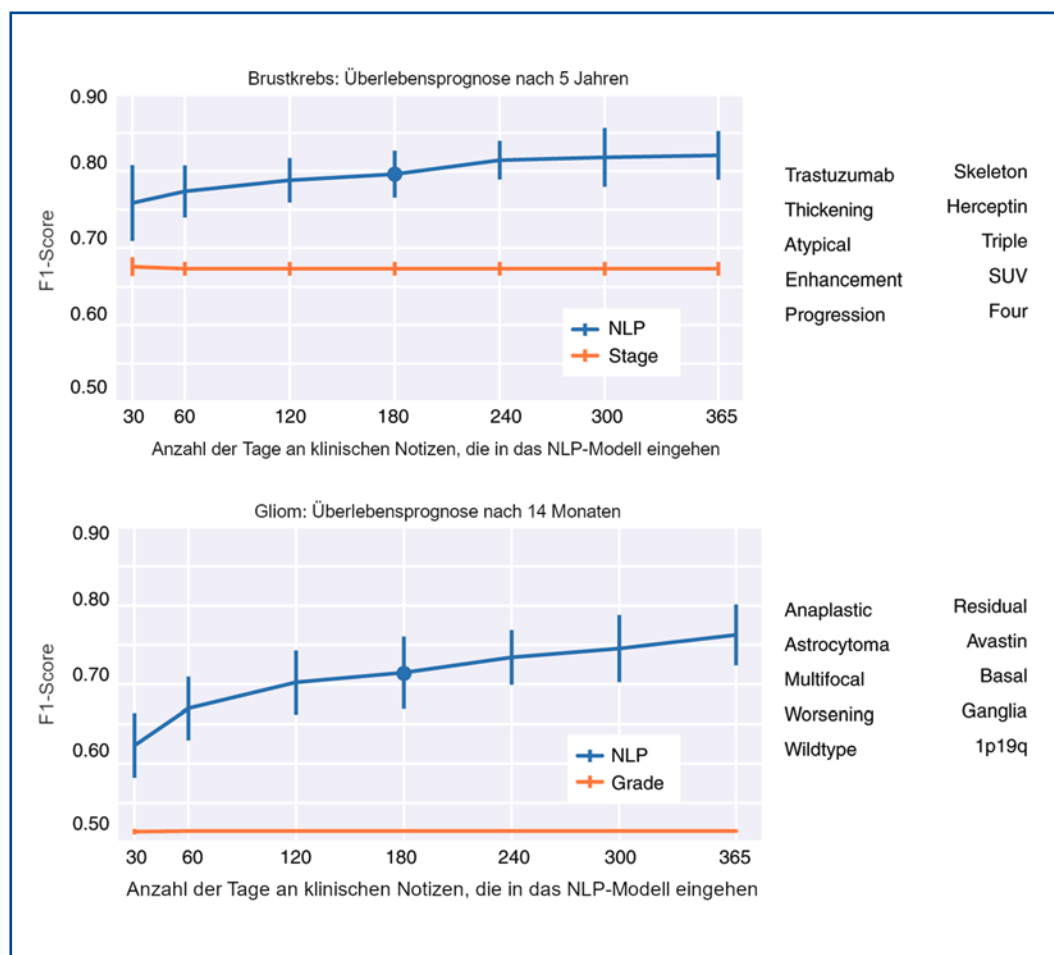
klinischen Notizen analysieren, um das Überleben nach der Diagnose vorherzusagen. Es wurde gezeigt, dass selbst mit diesen einfachen Methoden unstrukturierte Notizen verwendet werden konnten, um das Überleben besser vorherzusagen, als das mit dem Tumorstaging oder der Tumorhistologie allein möglich war (Abb. 2).

### Die Zukunft: Entwicklung von Systemen zur klinischen Entscheidungshilfe

Die präsentierten Beispiele zeigen, was mit datenwissenschaftlichen Techni-

ken erreicht werden kann, sobald eine digitale Gesundheitsinfrastruktur vorhanden ist. Langfristig werden diese Infrastrukturen das Fundament für kontinuierlich lernende Systeme bilden (Abb. 3). Es handelt sich dabei um Systeme der künstlichen Intelligenz (KI), die klinische Entscheidungshilfen für das ärztliche Personal und die Patientinnen und Patienten zur Verfügung stellen und diese anhand neuer Daten kontinuierlich aktualisieren und verbessern. Bis es jedoch soweit ist, sind noch zahlreiche technische, ethische und rechtliche Fragen zu lösen, z. B.

wer rechtlich für die unter Zuhilfenahme eines solchen Systems getroffenen Entscheidungen verantwortlich ist; wie fortlaufend sichergestellt werden kann, dass diese Systeme tatsächlich zu einer verbesserten Behandlung beitragen; wie gewährleistet werden kann, dass das Fachwissen der Ärztinnen und Ärzte trotz wachsender maschineller Unterstützung erhalten bleibt; oder wie mit fehlenden Daten umgegangen wird. Diese und andere Fragen müssen noch geklärt werden, damit digitale Gesundheitsinfrastrukturen ihr volles Potential entfalten können. ■



**[Abb. 2]** Überlebensprognose von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs (oben) und Gliom (unten) mit Hilfe von klinischen Notizen und natürlicher Sprachverarbeitung (NLP). Die prognostischen Informationen wurden mit denen des Tumor-Stagings oder -Gradings anhand des F1-Scores verglichen, wobei ein höherer F1-Score auf genauere Vorhersagen hinweist. Je mehr Aufzeichnungen im ersten Jahr nach der Diagnose gesammelt werden, desto genauer wird die Prognose. Die relevanten Wörter 180 Tage nach der Diagnose, die am stärksten mit dem Überleben der Patientinnen und Patienten assoziiert waren, sind auf der rechten Seite dargestellt. Nach Morin et al., 2021 [1].



**[Abb. 3]** Systeme zur klinischen Entscheidungshilfe stützen sich auf eine digitale Gesundheitsinfrastruktur, um kontinuierlich aus den Behandlungsergebnissen zu lernen. Die Systeme profitieren von der Kombination von Daten verschiedener Krankenhäuser, was datenschutzkonform auch ohne direkten Datenaustausch umgesetzt werden kann (förderiertes Lernen).

## REFERENZEN

1. Morin O, Vallières M, Braunstein S, Ginart JB, Upadhaya T, Woodruff HC, et al. An artificial intelligence framework integrating longitudinal electronic health records with real-world data enables continuous pan-cancer prognostication. *Nature Cancer*. 2021;2: 709–722

## KONTAKT

Dr. Alex Zwanenburg  
 Nationales Centrum für Tumorerkrankungen  
 Dresden (NCT/UCC) und OncoRay – Nationales  
 Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie  
 Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
[alexander.zwanenburg@nct-dresden.de](mailto:alexander.zwanenburg@nct-dresden.de)

Prof. Dr. Steffen Löck  
 OncoRay – Nationales Zentrum für  
 Strahlenforschung in der Onkologie  
 Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus,  
 Technische Universität Dresden  
 Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
[steffen.loeck@oncoray.de](mailto:steffen.loeck@oncoray.de)



## Interview

# Tumorimmunologische Mechanismen in gastrointestinalen Tumoren erkennen und in neue klinische Konzepte überführen

Gespräch mit Frau PD Dr. med. Lena Seifert

Hans-Detlev Saeger

Frau PD Dr. Seifert hat nach ihrem Medizinstudium in Frankfurt/M. und Hamburg die chirurgische Weiterbildung am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf begonnen und war für zwei Jahre als Research Fellow an der New York University School of Medicine tätig. Nach Deutschland zurückgekehrt, setzte sie ab 2015 ihre Weiterbildungszeit an der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie bei Professor Weitz fort. Aufgrund ihrer wissenschaftlichen Erfahrungen, die sie als Research Fellow in New York gesammelt hatte, wurde sie im gleichen Jahr Leiterin der Arbeitsgruppe Tumorimmunologie im Forschungslabor der VTG-Chirurgie am Universitätsklinikum Dresden. 2018 folgte die Habilitation. Seit 2021 ist sie Oberärztin in der VTG-Klinik und wurde im Februar 2022 als Fachärztin für spezielle Viszeralchirurgie anerkannt. Frau Seifert hat eine Vielzahl von Förderungen erhalten, darunter zuletzt die Else Kröner Clinician Scientist Professur „Die Entschlüsselung des Zusammenspiels immunologischer Ausweichmechanismen und metabolischer Faktoren in der Onkogenese und Metastasierung im Pankreaskarzinom“ im Jahr 2021. Sie ist Mitglied in diversen nationalen und internationalen Fachgesellschaften und wurde wiederholt mit Wissenschaftspreisen geehrt.

**Sie sind jetzt bereits seit 12 Jahren in der Chirurgie tätig. Wann und wie ist Ihr Interesse für die Forschung entstanden?**

Meine Begeisterung für die Wissenschaft wurde während meines DFG-geförderten Forschungsstipendiums im Labor von Professor George Miller an der NYU School of Medicine in New York geweckt.



PD Dr. med. Lena Seifert  
© Stephan Wiegand

Während dieser Zeit habe ich mich mit der wissenschaftlichen Fragestellung beschäftigt, inwieweit das Immuninfiltrat die Onkogenese im Pankreaskarzinom beeinflusst und welchen Einfluss die Modulation des Immunsystems bei diesen Vorgängen spielt. Nach meiner Rückkehr aus den USA im Juli 2015 war ich motiviert, neben meiner klinischen Tätigkeit in der von Professor Jürgen Weitz geleiteten Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie eine eigene tumorimmunologische Arbeitsgruppe aufzubauen.

**Sie haben inzwischen mit Ihrem Mann ein sehr aktives Forschungslabor in der VTG-Chirurgie etabliert. Können Sie etwas zur apparativen und persönlichen Ausstattung sowie den Kooperationspartnerschaften sagen?**

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit tumorimmu-

nologischen Mechanismen in gastrointestinalen Tumoren. Als Teil des chirurgischen Forschungslabors steht uns ein voll ausgestattetes basiswissenschaftliches Labor zur Verfügung. Unser Team besteht aus motivierten Naturwissenschaftlern und Medizinern. Durch Kooperationen mit exzellenten Forschungseinrichtungen vor Ort sowie international haben wir die Möglichkeit unseren translationalen Ansatz zu verfolgen.

**Ihre wissenschaftlichen Schwerpunkte sind die Tumorimmunologie, das Pankreaskarzinom sowie die Leberfibrose und Karzinogenese. Welche Ziele verfolgen Sie in Diagnostik und/oder Therapie der Krebserkrankungen?**

Unsere Arbeitsgruppe hat einen starken translationalen Fokus, welcher darauf abzielt, immunologische Prinzipien im

Kontext von gastrointestinalen Tumoren zu identifizieren und sie in neue diagnostische und therapeutische Konzepte in die Klinik zu überführen, um ultimativ die Prognose von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren durch neue immuntherapeutische Ansätze zu verbessern.

**Wie weit haben Ihre Forschungsergebnisse bereits Eingang in die Krankenversorgung gefunden?**

Zwei unserer Studien zum Pankreaskarzinom führten bereits zu der Initiierung von klinischen Studien bei fortgeschrittenen und metastasierten Tumorleiden. Aktuell befinden sich weitere klinische Studien in der Vorbereitung.

**Seit 2018 wurden Sie nach strenger Begutachtung Ihrer Arbeit in Klinik und Forschung als Mitglied in die Exzellenz Akademie des Konvents der Lehrstuhlinhaber für Allgemein- und Viszeralchirurgie aufgenommen.**

**Wie wertvoll ist für Sie diese Mitgliedschaft?**

Die Mitgliedschaft in der Exzellenz Akademie ist für mich eine wunderbare Auszeichnung und Würdigung meiner bisherigen Leistung als akademische Chirurgin und bietet mir die Möglichkeit des Austausches und Aufbaus von chirurgischen und wissenschaftlichen Kollaborationen.

**Für eine hochwertige wissenschaftliche Arbeit reichen die Wochenenden schon lange nicht mehr. Wie schaffen Sie es, Forschung, Lehre und Krankenversorgung in der Chirurgie unter einen Hut zu bringen?**

Dies ist bei einem zeitaufwändigen Fach wie der Viszeralchirurgie nur mit einem

starken Team möglich. Ein gutes Zeitmanagement und eine gute Organisation sind natürlich auch hilfreich. Außerdem gibt mir die Else Kröner Clinician Scientist Professur die erforderlichen Freiräume, meine Arbeit als Clinician Scientist auf hohem Niveau langfristig fortzuführen.

**Auch das Familienleben darf nicht zu kurz kommen. Ihre Kinder brauchen die Zuwendung der Eltern und der Haushalt fordert zusätzlich Zeit.**

**Wie geht das?**

Die Familie hat höchste Priorität und ich freue mich jeden Tag nach getaner Arbeit, Zeit mit meinem Mann und meinen zwei Söhnen zu verbringen. Aber auch hier ist eine gute Organisation durch meinen Mann und mich erforderlich, damit unsere Kinder während unserer Arbeitszeit liebevoll und verlässlich betreut werden.

**Abschließend wären einige Empfehlungen für den beruflichen Lebensweg von Studierenden und angehende Chirurgeninnen und Chirurgen sehr wertvoll. Was raten Sie?**

Das Entscheidende ist, dass man in dem Bereich arbeitet, der einem Spaß macht. Mit der entsprechenden Motivation kann man viel erreichen und die Viszeralchirurgie ist ein unglaublich interessantes und vielseitiges Fach, für das es sich lohnt. ■

# Was gibt es Neues zum Management von Tumorthrombosen bei Krebspatientinnen und -patienten? (Teil 2)

Christina Köhler, Jan Beyer-Westendorf

Medizinische Klinik und Poliklinik I, AG „Klinische Thromboseforschung“, Universitätsklinikum Dresden, (MKI, „Klinische Thromboseforschung“)

Nachdem im vorherigen Beitrag aktuelle Studien und Empfehlungen zur Primärprophylaxe der tumor-assoziierten venösen Thromboembolie (Tumor-VTE) sowie aktuelle Studien zum VTE-Risiko von Checkpoint-Inhibitoren im Vordergrund standen, möchten wir den Blick nun auf Neuigkeiten zum Management von Tumorthrombosen bei Krebspatientinnen und -patienten richten. Dabei soll zum einen auf die aktuelle Studienlage zur Behandlung der Tumor-VTE und zum anderen auf das Management von Katheter- und Portsystemen bei lokalen Thrombosen eingegangen werden.

## Aktuelle Studien zur Therapie der Tumor-VTE

Zunächst sollte vorangestellt werden, dass aufgrund von häufigen Staging-Untersuchungen viele VTE-Ereignisse bei Tumorkranken als Zufallsbefunde erkannt werden. Grundsätzlich sollten in dieser Situation sowohl symptomatische als auch asymptomatische VTE-Ereignisse konsequent antikoaguliert werden, denn auch Zufallsbefunde in der Routinebildgebung haben eine ähnlich (schlechte) Prognose hinsichtlich thromboembolischer Komplikationen. Eine internationale prospektive Kohortenstudie aus 2019 zeigte für asymptomatische Zufallsbefunde Rezidivraten von Lungenembolien und Thrombosen von 6 % im 12-Monats-Beobachtungszeitraum, davon verlief jede 5. tödlich [1]. Demgegenüber sollte aber auch das bei malignen Tumoren relevant erhöhte Blutungsrisiko beachtet werden: In der vorgenannten Untersuchung wurde eine Rate an schweren Blutungen von ca. 6 % und überdies eine Gesamtmortalität von 41 % beobachtet, welche

allerdings in den allermeisten Fällen (94 %) durch Tumorprogress hervorgerufen wurde.

Die Frage der optimalen Art der Antikoagulation kann heute vereinfacht beantwortet werden: Es geht nicht um „ob oder ob nicht“ und nur noch sehr selten um unfraktioniertes Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten. Vielmehr wird der Therapiestandard der letzten 20 Jahre (NMH) aktuell durch die großen Tumor-VTE-Studien mit Direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) stark relativiert und so ist zumeist die Entscheidung zu treffen, wer wann besser mit NMH oder DOAK behandelt werden kann. Für Apixaban [2, 3], Edoxaban [4] und Rivaroxaban [5, 6] existieren jeweils große randomisierte Studien, welche bei Tumor-VTE-Patientinnen und -Patienten das jeweilige DOAC gegen Dalteparin verglichen haben.

Eine Metaanalyse aus 2020 [7] konnte an einer großen Patientenzahl von fast 2900 Erkrankten zeigen, dass die Antikoagulation mit den direkten oralen Faktor-Xa-Hemmern Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban zu einer signifikanten Reduktion der VTE-Rezidive bei Tumorkranken im Vergleich zum NMH Dalteparin führte. Bemerkenswert ist dabei vor allem, dass dabei sowohl periphere Thrombosen als auch Lungenembolien signifikant reduziert wurden. Es wurde dabei zwar ein numerisch erhöhtes Blutungsrisiko an Majorblutungen beobachtet, jedoch erreichte es das Signifikanzniveau nicht und die Überlegenheit der oralen Alternative wird ergänzend durch die höhere Adhärenz der oralen Applikationsform gegenüber täglichen Subkutaninjektionen legitimiert.

Eine Kurzübersicht über die derzeit verfügbaren einschlägigen Studien zur Frage der Antikoagulation mit DOAC von venösen Thromboembolien bei Malignompatienten liefert die nachfolgende Tabelle. (Tab. 1)

Wesentlichstes und in allen aktuellen Leitlinien [8, 10–16] hervorgehobenes Selektionskriterium für oder gegen NMH oder DOAK ist das unter DOAK konsistent zu beobachtende erhöhte Risiko von Schleimhautblutungen. Damit sollte bei einem blutungsgefährdeten Tumor im GI- oder GU-Trakt eher mit NMH behandelt werden. Gleichzeitig stellen schwere Thrombopenien, Mukositis oder Übelkeit/Erbrechen häufige Einschränkungen für einen DOAK-Einsatz dar, wenngleich diese oft temporär sind, so dass ein intermittierender Wechsel zwischen DOAK (in stabilen Phasen) und NMH (bei Problemen) ein probates Vorgehen darstellt, um einerseits dauerhafte Injektionen zu vermeiden, andererseits aber die Sicherheit der DOAKs in instabilen Therapiephasen nicht zu überstrapazieren.

## Management von Katheter- und Portsystemen bei lokalen Thrombosen

Eine Krebserkrankung bzw. das Vorliegen zentralvenöser Zugänge, also Fremdkörper im Gefäßsystem, sind die relevantesten unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Schulter- bzw. Armvenenthrombose mit einer Risikoerhöhung um etwa den Faktor 18 für Malignome und Faktor 7–14 für die zentralvenösen Katheter [17, 18]. Immerhin entwickelt auch jeder 7. bis 10. Erkrankte in der Folge eine Lungenarterienembolie [19–22]. Sinnvolle prädiktive Scores zur

Akute Tumor-assoziierte VTE	Studiendesign	N	Einschluss-Kriterium	Intervention	Kontrollgruppe	Therapiedauer	Primärer Endpunkt
Raskob et al, 2018 HOKUSAI VTE Cancer	Randomisierte, open-label Nichtunterlegenheitsstudie mit verblindeter zentraler Outcome Adjudizierung	1.050	Patienten mit aktivem Malignom oder Diagnose in den letzten 2 Jahren vor Studieneinschluss	NMH für mind. 5 Tage in therapeutischer Dosierung gefolgt von <b>Edoxaban</b> 60 mg bzw. 30 mg einmal täglich	Dalteparin 200 IU/kg täglich für 1 Monat, gefolgt von 150 IU/kg täglich	6 bis 12 Monate	Composite Endpunkt aus Rezidiv einer VTE (symptomatische u. inzidentelle LE/TVT oder tödliche LE) und Majorblutung: Edoxaban 12,8 % Dalteparin 13,5 % Rezidiv VTE: Edoxaban 7,9 % Dalteparin 11,3 % Majorblutung nach ISTH Kriterien: Edoxaban 6,9 % Dalteparin 4,0 %
Young et al, 2018 SELECT-D	Randomisierte, open-label Pilotstudie mit verblindeter zentraler Outcome Adjudizierung	406	Patienten mit aktivem Malignom	<b>Rivaroxaban</b> 15 mg zweimal täglich für 3 Wochen, im Anschluss 20 mg einmal täglich	Dalteparin 200 IU/kg täglich für 1 Monat, im Anschluss 150 IU/kg täglich	6 Monate	Rezidiv VTE: proximale TVT, LE symptomatisch, inzidentell oder fatal, Thrombosenmanifestationen wie V. subclavia, Pfortader, V. cava inferior: Rivaroxaban 4,0 % Dalteparin 11,0 % Majorblutung: Rivaroxaban 6 % Dalteparin 4 %
McBane et al, 2020 ADAM-VTE	Randomisierte, open-label Überlegenheitsstudie mit verblindeter zentraler Outcome Adjudizierung	300	Patienten mit aktivem Malignom	<b>Apixaban</b> 10 mg zweimal täglich für mind. 7 Tage, im Anschluss 5 mg zweimal täglich	Dalteparin 200 IU/kg täglich für 1 Monat, im Anschluss 150 IU/kg täglich	6 Monate	Majorblutung nach ISTH Kriterien: Apixaban 0 % Dalteparin 1,4 % Sekundärer Endpunkt: Rezidiv VTE Apixaban 0,7 % Dalteparin 6,3 % Komb. Endpkt. Major+NMCR Blutg.: Apixaban/Dalteparin 6 %
Agnelli et al, 2020 Caravaggio	Randomisierte, open-label Nichtunterlegenheitsstudie mit verblindeter zentraler Outcome Adjudizierung	1.155	Patienten mit aktivem Malignom oder Krebsdiagnose 2 Jahre vor Studieneinschluss	<b>Apixaban</b> 10 mg zweimal täglich für mind. 7 Tage, im Anschluss 5 mg zweimal täglich	Dalteparin 200 IU/kg täglich für 1 Monat, im Anschluss 150 IU/kg täglich	6 Monate	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Rezidiv VTE (proximale TVT der Beine (symptomatisch, inzidentell), sympt. Armvenenthrombose und LE (symptomatisch, inzidentell, fatal): Apixaban 5,6 % Dalteparin 7,9 % Majorblutung nach ISTH Kriterien + operationspflichtige Blutung: Apixaban 3,8 % Dalteparin 4,0 %

[Tab. 1] Studienübersicht Therapie tumorassoziierter venöser Thromboembolien mit DOACs; adaptiert nach Farge et al und Muster et al [8, 9]

Vorhersage des Armvenenthrombose-Risikos vor Port- und ZVK-Anlagen existieren nicht, allerdings ist bekannt, dass das Thromboserisiko steigt

- mit dem Diameter (häufiger bei dreilumigen als bei einlumigen ZVKs)
- mit der Katheterlänge (häufiger bei peripher inserierten zentralvenösen Kathetern [PICC] und häufiger bei von links eingebrachte ZVKs als bei rechtsseitigen ZVKs [23])

- mit der Lokalisation des zentralvenösen Zugangswegs (häufiger bei Vena femoralis [1,4 %] als in der Vena jugularis [0,9 %] oder der Vena subclavia [0,5 %] [24])
- mit dem Auftreten von Infektionen und mit der Dauer der Katheterlage, weswegen beispielsweise Portkatheter für mittel- und langfristige Therapien kumulativ mit einem höheren Thromboserisiko assoziiert sind als kurzfristig eingebrachte ZVKs [23, 25].

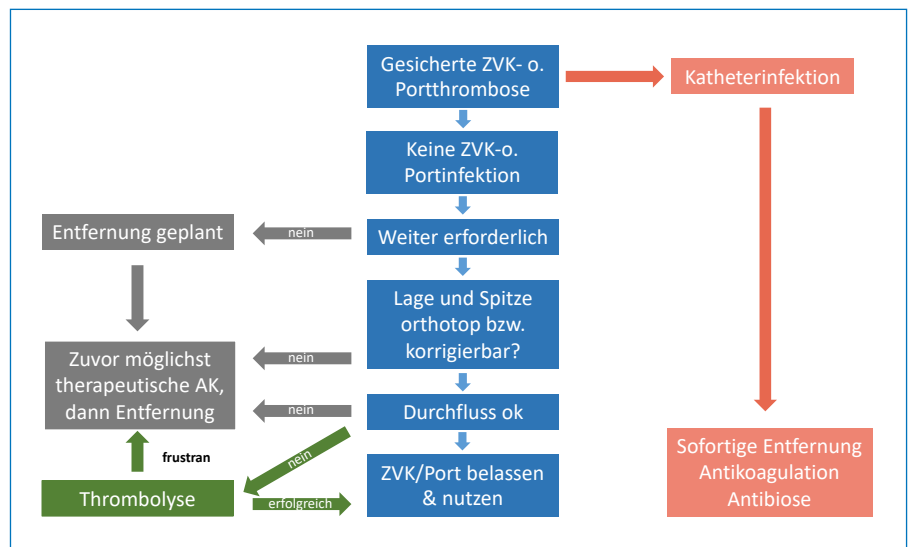
Gleichzeitig stellt die Katheterthrombose auch eine diagnostische Herausforderung dar: Wells-Score oder die Bestimmung der D-Dimere machen in dieser Situation wenig Sinn und der primäre Weg führt eigentlich fast immer zu einer bildgebenden Diagnostik.

Wenn der Nachweis einer katheterassozierten Thrombose erfolgt ist, stellt sich die Frage nach der therapeutischen Strategie im Umgang mit den einliegenden



den Fremdkörpern, denn nicht jeder Katheter muss oder soll sofort entfernt werden, zumal viele der Patientinnen und Patienten den zentralvenösen Zugang weiter dringend benötigen. Um dem Behandelnden hier eine relevante Entscheidungshilfe an die Hand zu geben, kann der Blick auf das untenstehende Flussdiagramm helfen (Abb. 1). In jedem Fall gilt: Finden sich Hinweise auf eine Katheterinfektion (positive Blutkultur aus dem Katheter, lokale und suggestive systemische Infektionszeichen oder Nachweis von endokarditischen Anhaftungen in der Echokardiografie), sollte auch ein funktionierendes Kathetersystem ohne Verzögerung entfernt werden. Besteht kein Anhalt für eine Katheterinfektion, soll eine Lagekontrolle mittels Thoraxröntgen zur Vergewisserung der orthotopen Position der Katheterspitze erfolgen, wenn der Katheter belassen werden soll. Eine probatorische lokale Lysetherapie ist indiziert, um zu versuchen, eine thrombotisch verstopfte Portspitze zu revascularisieren und den Port damit zu erhalten. Nicht mehr benötigte thrombosierte zentralvenöse Zugänge werden möglichst unter laufender Antikoagulation entfernt.

Im Gegensatz dazu werden periphere Verweilkatheter mit Verdacht auf eine Thrombose bzw. Thrombophlebitis sofort entfernt und ggf. wird auch eine antibiotische Therapie eingeleitet mit einem i.d.R. staphylokokkenwirksamen Antiinfektivum, wenn lokale und/oder systemische Infektionszeichen auftreten. Periphere Thrombophlebitiden des Armes – ohne Bezug zum tiefen Venensystem – werden konservativ behandelt. Eine routinemäßige Antikoagulation



[Abb. 1] Algorithmus für das Management zentralvenöser Zugänge bei Nachweis einer Thrombose; modifiziert nach Abbattista M. et al. [26]

erfolgt hierbei nicht. Bei Verdacht auf Komplikationen wie Progress, ausge dehnte Befunde oder Abszedierung ist es angezeigt eine sonografische Kontrolle durchzuführen.

Um einen für den Krebspatienten optimalen Behandlungserfolg zu erzielen, muss neben der Tumorthherapie auch das Thrombosemanagement engagiert angegangen werden. Angefangen vom Interaktionspotential durch Kombinationen von Chemotherapie und Antikoagulanzen, über spezielle Situationen wie Thrombopenien, Schleimhautläsionen, einliegenden Kathetern im Gefäßsystem bis hin zur Patientenpräferenz ermöglicht eine interdisziplinäre Gestaltung der Therapie den optimalen Behandlungserfolg und unterstützt im Idealfall den Patienten, mit den Konsequenzen aus Thromboembolie und Antikoagulation besser umzugehen und deren Einfluss auf die Lebensqualität zu begrenzen.

Zukünftige Optionen wie etwa Hemmer der Gerinnungsfaktoren IX und XI befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung und werden möglicherweise das Repertoire der zur Verfügung stehenden Antikoagulationsstrategien erweitern. [27, 28, 29] ■

## KONTAKT

Prof. Dr. med. J. Beyer-Westendorf  
Thrombose- und Antikoagulationsambulanz  
Bereich Hämatologie und Hämostaseologie  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
Telefon 0351 458-2899  
jan.beyer@ukdd.de

## REFERENZEN

- Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, Mahé I, Muñoz A, Bertolotti L, et al. Treatment and Long-Term Clinical Outcomes of Incidental Pulmonary Embolism in Patients With Cancer: An International Prospective Cohort Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(20):1713-20.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-607.
- McBane RD, 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411-21.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(20):2017-23.
- Riess H, Sinn M, Lohneis A, Hellmann M, Striefler J, Südhoff T, et al. Improved Patient-reported Treatment Satisfaction with Rivaroxaban as Compared to Low Molecular Weight Heparins for Cancer Patients with Acute Venous Thromboembolism – Results from the CONKO-011 Trial [abstract]. *ISTH 2021 Congress; Philadelphia: Res Pract Thromb Haemost*; 2021.
- Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(7):1128-36.
- Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The lancet oncology*. 2019;20(10):e566-e81.
- Muster V. Tumorassoziierte Thrombose—was ändert sich im Alltag?//Cancer-associated thrombosis—How every day life will be changed. *Zeitschrift für Gefäßmedizin*. 2021;18(2):5-9.
- Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1891-4.
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(5):496-520.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geering G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543-603.
- Streff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2018;16(11):1289-303.
- Streff MB, Abutalib SA, Farge D, Murphy M, Connors JM, Piazza G. Update on Guidelines for the Management of Cancer-Associated Thrombosis. *The oncologist*. 2021;26(1):e24-e40.
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693-738.
- Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
- Heil J, Miesbach W, Vogl T, Bechstein WO, Reinisch A. Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity. *Deutsches Arzteblatt international*. 2017;114(14):244-9.
- Winters JP, Callas PW, Cushman M, Repp AB, Zakai NA. Central venous catheters and upper extremity deep vein thrombosis in medical inpatients: the Medical Inpatients and Thrombosis (MITH) Study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(12):2155-60.
- Houghton DE, Casanegra AI, Peterson LG, Cochuyt J, Hodge DO, Vlazny D, et al. Treatment of upper extremity deep vein thrombosis with apixaban and rivaroxaban. *American journal of hematology*. 2020;95(7):817-23.
- Haas S, Ageno W, Weitz JJ, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, et al. Anticoagulation therapy patterns for acute treatment of venous thromboembolism in GARFIELD-VTE patients. *J Thromb Haemost*. 2019;17(10):1694-706.
- Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, Tafur A, Choi C, Muñoz FJ, et al. Comparisons Between Upper and Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Review of the RIETE Registry. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(7):748-54.
- Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, Lensing AWA, Prins MH, Villalta S, et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *BMJ*. 2004;329:484-5.
- Linnemann B, Lindhoff-Last E. [Management of catheter-related upper extremity deep vein thrombosis]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2013;138 Suppl 2:e86-94.
- Parietti JJ, Mongardon N, Mégarbane B, Mira JP, Kalfon P, Gros A, et al. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1220-9.
- Kraaijpoel N, van Es N, Porreca E, Büller HR, Di Nisio M. The diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis: A review of the literature. *Thromb Res*. 2017;156:54-9.
- Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. *Blood*. 2020;135(5):326-34.
- Bauer KA. How Effective and Safe Is Factor XI Inhibition in Preventing Venous Thrombosis? *JAMA*. 2020 Jan 14;323(2):121-122. doi: 10.1001/jama.2019.20783. PMID: 31935013.
- Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JJ. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Aug 10;78(6):625-631. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.010. PMID: 34353538; PMCID: PMC8552338.
- Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J, Bloomfield D, Büller HR, Raskob GE, Weitz JJ; ANT-005 TKA Investigators. Abrelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):609-617. doi: 10.1056/NEJMoa2105872. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34297496.

# Immun- oder zielgerichtete Therapie bei Lungenkarzinom mit HER2-Mutation?

Felix C. Saalfeld, Martin Wermke

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM), Netzwerkzentrum Dresden

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), Clinical Trial Center

Durch Innovationen im Bereich der Immuncheckpointinhibitoren (ICI) auf der einen sowie der zielgerichteten Therapien wie Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) auf der anderen Seite hat die Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht. Welche dieser Therapien in einem individuellen Fall zur Anwendung kommt, entscheidet sich anhand einer komplexen molekularpathologischen Aufarbeitung des Tumorgewebes.

In einer aktuellen Studie hat sich unsere Gruppe mit NSCLC beschäftigt, die eine aktivierende Mutation in HER2 aufweisen, einer bisher wenig beachteten Subgruppe. Der Nachweis dieser Mutationen gelingt anders als bei der vom Mammakarzinom bekannten Überexpression mit geeigneten NGS-Genpaneln, wie sie bspw. im nNGM standardmäßig zum Einsatz kommen. Es handelt sich um echte Treibermutationen – das Überleben des Tumors ist also vom aktivierten HER2-Signal abhängig und die Mutationen treten nicht gleichzeitig mit anderen typischen Treibermutationen auf. Die Häufigkeit ist mit 2–4% der NSCLC vergleichbar mit der von ALK-Fusionen. Sie treten fast ausschließlich in Adenokarzinomen und etwas häufiger bei Frauen und Nichtrauchern auf.

Leider ließen sich die Erfolge der beim Mammakarzinom etablierten anti-HER2-Therapien bisher nicht auf das HER2+ NSCLC übertragen. Allerdings ist davon auszugehen, dass aus dem Kreis der zahlreichen neuen Substanzen, die sich in fortgeschrittener klinischer Prüfung befinden, mittelfristig einige

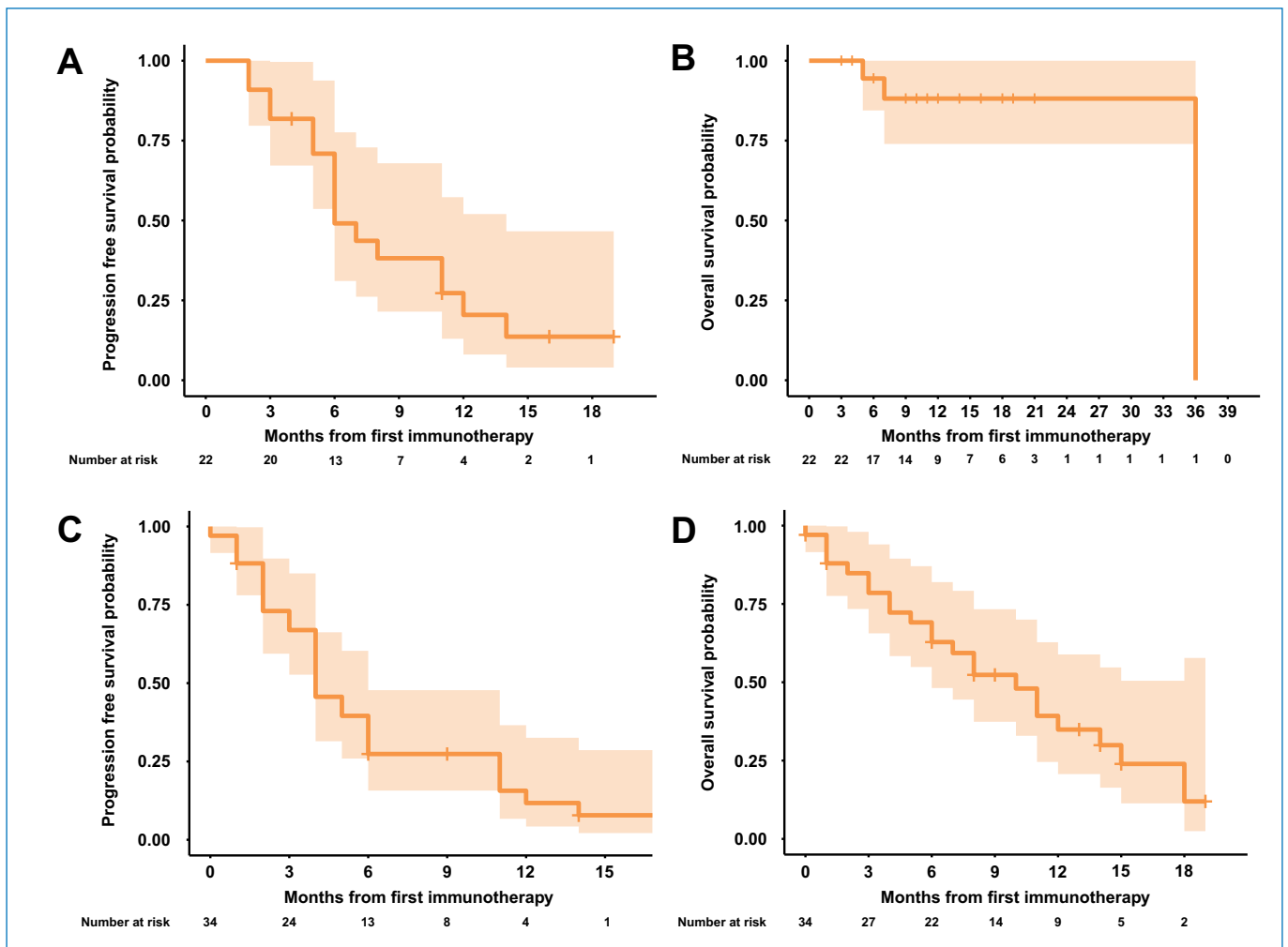
in die Zulassung kommen werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erscheint es möglich, dass die Behörden diese Substanzen auch aufgrund von einarmigen Studien zulassen. Dies wäre insbesondere dann gerechtfertigt, wenn geeignete Therapiealternativen nicht zur Verfügung stehen. Bis vor Kurzem war die Wirksamkeit von ICI – der einzigen vielversprechenden Alternative – beim HER2+ NSCLC kaum untersucht. In Analogie zum EGFR+ und ALK+ NSCLC ging man aber davon aus, dass auch das HER2+ NSCLC sich kaum empfindlich gegenüber ICI zeigen würde.

Gemeinsam mit zahlreichen Forschenden aus onkologischen Praxen und anderen Zentren im nNGM hat unsere Gruppe nun retrospektiv die klinischen Verläufe von 61 Patientinnen und Patienten mit HER2+ NSCLC untersucht, die eine Immuntherapie erhalten haben – die bisher größte Kohorte zu diesem Thema. [1] Nach einer Erstlinienbehandlung mit der üblichen Kombination aus PD-1-Inhibitor und platinbasierter Chemotherapie zeigte sich dabei eine Ansprechrate von 52% (95% Konfidenzintervall (KI): 30–74%) und ein medianes progressionsfreies Überleben (mPFS) von sechs Monaten (95% KI: 6–14). Eine Monotherapie mit einem ICI in einer späteren Therapielinie führte zu einem mPFS von vier Monaten (95% KI: 4–6 Monate) und einer Ansprechrate von 16%; (95% KI: 5–34%). Fünf Individuen wurden aufgrund einer PD-L1-Expression von über 50% bereits in der Erstlinie allein mit einem ICI behandelt. Davon zeigten zwei ein langes Ansprechen von 18 und 26 (weiter anhaltend) Monaten. (Abb. 1)

Auch wenn diese Daten aufgrund der begrenzten Fallzahl kritisch betrachtet und unabhängig bestätigt werden sollten, sind diese Effektivitätsdaten doch mit den Ergebnissen vergleichbar, die bisher in NSCLC ohne Treibermutation beobachtet wurden. Insofern deuten unsere Daten daraufhin, dass sich das HER2+ NSCLC anders als andere NSCLC mit Treibermutationen wie ALK oder EGFR verhält und durchaus zu einer relevanten Tumorimmunantwort führen kann. Dies hat Konsequenzen für die Weiterentwicklung der zielgerichteten Therapien. Aus unserer Sicht ist die Immunchemotherapie damit als Standard in der Erstlinienbehandlung des HER2+ NSCLC anzusehen und neue Therapie müssen sich in Form vergleichender klinischer Studien daran messen lassen. Gleichzeitig könnten sich vor diesem Hintergrund auch Kombinationen aus zielgerichteter und Immuntherapie lohnen. Unmittelbar nach Versagen einer Immunchemotherapie sollte aber bereits jetzt der Einsatz einer zielgerichteten Therapie gegen HER2 im Rahmen einer klinischen Studie oder außerhalb der Zulassung (Trastuzumab deruxtecan oder Trastuzumab emtansin) geprüft werden. Zur Diskussion solcher individuellen Therapieansätze stehen die nNGM-Zentren u.a. in Heidelberg und Dresden jederzeit gern zur Verfügung.

## Auszeichnung

Für diese aktuelle Arbeit hat die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Dr. Felix Carl Saalfeld mit ihrem Young Scientist Award 2021 ausgezeichnet. Die Leitung der Studie hatte PD Dr. Martin Wermke, Oberarzt an der Med. Klinik I der Uniklinik Dresden und Leiter dortigen Early Clinical Trial



**[Abb. 1]** Kaplan-Meier-Schätzer. Die gefärbten Flächen markieren jeweils das 95%-Konfidenzintervall. [A] Progressionsfreies (PFS) und [B] Gesamtüberleben (OS) von 22 Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie mit Pembrolizumab und platinbasierter Kombinationschemotherapie erhielten. [C] PFS und [D] OS von 34 Patientinnen und Patienten, die eine Monotherapie mit einem Immuncheckpointinhibitor in der zweiten oder einer späteren Linie erhielten.

Unit inne. Seine Arbeitsgruppe hat in den letzten Jahren mit einem breiten Portfolio aus translationalen Tumormodellen, Softwarelösungen und klinischen Studien das Lungenkarzinom als Forschungsschwerpunkt an der Uniklinik Dresden etabliert. Unsere Stärke ist die enge Zusammenarbeit am Campus, insbesondere mit der Molekularpathologie, mit den onkologischen Praxen in Ostsachsen und im nNGM – für das

große Engagement so vieler Kolleginnen und Kollegen sind wir wirklich sehr dankbar. ■

#### REFERENCES

1. Saalfeld FC, Wenzel C, Christopoulos P, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring ERBB2 Mutations. *J Thorac Oncol* 2021.

#### KONTAKT

PD Dr. med. Martin Wermke  
 Medizinische Klinik und Poliklinik I  
 Fachabteilung Hämatologie, Zelltherapie und  
 Medizinische Onkologie  
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
 Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
 Telefon 0351 458-7566  
 martin.wermke@ukdd.de



# Zielgerichteter Abbau von CDK12/CCNK – ein neuer Angriffspunkt in der Therapie des kolorektalen Karzinoms

Martina K. Zowada<sup>1</sup>, Sebastian M. Dieter<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Translationale funktionelle Krebsgenomik, NCT und DKFZ Heidelberg.

<sup>2</sup> Medizinische Onkologie, NCT Heidelberg.

<sup>3</sup> Translationale medizinische Onkologie, NCT Dresden, Heidelberg.

Das kolorektale Karzinom gehört zu den häufigsten Krebsarten und ist insbesondere in der metastasierten Situation mit einer schlechten Prognose assoziiert. Die große Heterogenität zwischen einzelnen Patiententumoren und auch innerhalb der Zellen einzelner Tumoren und Metastasen erschwert den Erfolg einer Krebstherapie. Die Entdeckung neuer Zielstrukturen, die eine erfolgreiche Therapie spezifischer Subtypen des kolorektalen Karzinoms ermöglichen, ist daher von großem Interesse.

## Patientenabgeleitete Sphäroidkulturen bilden Tumoheterogenität ab

Aus frischem Gewebe von Patiententumoren können dreidimensionale in vitro-Modelle – sogenannte Sphäroidkulturen – generiert werden. Diese Patienten-abgeleiteten Kulturen bilden die verschiedenen Subtypen des kolorektalen Karzinoms hinsichtlich Treibermutationen, Mikrosatelliten-Status oder

molekularem Subtyp in der Zellkulturschale ab. Im Gegensatz zu etablierten Zelllinien bleiben auch die Heterogenität innerhalb des Originaltumors und damit kleine Zellfraktionen mit Stammzell-ähnlichen Eigenschaften erhalten, die wahrscheinlich eine große Bedeutung für das langfristige Tumorzellwachstum und die Resistenz gegenüber herkömmlichen Chemotherapien haben. Daher eignen sich diese Modelle besonders gut dafür, Substanzen mit besonderer Wirksamkeit in molekular definierten Subgruppen und gegenüber Stammzell-ähnlichen Krebszellen zu identifizieren.

## Ein Hochdurchsatz-Screen identifiziert die niedermolekulare Substanz NCT02

In der zentralen Einheit „Chemical Biology“, die am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL), dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der Universität Heidelberg

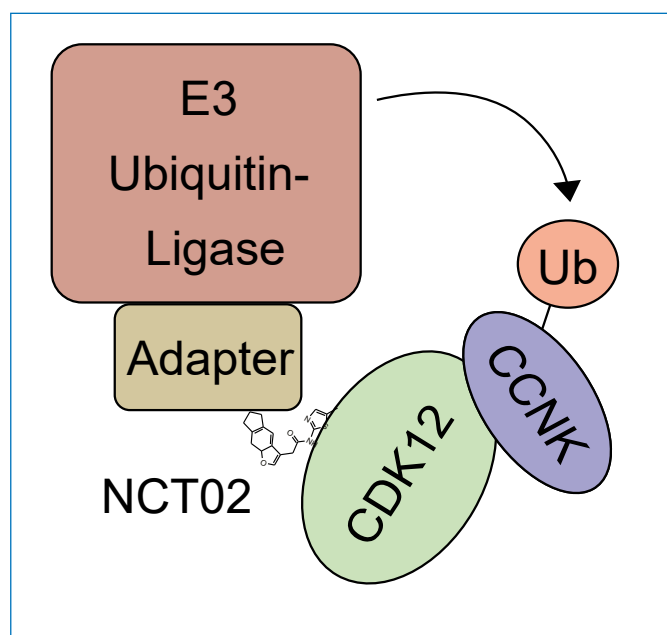
angesiedelt ist, wurde das Molekül NCT02 in einem Hochdurchsatz-Screen mit mehr als 80.000 bisher nicht charakterisierten, niedermolekularen Substanzen als Top-Kandidat identifiziert, da es patientenabgeleitete Tumorzell-Sphäroidkulturen hochwirksam an der Vermehrung hinderte. Gleichzeitig zeigte NCT02 keine Aktivität in nichtmalignen Zellen. Weitere Tests mit NCT02 an insgesamt 24 Patienten-abgeleiteten Sphäroidkulturen mit unterschiedlichen molekularen Profilen ergaben eine Gruppe von besonders empfindlichen und eine Gruppe von eher resistenten Kulturen. Die Ursache für dieses unterschiedliche Ansprechen blieb zunächst unklar, zumal der Wirkmechanismus von NCT02 nicht bekannt war.

## NCT02 induziert Zelltod und hemmt die Reparatur von DNA-Schäden

Um zu verstehen, wie NCT02 kolorektale Karzinomzellen hemmen kann, wurden verschiedene Experimente durchgeführt. Hierbei konnte beobachtet werden, dass NCT02 in empfindlichen Zellkulturen Zelltod auslöste. Dieser Vorgang war verbunden mit einer Herunterregulierung von Genen, die an der DNA-Schadensantwort beteiligt sind, und entsprechend mit einer Anhäufung von DNA-Schäden, die bei jeder Zellteilung zufällig entstehen und die in gesunden Zellen repariert werden.

## Cyclin K und die Cyclin-abhängige Kinase 12 sind Zielstrukturen von NCT02

Das Entschlüsseln des Wirkmechanismus einer unbekannt Substanz ist nach wie vor eine große technische Herausforderung. Um die Zielstrukturen



**[Abb. 1]** Wirkmechanismus von NCT02. NCT02 wirkt als „molekularer Klebstoff“, indem es ein Enzym (E3 Ubiquitin-Ligase) in die Nähe von CCNK/CDK12 bringt, welches wiederum CCNK/CDK12 anhand von Ubiquitinierung (Ub) für den Abbau über das Proteasom markiert.

von NCT02 zu identifizieren, wurden daher mehrere unabhängige Ansätze gewählt. Genexpressionsanalysen wurden verwendet, um Eiweiße zu identifizieren, deren Aktivität die Expression der herunterregulierten Gene beeinflussen kann. Zusätzlich wurden Experimente auf Proteinebene durchgeführt, die untersuchten, welche Eiweiße durch NCT02 in ihrer Stabilität verändert werden und welche Eiweiße von NCT02 gebunden werden. Dabei fanden sich sowohl die transkriptionelle Cyclin-abhängige Kinase 12 (CDK12) als auch ihr Komplexpartner Cyclin K (CCNK) unter den Top-Kandidaten.

### NCT02 wirkt als „molekularer Klebstoff“ und führt zum Abbau von CCNK/CDK12

Interessanterweise konnte zunächst kein Einfluss von NCT02 auf die Aktivität des Eiweißkomplexes gemessen werden – ein ansonsten häufiger Wirkmechanismus von Wirkstoffen in der Krebstherapie. Die Behandlung von Tumor-Sphäroidzellen mit NCT02 führte hingegen zu einer verminderten Konzentration der beiden Eiweiße. Diese Reduktion der CCNK und CDK12 Eiweißlevel konnte durch Hemmung der zelleigenen Eiweißabbaumaschinerie, dem Proteasom, verhindert werden, was bewies, dass die beiden Eiweiße aktiv durch das Proteasom abgebaut wurden. In aufwendigen biochemischen Versuchen und Berechnungsmodellen konnte nicht nur gezeigt werden, dass der hemmende Effekt von NCT02 auf einen Abbau von CDK12 und CCNK zurückzuführen ist, sondern dass NCT02 an CDK12 bindet und hierbei als eine Art „molekularer Klebstoff“ fungiert. Dieser bringt ein Enzym, das Proteine für den Abbau über

das Proteasom markiert, in die Nähe von CCNK und löst dadurch den Abbau von CCNK und CDK12 aus. (Abb 1) Damit gehört NCT02 zu einer neuen Klasse von Substanzen, die gezielt den Abbau bestimmter Eiweiße starten und sich damit von bisher in der Krebstherapie etablierten zielgerichteten Wirkstoffen, die insbesondere auf die Aktivität bestimmter Eiweiße abzielen, erheblich unterscheiden.

### TP53-Mutationen und molekularer Subtyp 4 begünstigen NCT02-Sensitivität

Um potentielle Marker zu identifizieren, die einen Hinweis auf das Ansprechen von kolorektalen Karzinomen auf NCT02 geben, wurden molekulare Veränderungen in empfindlichen und resistenten Kulturen verglichen. Hierbei wiesen Tumorzellkulturen mit Inaktivierung des Eiweißes TP53, das eine wichtige Rolle in der Aktivierung der Reparatur von DNA-Schäden spielt, eine deutlich höhere Sensitivität gegenüber NCT02 im Vergleich zu TP53-Wildtyp-Kulturen auf. Anhand der Genexpressionsmuster wurden einzelne Patientenkulturen bekannten molekularen Subtypen zugeordnet. Patientenkulturen des Subtyps 4 erwiesen sich hierbei als signifikant empfindlicher auf NCT02 als andere Subtypen. Interessanterweise sind kolorektale Karzinome des Subtyps 4 dafür bekannt, dass sie einen hohen Anteil an Stammzell-ähnlichen Krebszellen und eine besonders schlechte Prognose aufweisen.

### Ausblick

Die beschriebenen, experimentellen Daten identifizieren einen möglichen neuen und vielversprechenden Therapieansatz

für eine molekular definierte Gruppe von kolorektalen Karzinomen. Vor einem möglichen Einsatz bei Patienten im Rahmen von klinischen Studien müssen allerdings noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

NCT02 liefert darüber hinaus weitere, wichtige Evidenz für die Wirksamkeit des zielgerichteten Eiweißabbaus als neuen therapeutischen Ansatz. Der Wirkmechanismus der „molekularen Klebstoffe“ macht möglicherweise Eiweiße angreifbar, die das mit bisher bekannten Substanzen nicht waren, und erweitert damit potentiell den bisher nur geringen Anteil aller Eiweiße einer Zelle, die mit Wirkstoffen gezielt inaktiviert werden können. Daraus könnten sich weitere neue Ansätze für Krebstherapien ergeben. ■

### REFERENZEN

S. M. Dieter, C. Siegl, P. L. Codó, et al. Degradation of CCNK/CDK12 is a druggable vulnerability of colorectal cancer. In: Cell reports, Volume 36, Issue 3, 20 July 2021

### KONTAKT

Dr. med. Sebastian Dieter  
Translationale funktionelle Krebsgenomik  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen  
(NCT) Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 460, 69120 Heidelberg  
sebastian.dieter@nct-heidelberg.de

# Auswirkung der COVID-19-Pandemie auf die Versorgung von Krebserkrankten

Johanna Kirchberg<sup>1,2</sup>, Jürgen Weitz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Viszeral, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Fetscherstraße 74, 01307, Dresden

<sup>2</sup> Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)



[Abb. 1] Gastrointestinales Tumorboard am NCT/UCC. © Uniklinikum Dresden/Thomas Albrecht

Seit ihrem Beginn in Wuhan, China 11/2019 hat die COVID-19-Pandemie durch das SARS-CoV-2-Virus massive Auswirkungen auf den Gesundheitssektor, Wirtschaft, Bildung und nahezu alle anderen Lebensbereiche gehabt. Bis zum heutigen Tag sind weltweit über 500 Mio. SARS-CoV-2-Infektionen bekannt und über 6 Mio. Menschen an und mit COVID-19 gestorben [1].

Krebspatientinnen und -patienten sind in dieser Pandemie gleich mehrfach betroffen: Einerseits sind sie aufgrund der krebs- oder therapieassoziierten Immunsuppression gegenüber der Normalbevölkerung deutlich gefährdeter, an COVID-19 zu erkranken und einen schweren Verlauf zu erleiden. Andererseits wurde in vielen Ländern das Screening auf Krebserkrankungen und

sogar die Behandlung und Nachsorge von Krebserkrankten teilweise erheblich reduziert oder komplett eingestellt. Die kurz- und mittelfristigen Folgen für Krebspatientinnen und -patienten wurden recht gut dokumentiert. Die Langzeitfolgen für die Prognose von Betroffenen und das Gesundheitssystem werden erst in einigen Jahren absehbar sein. Dennoch existieren verschiedene Modelle, die versuchen, diese zukünftigen Folgen vorherzusagen.

## Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf Krebsbehandlung

Das Deutsche Statistische Bundesamt hat während der COVID-19-Pandemie 2020 gegenüber 2019 einen Rückgang der stationären Behandlung von Krebserkrankten von 1,54 Mio. Fällen auf 1,45 Mio. Fälle um 6 % dokumentiert [2].

Insbesondere bei Dickdarmkrebs und Hautkrebs kam es zu einer Abnahme von 11 % bzw. 10 %.

Das Sächsische Krebsregister bestätigt ebenfalls einen signifikanten Rückgang von Krebserstdiagnosen während des ersten Lockdowns [3].

Auch am NCT/UCC konnten wir diesen Rückgang bei den Tumorboardvorstellungen während des 1. Lockdowns von 03/2020 bis 05/2020 innerhalb der 1. Welle um 9,4 % bestätigen (Abb.1). Hier waren vor allen Dingen Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinomen (-25,5 %) und Kolonkarzinomen betroffen (-17,5 %) [4].

Eine Untersuchung zu den Einschränkungen medizinischer Leistungen für

Krebserkrankte an deutschen Comprehensive Cancer Centers (CCCs) während der COVID-19-Pandemie in Deutschland hat insbesondere bei Tumornachsorgen, aber auch bei Diagnostik, Chemotherapien und Operationen Reduktionen ergeben [5].

Erfreulicherweise waren wir am Universitätsklinikum Dresden während der Pandemie in der Lage, Chemotherapien, Radiotherapien und Operationen bei Krebs in weiten Teilen bei den meisten Entitäten uneingeschränkt fortzuführen. Tumornachsorgeuntersuchungen wurden mit Augenmaß verschoben oder – soweit möglich – telefonisch durchgeführt, um die Infektionsgefahr für die Patientinnen und Patienten vor Ort zu reduzieren und Ressourcen zu schonen.

Weltweit waren insbesondere Krebsfrüherkennungsuntersuchungen von starken Einschränkungen während der Pandemie betroffen.

Morris et al. demonstrierten in UK 04/2020 gegenüber 04/2019 einen Rückgang von Koloskopien um 92%. Die Anzahl an Operationen für kolorektale Karzinome ging um ca. 30% zurück. Im Jahr 2020 erhielten 3.500 Erkrankte weniger die Diagnose kolorektales Karzinom, als erwartbar gewesen wäre.

Hanna et al. konnten in einer Metaanalyse von 34 Studien mit insgesamt 1.272.682 Teilnehmenden vor der Pandemie bei 17 verschiedenen Tumorentitäten zeigen, dass schon 4 Wochen Therapieverzögerung gerade bei Aufschieben von Operationen negative Effekte auf das Überleben haben [6].

Eine in Lancet Oncology publizierte aktuelle Arbeit der COVIDSurg Collaborative konnte bei 15 Tumortypen aus 61 Ländern an 20.006 Patientinnen und Patienten mit kurativer Operationsindikation zeigen, dass aufgrund pandemie-assoziiertes Lockdowns insgesamt 10% der Patienten nach 6 Monaten Follow-Up nicht operiert wurden [7].

In Zusammenschau der beiden Arbeiten von Hanna und der COVIDSurg Collaborative ist bei der Wartezeit von 24 Wochen auf eine kurative Operation bei diesen Patientinnen und Patienten von einem erheblichen negativen Effekt auf das Überleben auszugehen. Verschiedene Modellierungen sagen einen zukünftig deutlichen Anstieg von „avoidable cancer deaths“ aufgrund von Diagnostik- oder Therapieverzögerungen voraus [8]. Wieder scheint hier der Effekt bei kolorektalen Karzinomen mit einem modellierten Anstieg der Todesfälle um 15,3 – 16,6% am höchsten zu sein.

In Folge sind auch bei uns in Deutschland in Zukunft häufiger fortgeschrittenere Tumorstadien zu erwarten. Dieses Phänomen wird auch „Stage Shift“ genannt. Es gibt aus Japan erste Evidenz für einen Stage Shift hin zu höheren Tumorstadien bei kolorektalen und Magenkarzinomen [9].

Die Langzeitfolgen für die Prognose von Krebserkrankten und das Gesundheitssystem werden erst in einigen Jahren absehbar sein.

### Zusammenfassung

Die COVID-19-Pandemie hat zu messbaren und langanhaltenden Verzögerungen bei Diagnostik und Therapie

gastrointestinaler Tumorerkrankungen, insbesondere bei kolorektalen Tumoren, geführt. Ein Teil dieser Effekte ist Folge einer in der jeweiligen Situation nachvollziehbaren Konzentration der medizinischen Ressourcen auf unmittelbar bedrohte Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19-Infektion. Zusätzlich bestand auch eine – ebenfalls nachvollziehbare – Zurückhaltung von Erkrankten, sich bei nicht unmittelbar bedrohlich erscheinenden Symptomen in ärztliche Abklärung zu begeben.

Obwohl belastbare Langzeitdaten noch fehlen, ist zu erwarten, dass es weltweit aufgrund von Einschränkungen während der COVID-19 Pandemie mit Verzögerung zu einem Anstieg und fortgeschrittenen Tumorstadien von Krebserkrankungen kommen wird. Das Überleben von vielen Betroffenen wird voraussichtlich negativ beeinträchtigt werden.

Aus der Sicht von onkologisch tätigen Ärztinnen und Ärzten ist die Bereitstellung zusätzlicher Ressourcen für das voraussichtlich notwendige „Nachholen“ der verzögerten Diagnostik und Behandlung dieser Patientengruppe in Zukunft dringend zu empfehlen. Dies stellt in Zeiten von Personalknappheit im nationalen Gesundheitssystem eine große Herausforderung dar.

Eine Zentralisierung der Behandlung komplexer und fortgeschrittener Tumorerkrankungen an onkologischen Spitzenzentren mit der Bereitstellung von qualifiziertem Fachpersonal in ausreichender Anzahl ist auch aus diesen Gründen erstrebenswert. ■



## REFERENZEN

1. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1103240/umfrage/entwicklung-der-weltweitentodesfaelle-aufgrund-des-coronavirus/>.
2. [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/02/PD22\\_N005\\_231.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/02/PD22_N005_231.html).
3. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/218914/Dokumentierte-Krebsneuerkrankungen-in-den-klinischen-Krebsregistern-Sachsens-im-Verlauf-der-COVID-19-Pandemie>.
4. Kirchberg, J., et al., Influence of the First Wave of the COVID-19 Pandemic on Cancer Care in a German Comprehensive Cancer Center. *Front Public Health*, 2021. 9: p. 750479.
5. Fröhling, S.A., Volker, Versorgung von Krebspatienten: Corona-Effekt in der Onkologie. *Dtsch Arztebl*, 2020. 117(46): p. A-2234 / B-1893.
6. Hanna, T.P., et al., Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Nov 4;371:m4087.
7. COVIDSurg Collaborative. Effect of COVID-19 pandemic lockdowns on planned cancer surgery for 15 tumour types in 61 countries: an international, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*, 2021. 22(11): p. 1507-1517.
8. Maringe, C., et al., The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*, 2020. 21(8): p. 1023-1034.
9. Kuzuu, K., et al., Gastrointestinal Cancer Stage at Diagnosis Before and During the COVID-19 Pandemic in Japan. *JAMA Netw Open*, 2021. 4(9): p. e2126334.

## KONTAKT

Dr. med. Johanna Kirchberg,  
FEBS (Surgical Oncology)  
Oberärztin,  
Leiterin Viszeralonkologisches Zentrum  
Fachärztin für Viszeralchirurgie und  
spezielle Viszeralchirurgie  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen  
Dresden (NCT/UCC)  
Klinik und Poliklinik für Viszeral-,  
Thorax- und Gefäßchirurgie (VTG)  
johanna.kirchberg@ukdd.de

# Der onkologische Notfall

## Nottracheotomie und Blutstillung bei akuter Tumorblutung bei großen Kopf-Hals-Tumoren

Henry Leonhardt, Michaela Buckova, Günter Lauer, Dominik Haim  
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Dresden

Seit einigen Jahren beobachten wir bei Erstvorstellung eine zunehmende Zahl von T4-Tumoren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich. Diese Patientinnen und Patienten stellen sich häufig erst bei aus-

geprägten Symptomen des Tumors, wie Schluckbeschwerden oder Kachexie vor, aber vor allem bei Luftnot oder starken oralen Tumorblutungen. Diese Notfälle, die auch nach alleiniger Radio-Chemo-

therapie dieser großen Neoplasien durch den Tumorzerfall auftreten können, machen eine sofortige zielgerichtete Intervention mit einer interdisziplinären Beteiligung notwendig [1].

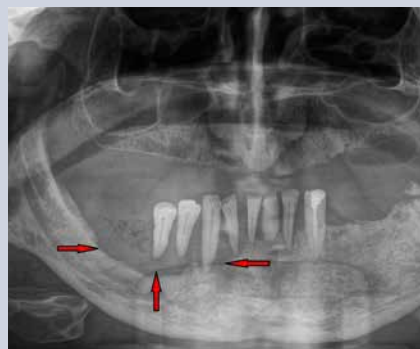
### Fallbeispiel 1: Männlicher Patient, 58 Jahre

Nachdem sich der Patient bereits zweimal wegen einer Tumorblutung in der Chirurgischen Notaufnahme (CNA) des Universitätsklinikums Dresden vorgestellt hatte, die jeweils mit einer Tamponade und elektrokauterisch bipolar gestillt werden konnte, und dem Patienten mehrfach dringend aber erfolglos nahegelegt worden war, sich einer Tumortherapie zu stellen, kam es im Sommer 2021 bei progredientem Tumorwachstum erneut zu einer rettungsgebundenen Vorstellung in der CNA mit massiver Tumorblutung und Luftnot bei Verdacht auf deutliche Aspiration.

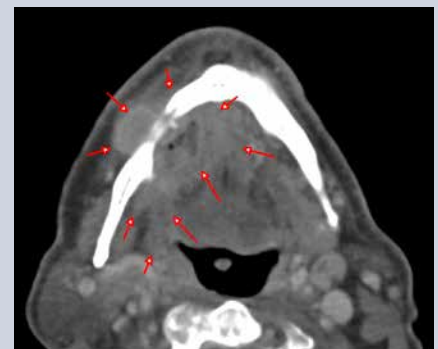
Die im Verlauf angefertigte Röntgenaufnahme des Unterkiefers verdeutlichte eine ausgedehnte Knocheninfiltration (Abb.1). Die Computertomographie (CT) zeigte ein großes, infiltrativ wachsendes, später histologisch klassifiziertes Plattenepithelkarzinom des Mundbodens mit Mittellinienüberschreitung (Abb. 2).

Bei eingeschränkter Mundöffnung war eine Tamponade und lokale Blutstillung im Schockraum nicht erfolgreich, so dass die Indikation zur Nottracheotomie und operativen Blutstillung gestellt wurde.

Das Geschehen war durch die Kombination aus Blutung und Luftnot mit hochgradigem Aspirationsverdacht so fulminant, dass eine interventionelle Blutstillung zu lange gedauert hätte und eine sofortige Nottracheotomie durch den MKG-Chirurgen indiziert wurde. Dabei wurde noch in der CNA die Sauerstoffapplikation und teilweise Tamponade durch den Anästhesisten und den MKG-Chirurgen sichergestellt. Eine Schutzintubation gestaltete sich durch die Blutmengen und die eingeschränkte Mundöffnung als schwierig. Durch die sofortige erfolgreiche Tracheotomie verringerte sich die Blutung, sistierte aber trotz der inzwischen optimierten Tamponaden bei gesichertem Atemweg nicht.



[Abb. 1] Orthopantomogramm; durch Pfeile markierte ausgedehnte Knocheninfiltration des Unterkiefers



[Abb. 2] Computertomografie; durch Pfeile markierte Tumorinfiltration des Mundbodens

## Fallbeispiel 2: Männlicher Patient, 77 Jahre

Bei dem Patienten wurde wegen eines ausgedehnten Tumors im Bereich des rechten Mundbodens (Abb.3) mit Infiltration der Mandibula (Abb. 4) sowie einer Palliativsituation wegen eines gleichzeitig bestehenden Prostatakarzinoms eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt.

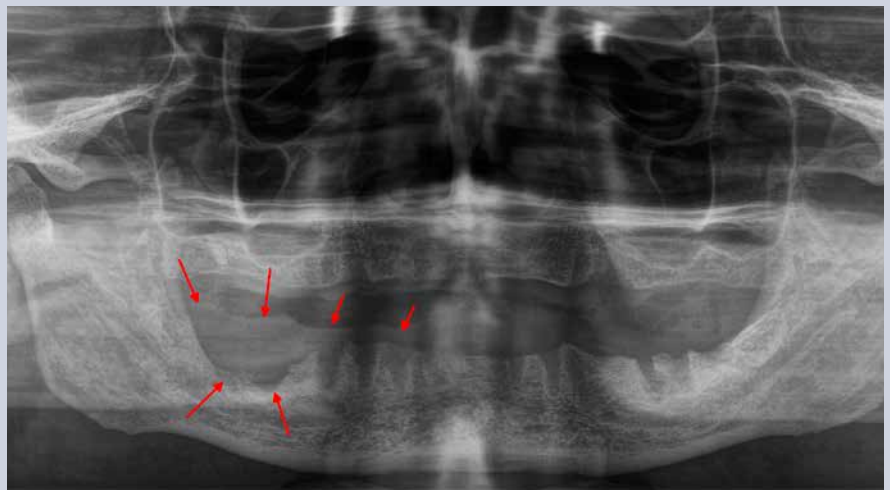
Schon aus der Strahlenklinik heraus kam es zu wiederholten notfallmäßigen Vorstellungen wegen starken Tumorblutungen aus dem therapiebedingt zerfallenden Tumor. Deswegen wurde der Patient zur Sicherung des Atemweges tracheotomiert und eine lokale chirurgische Blutstillung durchgeführt.



**[Abb. 3]** klinisches Bild des großen Plattenepithelkarzinoms des Mundbodens mit Infiltration von Unterkiefer und Wange rechts vor Therapiebeginn

Die Strahlentherapie konnte im Anschluss beendet werden, ohne dass bei dem ausgedehnten Tumorbefund eine komplette Tumorregression durch die Radiatio erreicht werden konnte. Im Verlauf wurde der Patient über das Brückenteam in der Häuslichkeit versorgt. Trotz Aufklärung über potentielle schwere Blutungen aus dem Tumorbereich wurde ein interventioneller radiologischer Eingriff zum Gefäßverschluss vom Patienten und seiner Familie abgelehnt.

Nach einer weiteren Woche kam es erneut zu einer Vorstellung des Patienten mit dem Rettungsdienst bei schwerer Tumorblutung, so dass die sofortige Blutstillung durch einen Gefäßverschluss der Arteria carotis externa oberhalb des Abganges der Arteria thyroidea durchgeführt wurde. Im Anschluss konnte der Patient in gebessertem Allgemeinzustand in die Weiterbetreuung durch das Brückenteam entlassen werden. Zu weiteren Vorstellungen des Patienten wegen Blutungen kam es nicht.



**[Abb. 4]** Orthopantomogramm; zeigt den Tumor und die Knocheninfiltration des Unterkiefers (markiert durch Pfeile), die Zahnsanierung wurde vor Radiochemotherapie durchgeführt

### Zusammenfassung:

Tumoren im Kopf-Hals-Bereich können sowohl bei Therapieverzögerung als auch bei therapiebedingtem Tumorzerfall zu akut-lebensbedrohlichen Situationen durch Blutungen mit konsekutiver Kompromittierung der Atemwege bzw. Aspiration führen, die schwierig zu kontrollieren sind und

damit konsequent therapiert werden müssen. Die Ligatur der Arteria carotis externa oder einzelner Äste ist in der Literatur sowohl als Notfalltherapie [2] als auch als prophylaktische Maßnahme beschrieben [3]. Dabei wird neben der Sicherung der Atemwege z. B. durch Tracheotomie oder Schutzintubation oft eine akute Blutstillung durch

den Verschluss des oder der zuführenden Gefäße durch die interventionelle Radiologin bzw. den Radiologen oder die chirurgisch-tätigende Kollegin bzw. den Kollegen notwendig. Dabei ist die Ligatur der Arteria carotis externa oder deren Äste ein einfaches, sicheres und akut lebensrettendes Verfahren [2]. ■

### KONTAKT

PD Dr. med. Dr. med.dent. Henry Leonhardt  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
der TU Dresden  
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-  
und Gesichtschirurgie  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
Telefon 0351 458-5205  
henry.leonhardt@ukdd.de

### LITERATUR

- [1] Bergamini C, Ferris RL, Xie J, Mariani G, Ali M, Holmes WC, Harrington K, Psyrrri A, Cavalieri S, Licitra L. Bleeding complications in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2021 Sep;43(9):2844-2858. doi: 10.1002/hed.26772. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34117666
- [2] Kumar T, Yadav V, Ravi K, Ramaswamy K, Patel MH, Kothari K. External Carotid Artery Ligation in Squamous Cell Carcinomas of the Oral Cavity and Oropharynx: an Oncological Emergency. *Indian J Surg*. 2015 Dec;77(Suppl 3):850-2. doi: 10.1007/s12262-014-1035-4. Epub 2014 Jan 23. PMID: 27011469
- [3] Wurm J, Göde U, Fucak A. [Ligature of the carotid arteries performed prophylactically or as an emergency procedure in patients with malignant tumours of the head and neck]. *HNO*. 2000 Jan;48(1):22-7. doi: 10.1007/s001060050004. PMID: 10663045

# Immunmikromilieu im gesunden Darmgewebe als Risikofaktor für Darmkrebs beim Lynch-Syndrom

Aysel Ahadova<sup>1,2</sup>, Lena Bohaumilitzky<sup>1,2</sup>, Matthias Kloor<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Angewandte Tumorbologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg

<sup>2</sup> Klinische Kooperationsseinheit Angewandte Tumorbologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

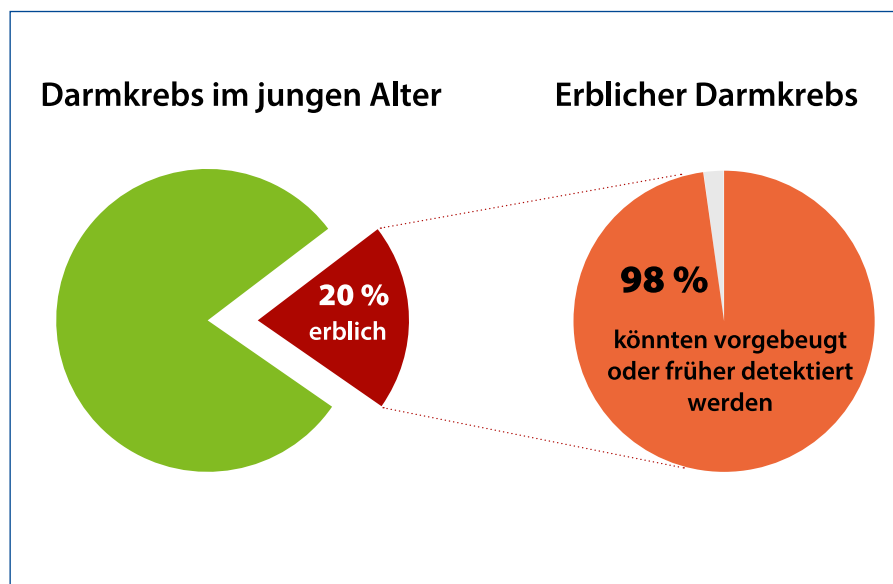
## Gegenstand der Forschung: Erblicher Darmkrebs

Erbliche Tumorsyndrome sind für 20 % der Darmkrebsfälle im jungen Alter verantwortlich [1]. Wenn man betroffene Familien mit erblichen Tumorsyndromen rechtzeitig identifiziert, können 98 % der damit assoziierten Tumoren früher diagnostiziert oder ganz verhindert werden [2] (Abb. 1). Diese Zahlen verdeutlichen, wie wichtig es ist, erblichen Darmkrebs zuverlässig zu erkennen.

Das häufigste erbliche Darmkrebs-syndrom ist das Lynch-Syndrom mit bis zu 400.000 Betroffenen allein in Deutschland. Im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung haben Lynch-Syndrom-Anlageträger ein drastisch erhöhtes Lebenszeitrisiko zwischen 30 und 80 %, insbesondere für Darmkrebs und Gebärmutterkrebs, aber auch für Tumorerkrankungen in anderen Organen [3]. Auf Grund der großen Streuung ist es immer noch sehr schwierig, das individuelle Krebsrisiko für einzelne Betroffene vorherzusagen und Vorsorgemaßnahmen entsprechend anzupassen.

## Lynch-Syndrom und Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

Lynch-Syndrom-assoziierte Tumoren entstehen durch den Ausfall der DNA-Mismatch-Reparatur (MMR) [4]. Dieser Ausfall führt zu einer Anhäufung von Mutationen an repetitiven Sequenzen (Mikrosatelliten) und bedingt so den molekularen Phänotyp der Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) [5]. Wenn kodierende Mikrosatelliten von MSI betroffen sind, können durch eine Verschiebung des Leserasters völlig neue



**[Abb. 1]** Anteil der erblich-bedingten Darmkrebsfälle bei jungen Patientinnen und Patienten und das daraus resultierende Potenzial Tumoren zu verhindern. Jeder fünfte Patient, der in einem Alter von unter 50 Jahren mit Darmkrebs diagnostiziert wird, trägt eine mit dem Tumor assoziierte Keimbahnvariante [1]. Die meisten dieser Tumoren könnten vorgebeugt oder früher detektiert werden, wenn die erbliche Veranlagung bekannt wäre und entsprechende Präventionsmaßnahmen ergriffen würden [2].

Proteinsequenzen, sogenannte Frameshift-Peptide (FSP) entstehen, welche MSI-Tumoren zu hoch-immunogenen Tumoren machen [6].

## Immunologische Konsequenzen des MSI-Phänotyps

Auf Grund der hohen Immunogenität sprechen erblich-bedingte und sporadisch auftretende MSI-Tumoren sehr gut auf Immun-Checkpoint-Blockade an [7]. Die starke Immunogenität von kolorektalen MSI-Tumoren spiegelt sich auch in einer dichten Infiltration mit T-Zellen, häufig auftretenden Immun-evasionsmechanismen und einer guten klinischen Prognose wider [8–10]. Interessanterweise zeigen gesunde, tumorfreie Lynch-Syndrom-Anlageträger bereits eine systemische Immunantwort,

die spezifisch gegen die FSP-Antigene gerichtet ist [11]. Dies deutet auf eine vor der Tumorentstehung erworbene Immunantwort gegen FSP-Antigene in Lynch-Anlageträgern hin, möglicherweise vermittelt durch die Begegnung von Immunzellen mit präkanzerösen Läsionen [12].

Bisher war es unklar, ob neben systemischen Immunantworten beim Lynch-Syndrom auch Anzeichen einer lokalen Immunüberwachung in der Darmschleimhaut zu erkennen sind. In unserer aktuellen Studie haben wir daher erstmals das mukosale Immunmilieu in Lynch-Anlageträgern ausführlich charakterisiert. [13].

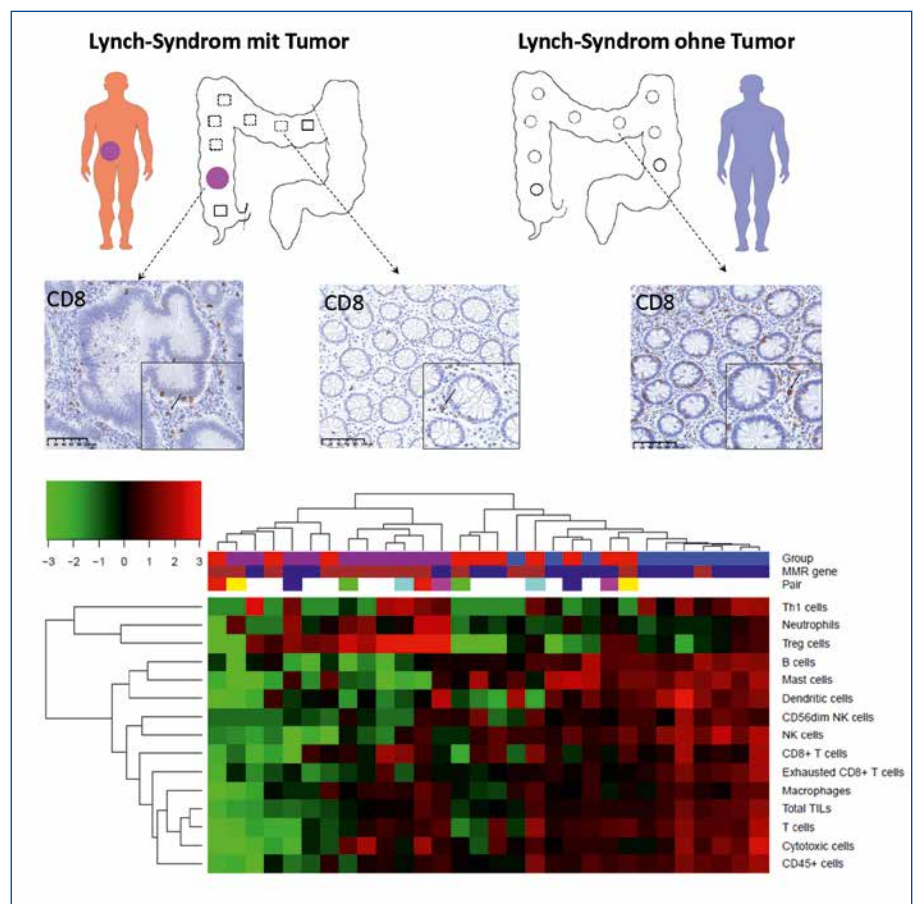


## Tumorfreie Lynch-Syndrom-Anlageträgerinnen und -Anlageträger und Lynch-Syndrom-Patientinnen und -Patienten mit manifestem Tumor zeigen Unterschiede in mukosalen Immunprofilen

Zunächst wurde eine quantitative Analyse von T-Zellen (CD3-positive, zytotoxische CD8-positive und regulatorische FOXP3-positive T-Zellen) durchgeführt. Die Analyse stellte fest, dass sich Patientinnen und Patienten mit und ohne Lynch-Syndrom in der mukosalen Immunzellkomposition unterschieden. Interessanterweise zeigten sich Unterschiede auch beim Lynch-Syndrom mit und ohne manifestem Tumor. Diese Unterschiede haben sich durch eine umfassende Expressionsanalyse von 770 immunrelevanten Genen nochmals verdeutlicht. So waren diese zwei Gruppen in einer Cluster-Analyse sehr klar voneinander getrennt. Auch das Tumorgewebe selbst unterschied sich sehr deutlich von der normalen Darmschleimhaut und zeigte eine Überrepräsentation der Zellpopulationen, die mit einem immunsupprimierenden Milieu assoziiert sind [14, 15] (Abb. 2).

### Hat die Immuninfiltration der Darmschleimhaut eine Bedeutung für das Tumor-Risiko?

Die Unterschiede in den Immunprofilen von Lynch-Anlageträgerinnen und -Anlageträgern mit und ohne Tumor könnten eine mögliche immunsupprimierende Wirkung des anwesenden Tumors widerspiegeln oder aber darauf hindeuten, dass das mukosale Immunmikromilieu das Risiko für Darmkrebs beim Lynch-Syndrom aktiv beeinflusst. Um diese klinisch relevante Frage



**[Abb. 2]** Studiendesign und Ergebnisse. Das Hauptziel der Studie war die Charakterisierung des Immunmikromilieus in der normalen Darmschleimhaut von Lynch-Syndrom-Anlageträgerinnen und -Anlageträgern, Lynch-Syndrom-Tumor-Patientinnen und -Patienten sowie Lynch-Syndrom-assoziierten Darmtumoren. Für die Analyse wurden hauptsächlich zwei Methoden eingesetzt: quantitative T-Zell-Analyse mittels immunohistochemischer Färbung mit 3 T-Zell-Markern und eine umfassende Expressionsanalyse der 770 immunrelevanten Gene.

weiter aufzuschlüsseln, wurde die Immuninfiltration bei Lynch-Patientinnen und -Patienten mit der Zeit zur Tumorentwicklung korreliert. Die Langzeit-Beobachtungsdaten wurden aus der CAPP2-Studie entnommen, die den Effekt von Aspirin auf das Tumorrisiko bei Lynch-Syndrom-Anlageträgerinnen und -Anlageträgern untersucht hat [16]. Tatsächlich hatten Lynch-Syndrom-

Anlageträgerinnen und -Anlageträger mit einer höheren Dichte von T-Zellen in der Darmschleimhaut ein geringeres Risiko, in den folgenden Jahren an Darmkrebs zu erkranken.

## Fazit und Ausblick

Das Immunsystem könnte schon lange vor der klinischen Tumor-Manifestation die Evolution von Tumorzellklonen beeinflussen [17]. Dies legt nahe, dass Ansätze, die das Immunsystem unterstützen, in einem präventiven Szenario bei Lynch-Syndrom-Anlageträgerinnen und -Anlageträgern das Tumorrisiko senken könnten. Wir haben bereits FSP-Antigene identifiziert, die häufig in der Lynch-Syndrom-Tumorevolution auftreten und

konnten in ersten präklinischen und klinischen Studien die Verträglichkeit und immunologische Wirksamkeit einer FSP-basierten Vakzine zeigen [18, 19]. Zukünftige klinische Studien müssen zeigen, ob Vakzinierungen tatsächlich Lynch-Syndrom-assoziierte Tumoren verhindern können. Die aktuelle Studie liefert neue Hinweise darauf, dass eine ausgeprägte Immunantwort tatsächlich die klinische Tumormanifestation verzögern oder gar verhindern kann. ■

## KONTAKT

Dr. Aysel Ahadova  
Abteilung für Angewandte Tumorbio-  
logie  
Ärztl. Direktor: Prof. Magnus von Knebel Doeberitz  
Institut für Pathologie  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 224  
69120 Heidelberg  
aysel.ahadova@med.uni-heidelberg.de  
Telefon 06221 56-35591

## REFERENZEN

1. Stoffel, E.M., et al., Germline Genetic Features of Young Individuals With Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 2018. 154(4): p. 897-905 e1.
2. Stanich, P.P., et al., A High Percentage of Early-Age Onset Colorectal Cancer is Potentially Preventable. *Gastroenterology*, 2020.
3. Dominguez-Valentin, M., et al., Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med*, 2019.
4. de la Chapelle, A., Microsatellite instability. *N Engl J Med*, 2003. 349(3): p. 209-10.
5. Jiricny, J., Postreplicative mismatch repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013. 5(4): p. a012633.
6. Kloor, M. and M. von Knebel Doeberitz, The immune biology of microsatellite-unstable cancer. *Trends in Cancer*, 2016. 2(3).
7. Le, D.T., et al., Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 2017. 357(6349): p. 409-413.
8. Popat, S., R. Hubner, and R.S. Houlston, Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*, 2005. 23(3): p. 609-18.
9. Dolcetti, R., et al., High prevalence of activated intraepithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol*, 1999. 154(6): p. 1805-13.
10. Kloor, M., et al., Beta2-microglobulin mutations in microsatellite unstable colorectal tumors. *Int J Cancer*, 2007. 121(2): p. 454-8.
11. Schwitalle, Y., et al., Immune response against frameshift-induced neopeptides in HNPCC patients and healthy HNPCC mutation carriers. *Gastroenterology*, 2008. 134(4): p. 988-97.
12. Kloor, M., et al., Prevalence of mismatch repair-deficient crypt foci in Lynch syndrome: a pathological study. *Lancet Oncol*, 2012. 13(6): p. 598-606.
13. Bohaumilitzky, L., et al., The Different Immune Profiles of Normal Colonic Mucosa in Cancer-Free Lynch Syndrome Carriers and Lynch Syndrome Colorectal Cancer Patients. *Gastroenterology*, 2021.
14. Powell, D.R. and A. Huttenlocher, Neutrophils in the Tumor Microenvironment. *Trends Immunol*, 2016. 37(1): p. 41-52.
15. Fontenot, J.D., M.A. Gavin, and A.Y. Rudensky, Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol*, 2003. 4(4): p. 330-6.
16. Burn, J., et al., Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2020. 395(10240): p. 1855-1863.
17. Ballhausen, A., et al., The shared frameshift mutation landscape of microsatellite-unstable cancers suggests immunoediting during tumor evolution. *Nat Commun*, 2020. 11(1): p. 4740.
18. Gebert, J., et al., Recurrent Frameshift Neoantigen Vaccine Elicits Protective Immunity With Reduced Tumor Burden and Improved Overall Survival in a Lynch Syndrome Mouse Model. *Gastroenterology*, 2021.
19. Kloor, M., et al., A Frameshift Peptide Neoantigen-Based Vaccine for Mismatch Repair-Deficient Cancers: A Phase I/IIa Clinical Trial. *Clin Cancer Res*, 2020. 26(17): p. 4503-4510.

# Stiftung zur Förderung der Hochschulmedizin in Dresden



## Stiftung Hochschulmedizin Dresden

Die Stiftung Hochschulmedizin Dresden wurde 2012 errichtet. Ihr Zweck ist es, die Dresdner Hochschulmedizin am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus und der Medizinischen Fakultät Dresden in den Bereichen Krankenversorgung/Patientenfürsorge, medizinische Forschung sowie Aus- und Weiterbildung zu fördern.

Die Stiftung hat das Ziel, durch Spenden und Zustiftungen Mittel einzuwerben, mit denen der hervorragende Standard medizinischer Leistungen gesichert wird, ergänzende Therapiemöglichkeiten angeboten und innovative Forschungsprojekte unterstützt werden können.

Das Engagement von Ärztinnen und Ärzten für ihre Patientinnen und Patienten, welches über die Grundversorgung hinausgeht, kann häufig nur über zusätzliche Förderung unterstützt werden. Gut vernetzte Stationen, sich einander ergänzende Therapien und die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden sind für jede einzelne Patientin und jeden einzelnen Patienten ein Gewinn. Ebenso wichtig ist die Suche nach Krankheitsursachen, die Weiterentwicklung medizinischer Verfahren sowie die Bereitstellung modernster medizinischer Technik. ■

### Kontaktdaten der Stiftung:

**Dr. Andreas Sperl**

Vorsitzender des Stiftungsvorstands  
sperl@stiftung-hochschulmedizin.de

**PD Dr. med. Lena Seifert**

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

**Prof. Andreas Deußen**

Vorstandsmitglied  
deussen@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

### Spenden und Zustiftungen:

**Bankverbindung:**

Stiftung Hochschulmedizin Dresden

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

# Wenn die Krankenkasse anfragt: Arbeitsunfähig oder schon erwerbsgemindert?

Carmen Flecks  
Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg



Wenn Krebsbetroffene längere Zeit krankgeschrieben sind, haken die Krankenkassen bei Ärztinnen und Ärzten nach, wie lange die Arbeitsunfähigkeit noch andauert. Dazu nutzen sie das Formular 52. Ärztinnen und Ärzte stehen dann vor einer schwierigen Aufgabe: Kaum, dass eine Chemo- oder Strahlentherapie begonnen hat, sollen sie die genaue Dauer und den Erfolg beurteilen.

## Ärztliche Einschätzung entscheidend

Dabei sind die ärztlichen Prognosen für die Krebserkrankten von besonderer Bedeutung. Denn sie entscheiden mit darüber, ob Betroffene von der Krankenkasse aufgefordert werden, einen sogenannten Antrag auf Rehabilitation nach § 51 SGB V (Reha-Antrag) bei der Rentenversicherung zu stellen. Der Antrag kann entscheidende Auswirkungen auf die finanzielle und berufliche Zukunft Betroffener haben.

## Was bedeutet der Reha-Antrag nach § 51 SGB V?

Stellen Betroffene nicht innerhalb von 10 Wochen einen Reha-Antrag, so erhalten sie kein Krankengeld mehr. Stellen sie den Antrag, kann die Rentenversicherung den Antrag in einen Renten-Antrag umdeuten. Das kann zum Beispiel der Fall sein, wenn die Behandlung (noch) nicht anschlägt oder länger dauern wird. Dann findet möglicherweise gar keine medizinische Rehabilitation statt, in der Krebserkrankte wieder zu Kräften kommen können. Stattdessen wird eine Erwerbsminderungsrente bewilligt.

## Folgen für die Betroffenen

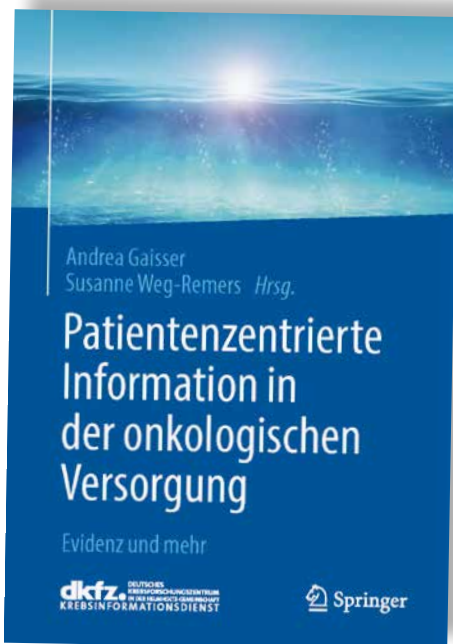
Problematisch für Krebsbetroffene ist dabei, dass die Erwerbsminderungsrente häufig geringer ist als das Krankengeld – sie also im Falle einer Berentung sofort mit finanziellen Einbußen rechnen müssen. Hinzu kommt, dass Erwerbsminderungsrenten nur befristet, in der

Regel für 1 oder 2 Jahre, bewilligt werden. Doch auch befristete Renten führen häufig dazu, dass Krebserkrankte ihren Arbeitsplatz verlieren. Nach Abschluss der Behandlung und Auslaufen der Rente, müssen sie sich erst einen neuen Arbeitsplatz suchen, um ins Arbeitsleben zurückkehren zu können.

## Fazit für die Praxis

Die Prognose, wie lange die Arbeitsunfähigkeit bei Krebserkrankten dauert, liegt zuallererst in der Kompetenz der behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Das gilt übrigens auch für die Entscheidung, wann eine Rehabilitation sinnvoll ist. Je konkreter die Angaben der Ärztinnen und Ärzte sind, die sie bei Nachfragen der Krankenkasse in Formular 52 machen, umso größer ist die Chance, dass die Krankenkassen es unterlassen, zu einem Reha-Antrag aufzufordern. Für die Krankenkasse oder auch die Rentenversicherung können sie gegebenenfalls deutlich machen, dass sich die betreffende Person noch in einer akuten Behandlungsphase befindet und eine medizinische Rehabilitation zum aktuellen Zeitpunkt nicht sinnvoll ist.

Wichtig ist, dass Ärztinnen und Ärzte die Folgen ihrer Einschätzung für die Patientinnen und Patienten kennen und mit den Betroffenen besprechen. ■



#### ZUM WEITERLESEN

„Sozialrecht: Unterstützung und Hilfen – was steht mir zu?“, Carmen Flecks in: „Patientenzentrierte Information in der onkologischen Versorgung“; Gaisser, Andrea, Weg-Remers, Susanne (Hrsg.). Patientenzentrierte Information in der onkologischen Versorgung – Evidenz und mehr. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1. Aufl. 2020. ISBN 978-3-662-60460-1. doi: 10.1007/978-3-662-60461-8

#### KONTAKT

Carmen Flecks  
Krebsinformationsdienst  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
c.flecks@dkfz-heidelberg.de

#### ALS PRAKTISCHE UNTERSTÜTZUNG UND ZUR VERTIEFUNG

Die Arbeitshilfe für Sozialdienste und ambulante Beratungsstellen mit dem Titel „§ 51 SGB V – Die Aufforderung der Krankenkasse zum Antrag auf Rehabilitation verstehen“ ist ein Kooperationsprojekt der Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., des Krebsinformationsdienstes des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), dem Sozialdienst am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT) sowie der Selbsthilfe Leben nach Krebs! e.V.

Die Arbeitshilfe steht zum kostenlosen Download auf der Webseite des Krebsinformationsdienstes zur Verfügung: <https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/arbeitshilfe-fuer-sozialdienste-und-beratungsstellen.pdf?m=1628142640&>

Anfragen für gedruckte Exemplare richten Sie bitte an:  
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen,  
Geschäftsstelle, Haus der Gesundheitsberufe, Alt-Moabit 91, 10559 Berlin.



# NCT/UCC – Forschung kompakt

Frank Buchholz

Leiter für translationale Forschung am NCT/UCC Dresden

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine bösartige Krebserkrankung des blutbildenden Systems. Sie ist gekennzeichnet durch eine unkontrollierte Vermehrung unreifer Blutzellen, der so genannten leukämischen Blasten, die durch die Störung der Differenzierungsprogramme in hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen verursacht wird. Die herkömmliche Chemotherapie kann die leukämischen Blasten wirksam eliminieren, versagt jedoch in der Regel bei der Eliminierung der unreifen, ruhenden Populationen leukämischer Vorläuferzellen. Diese können die Leukämogenese erneut antreiben,

was das Risiko eines Wiederauftretens der Krankheit (Rezidiv) erhöht und oft mit einem aggressiveren Phänotyp und einer schlechteren Prognose einhergeht. Daher richten sich wissenschaftliche Bemühungen auf die Entwicklung gezielter Therapien, indem Methoden entwickelt werden, die es erlauben, genauere prognostische Vorhersagen zu treffen und Therapien Patienten-individuell anzupassen, aber auch auf die Etablierung neuer innovativer Therapieansätze, die identifizierte therapeutische Ziele effizient ansprechen und eine dauerhafte Remission zum Ziel haben.

## KONTAKT

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



ÜBERÖRTLICHE RADIOLOGISCHE GEMEINSCHAFTSPRAXIS

[www.roentgen-dresden.de](http://www.roentgen-dresden.de) | [kontakt@roentgen-dresden.de](mailto:kontakt@roentgen-dresden.de)

## LEISTUNGSSPEKTRUM

Röntgen | Digitale Mammografie | Ultraschall | Kernspin (MRT) | Computertomografie (CT) | Interventionelle Radiologie

## RADIOLOGEN

Dipl.-Med. S. Lorenz | Dr. med. E. Dziambor | Dr. med. R.-M. Geidel |  
FÄ für Radiologie | Dr. med. M. Amler | Dipl.-Med. H.-H. Hirsch |  
Dr. med. K. Köhler | FÄ für Diagnostische Radiologie

## STANDORTE

Hauptsitz in der Schillergalerie  
**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

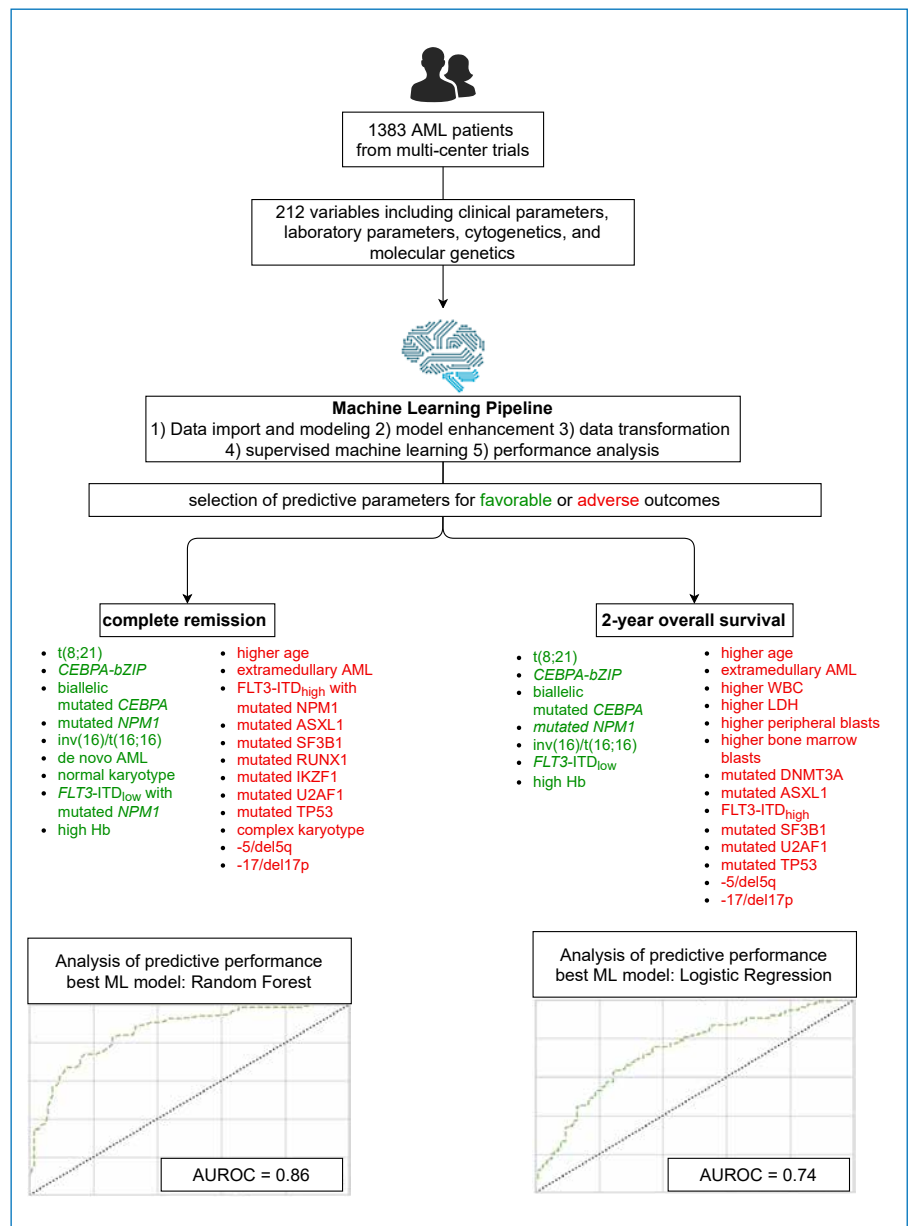
Im KH St. Joseph-Stift  
**Wintergartenstr. 15/17, 01307 Dresden**  
Tel.: 0351 44402970, Fax: 0351 44402972

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

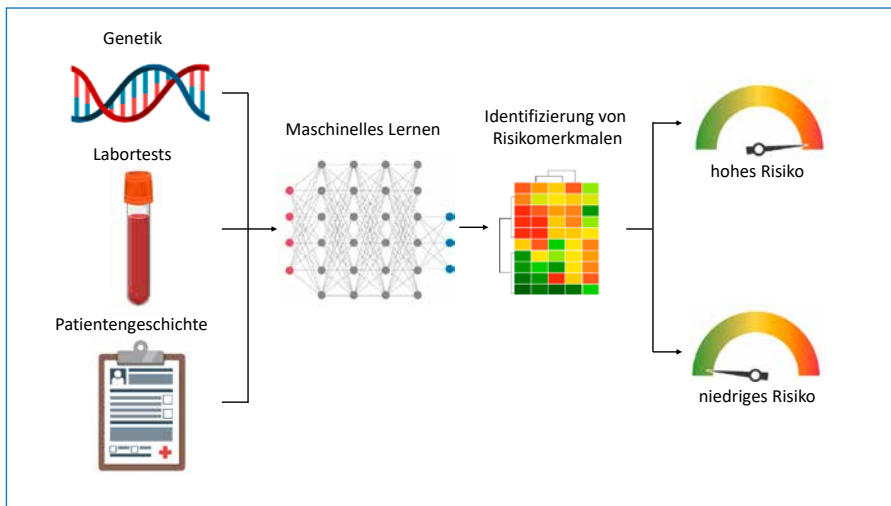
MRT am UKD, Haus 4  
**Fetscherstr. 74, 01307 Dresden**  
Tel.: 0351 312320, Fax: 0351 312350

# Vorhersage von Therapieansprechen und Gesamtüberleben bei akuten myeloischen Leukämien mit überwachtem Maschinellen Lernen

Das Erreichen einer kompletten Remission ist das Ziel der Induktionstherapie bei akuten Leukämien als auch therapierefraktären Erkrankungen, welche deutlich schlechtere Überlebenschancen aufweisen. Daher ist es entscheidend, Patientinnen und Patienten mit höherem Rückfallrisiko zu identifizieren, um Therapiekonzepte zu entwickeln, die den jeweiligen individuellen biologischen Gegebenheiten gerecht werden. Zu diesem Zweck hat die Arbeitsgruppe „AI in Cancer“ der Medizinischen Klinik I am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden einen Software-Prototyp entwickelt, welcher Vorhersagen, basierend auf der bioinformatischen Methode des überwachten Maschinellen Lernens, realisieren kann. Um die der Software zugrunde liegenden Algorithmen entsprechend zu trainieren, wurden hierbei Daten einer großen Datenbank von multizentrischen Studien mit über 1.300 Leukämie-Patientinnen und -patienten implementiert. Durch die Einspeisung von heterogenen und multidimensionalen klinischen Daten, Laborparametern sowie Informationen zur Zyto- und Molekulargenetik konnte die Software so programmiert werden, dass sie die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission als auch eines 2-Jahres-Gesamtüberlebens vorhersagen kann, wobei eine korrekte Vorhersage in 74 % bzw. 86 % der Fälle ermöglicht wurde. Die Vorhersage-Leistung der Algorithmen konnte darüber hinaus in einer externen multizentrischen Validierungskohorte mit über 600 Leukämie-Erkrankten erprobt und



[Abb. 1 & 2] Individuelle Merkmale wie Genetik, Laborwerte bei Erstdiagnose und Aspekte der Patientenhistorie werden durch KI-Algorithmen als prognostisch günstig oder ungünstig bewertet. Anschließend werden diese Merkmale mittels der Methode des Maschinellen Lernens zur Berechnung des Therapieansprechens verwendet.



bestätigt werden. Weiterhin konnte der Prototyp so optimiert werden, dass prognostische Merkmale für die jeweiligen Vorhersagen gefiltert und hierarchisch sortiert werden können. Das Modell selektiert hierbei voll-automatisiert, sowohl bekannte Risikomerkmale (proof-of-concept), als auch Merkmale bisher unklarer Krankheitsrelevanz und trägt so Hypothesen-bildend dazu bei, neue Hochrisiko-Merkmale zu identifizieren, welche in nachfolgenden Untersuchungen genauer beleuchtet werden können. Das Software-Modell hat somit

das Potenzial, sowohl klinisch zu einer präziseren Therapieentscheidung beizutragen, als auch für die Grundlagenforschung relevante molekulare Merkmale der Chemoresistenz zu identifizieren. Darüber hinaus kann die Software auch auf andere Datensätze und somit andere Krebserkrankungen übertragen werden. Dementsprechend ist der Einsatz der Software auch in zukünftigen Projekten geplant, um anhand prospektiver Validierungen des Krankheitsbildes therapeutische Entscheidungen zu unterstützen.

## REFERENZ

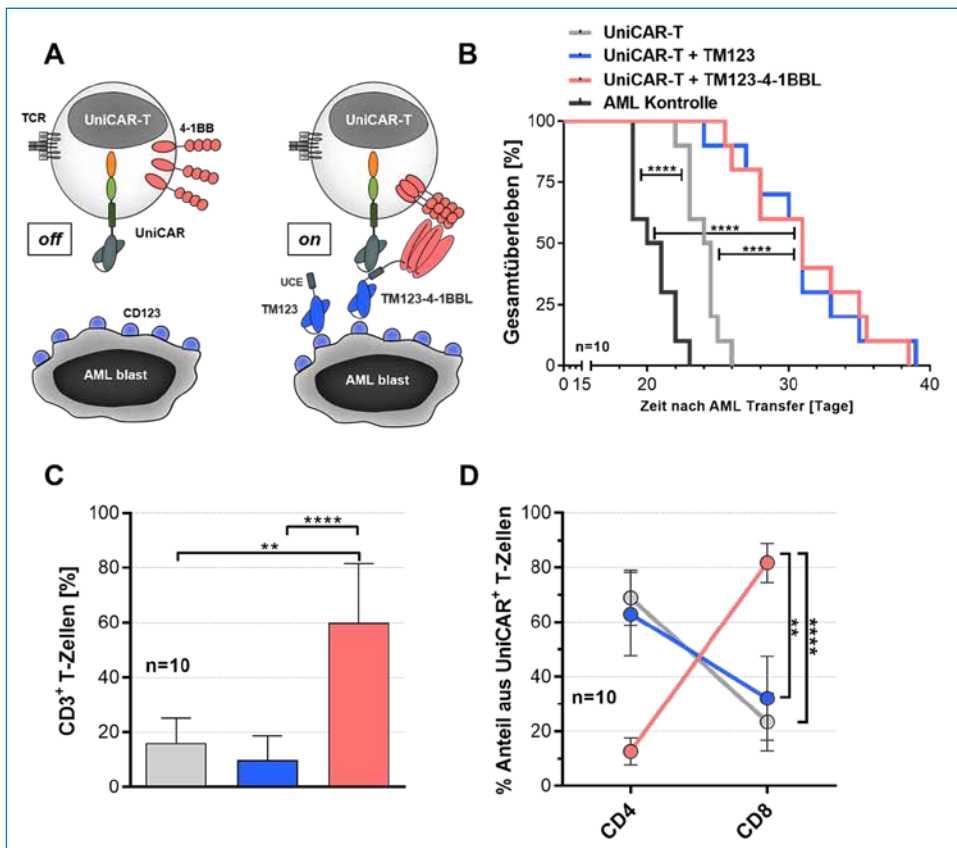
Eckardt J-N et al. Prediction of Complete Remission and Survival in Acute Myeloid Leukemia Using Supervised Machine Learning. *Blood*. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):108.

## Ko-Stimulation schaltbarer CAR-T-Zellen (UniCAR-T) zur Therapie CD123-positiver akuter myeloischer Leukämie

Mit einem chimären Antigenrezeptor modifizierte T-Zellen (CAR-T) stellen einen vielversprechenden immuntherapeutischen Ansatz bei leukämischen Erkrankungen dar. So konnten mit CD19-spezifischen CAR-T-Zellen bereits signifikante Erfolge bei der Behandlung von rezidierten oder refraktären hämatologischen Malignomen der B-Zell Reihe erzielt werden. Bis heute bleibt die Implementierung von CAR-T in anderen Indikationen aufgrund des Mangels an tumorspezifischen Antigenen, sowie der Kontrolle der CAR-T-Aktivität, jedoch eine große Herausforderung. Da in der akuten myeloischen Leukämie (AML) der Oberflächenmarker CD123, sowohl auf Blasten, als auch auf Leukämie-initiiierenden Zellen hoch exprimiert wird, stellt dieser ein attraktives immuntherapeutisches Ziel dar. Die ebenfalls vorhandene CD123-Expression auf normalen blutbildenden Vorläuferzellen und Endothelien birgt jedoch das Risiko schwerer Toxizitäten und erschwert somit CAR-T-Anwendungen ohne fein abgestimmte Kontrollmechanismen. Neben der Verhinderung dauerhafter Gewebeschädigungen könnten CAR-T-Kontrollmechanismen auch lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie das Zytokinfreisetzungssyndrom oder Neurotoxizität minimieren und somit den Weg für eine breitere klinische Anwendung von CAR-T ebnen. Um diesen Herausforderungen zu begegnen, entwickelten Forschende der TU Dresden und der Firma AvenCell eine schaltbare universelle CAR-Plattformtechnologie

(UniCAR), die eine hohe Flexibilität der Zielantigene sowie eine verbesserte klinische Sicherheit verspricht [Loff, S., et al. 2020; Cartellieri, M., et al. 2016]. Die modulare UniCAR-Plattform trennt die Antigenerkennung auf Tumorzellen, die durch lösliche Adapter (Zielmodule/Targeting Moduls, TMs) gesteuert wird, und die CAR-vermittelte T-Zell Aktivierung eines per se nicht reaktionsfähigen, schaltbaren CAR in zwei autonome Komponenten auf (Abb. 1A). Daher können sowohl die Aktivität als auch potenzielle Nebenwirkungen von UniCAR-T-Zellen (UniCAR-T) aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit von Antikörperfragment-basierten TMs schnell und reversibel durch diesen innovativen CAR-T-Kontrollmechanismus abgeschaltet werden. Der Proof of Concept für Sicherheit und Wirksamkeit von UniCAR-T in Kombination mit einem CD123-spezifischen Zielmodul (TM123) konnte bereits in einer klinischen Phase-I-Studie (NCT04230265) mit rezidierten/refraktären AML-Patientinnen und -Patienten erfolgreich nachgewiesen werden [Wermke, M., et al. 2021]. Die schnelle Abschaltbarkeit des UniCAR-Systems sorgt für hohe Sicherheit während des Therapiebeginns, wenn eine große Tumormasse und erhöhte Toxizitätsrisiken eine besonders enge Kontrollierbarkeit von UniCAR-T erfordern. Während der Konsolidierungszyklen könnten Betroffene jedoch von TMs mit verlängerter Plasmahalbwertszeit und erhöhtem Potenzial der UniCAR-T-Stimulation profitieren. Da eine Ko-Stimulation

über das Immun-Checkpoint Molekül 4-1BBL die CAR-T-Expansion, -Persistenz und -Effektorfunktion verbessern kann, wurde eine neuartige CD123-spezifische TM-Variante (TM123-4-1BBL) zur Behandlung der AML entwickelt [Meyer, J.-E., et al. 2021]. Das TM123-4-1BBL Molekül weist eine erhöhte Plasmahalbwertszeit auf und ist in der Lage, UniCAR-T am Ort der Leukämie gezielt zu stimulieren (Abb. 3A). In ersten präklinischen Versuchen demonstrierten TM123-4-1BBL-gerichtete UniCAR-T eine hoch-spezifische Elimination von CD123-positiven AML-Zellen in vivo (Abb. 3B). Die zusätzliche Ko-Stimulation über TM123-4-1BBL, am Ort der Leukämie, ermöglichte darüber hinaus eine verbesserte Expansion und Persistenz der UniCAR-T (Abb. 3C). Die TM123-4-1BBL-stimulierten UniCAR-T wiesen dabei einen modulierten T-Zell-Phänotypen mit vornehmlich CD8-positiven Effektorzellen auf (Abb. 3D). Zusammenfassend zeigt diese Studie die Machbarkeit einer UniCAR-Ko-Stimulation in trans (d.h. über einen Co-Rezeptor zusätzlich zur Signaldomäne des CARs) und erweitert die Adapter-Optionen der UniCAR-Plattform, während deren hohe antileukämische Wirksamkeit und Kontrollmechanismus für eine sichere CAR-T-Therapie von AML-Erkrankten beibehalten werden.



**[Abb. 1 ] (A)** Schematische Darstellung der induzierbaren modularen UniCAR-T-Plattform. Der UniCAR erkennt ein kleines UniCAR-Epitop (UCE). Daher bleiben UniCAR-T allein in einem nicht-reaktiven Off-Modus. Im On-Modus ermöglichen lösliche Adapter (TMs), bestehend aus einem UCE verknüpft mit einem CD123-spezifischen Antikörperfragment (TM123), eine präzise Kontrolle über die CD123-spezifische UniCAR-T-Aktivierung. Die TM-Variante TM123-4-1BBL ist zusätzlich mit einem trimeren 4-1BB-Liganden (4-1BBL) fusioniert, der an den nativen 4-1BB Rezeptor der UniCAR-T binden und diese am Ort der Leukämie ko-stimulieren kann.

**(B)** MOLM-13 AML-Zellen und UniCAR-T wurden immungeschwächten NSG-Mäusen (NOD scid gamma Maus) intravenös transplantiert. Die TM-Gabe erfolgte intraperitoneal über 10 Tage (2-mal täglich) über zwei Zyklen (Tag 3-13 und 18-28). Das Gesamtüberleben, dargestellt in einem Kaplan-Maier Diagramm, wurde über 40 Tage überwacht und zeigte eine antileukämische Wirksamkeit für beide TMs. Die statistische Signifikanz wurde über einen Log-Rank (Mantel Cox) Test bestimmt;  $p < 0.0001 = ****$ .

**(C)** Durchflusszytometrische Endpunktanalyse des CD3+ T-Zell-Chimärismus in der Milz. Milzproben der TM123-4-1BBL-Gruppe zeigen eine erhöhte T-Zell-Infiltration und -Expansion im Vergleich zu Tieren, denen UniCAR-T allein oder in Kombination mit TM123 injiziert wurde

**(D)** Die Milzproben am Endpunkt wurden durchflusszytometrisch auf das CD4/CD8-Verhältnis der UniCAR+ T-Zellen analysiert. Die TM123-4-1BBL-Behandlung (rote Linie) verschiebt das anfängliche (Tag 0) CD4/CD8-Verhältnis in Richtung des CD8-positiven Effektor-T-Zell-Phänotyps. Die statistischen Signifikanzen der Abbildungen 3C-D wurden mit Hilfe non-parametrischer einfacher Varianzanalyse (Kruskal-Wallis Test), kombiniert mit Dunn's multiplem Vergleichstest bestimmt;  $p < 0.05 = *$ ,  $p < 0.01 = **$ ,  $p < 0.001 = ***$ ,  $p < 0.0001 = ****$ .

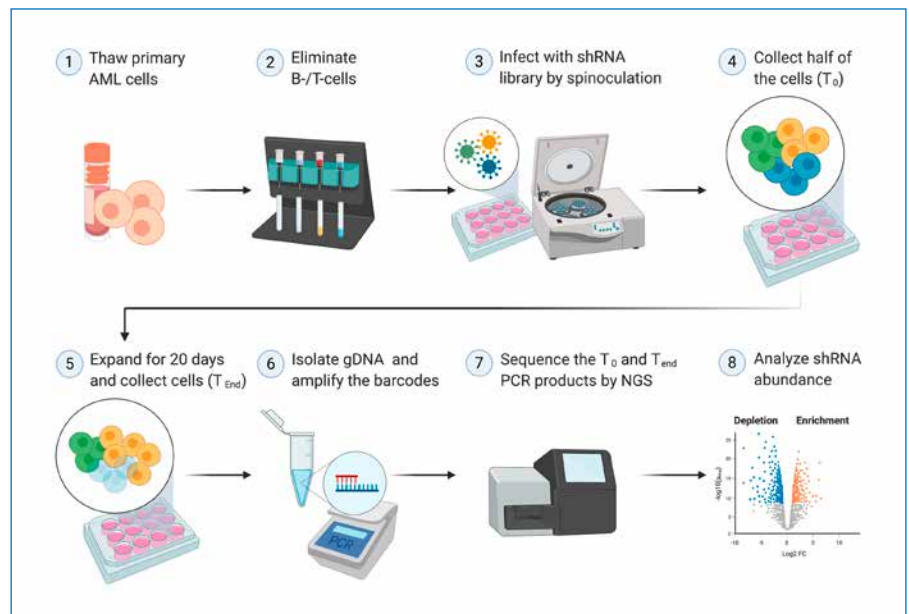
## REFERENZ

Referenz: Meyer J-E et al. Evaluation of switch-mediated costimulation in trans on universal CAR-T cells (UniCAR) targeting CD123-positive AML. *Oncoimmunology*. 2021 Jul 8;10(1):1945804.



## RNAi-vermitteltes Screening von primären AML-Zellen identifiziert MDM4 als therapeutisches Ziel bei NK-AML mit DNMT3A-Mutationen

Mutationen der DNA-Methyltransferase 3A (DNMT3A) gehören zu den häufigsten genetischen Anomalien, die bei akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen identifiziert werden. Jüngste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass diese Mutationen schon früh in der Leukämogenese auftreten, leukämische Vorläufer- und Stammzellen markieren und auch für Chemotherapie-Resistenzen und so für die damit verbundenen AML-Rückfälle verantwortlich sind. Derzeit gibt es keine therapeutischen Ansätze, die sich speziell gegen diese Zellpopulation richten. Um therapeutisch wirksame Zielmoleküle in mutierten DNMT3A-gesteuerten AML-Zellen zu finden, haben Forschende der Medizinischen Systembiologie ein gezieltes RNAi-Screening in einem Panel von 30 primären AML-Patientenproben durchgeführt. MDM4 konnte hierbei als ein Gen identifiziert werden, das für die Proliferation von primären DNMT3AWT/R882X-AML-Zellen essentiell ist. Unter Heranziehung des MDM2/4-Inhibitors ALRN-6924 konnte das Wachstum der primären DNMT3AWT/R882X-Zellen in vitro beeinträchtigt werden, indem er durch die Hochregulierung von p53-Zielgenen einen Zellzyklus-Stillstand induzierte. Darüber hinaus konnte



[Abb. 4] RNAi-Screening in primären AML-Patientenproben.

ein Trend zu einer höheren MDM4-Expression in mutierten DNMT3A-gesteuerten primären NK-AML-Zellen im Vergleich zu NK-AML-Zellen ohne DNMT3A R882-Mutationen festgestellt werden. Somit deuten die erzielten Daten darauf hin, dass die Hemmung von MDM4 ein potenzielles therapeutisches Ziel bei NK-AML-Patientinnen und -Patienten mit DNMT3A R882X-Mutationen ist. ■

### REFERENZ

Sidorova OA et al. RNAi-Mediated Screen of Primary AML Cells Nominates MDM4 as a Therapeutic Target in NK-AML with DNMT3A Mutations. *Cells* 2022, 11(5), 854

# Der andere Focus\*

## Engagement für DresdenZero: „Klimaschutz ist Menschheitsschutz“

Gespräch mit Prof. Dr. med. Christoph Röllig

Anna Kraft

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



© privat

**Prof. Christoph Röllig von der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Dresden ist einer der beiden Gründer der Initiative DresdenZero. Sie verfolgt das Ziel, Dresden bis 2035 klimaneutral zu machen. Über ein Bürgerbegehren soll der Stadtrat einen entsprechenden Plan beschließen. Wir sprachen mit Prof. Röllig über das Projekt und die Gründe für sein Engagement.**

\* In dieser Rubrik werden in loser Folge vielseitig engagierte Menschen oder innovative Projekte vorgestellt, deren Fokus weit über das medizinische Spektrum des NCT/UCC hinausgeht.

**Lieber Herr Prof. Röllig, Sie investieren viel Zeit und Energie in die Initiative DresdenZero, wieso?**

Weil ich überzeugt bin, dass wir eine wirksame und zeitnahe Senkung der Treibhausgasemissionen nicht allein dadurch erreichen können, dass wir als Einzelne unser tägliches Verhalten klimafreundlicher gestalten. Stattdessen müssen wichtige politische Stellschrauben gedreht werden. Wir möchten der Politik auf basisdemokratische Weise – über ein Bürgerbegehren – den nötigen Rückenwind dafür geben, in diesem Bereich ambitionierter zu handeln.

**Welche Klimaziele verfolgt die Stadt Dresden bislang und wieso sprechen Sie sich für eine Klimaneutralität bis 2035 aus?**

Die Stadt Dresden hat in ihrem „Integrierten Energie- und Klimaschutzkonzept“ bisher als Ziel „Klimaneutralität bis deutlich vor 2050“ formuliert. Führende Experten auf dem Gebiet – etwa das Wuppertal Institut und der Sachverständigenrat für Umweltfragen – gehen allerdings davon aus, dass eine Klimaneutralität schon bis etwa 2035 erreicht werden muss, wenn Deutschland einen angemessenen Beitrag zum globalen 1,5-Grad-Ziel leisten soll. Nur so besteht die Chance, dass wir noch die Kurve kriegen und die Erde ein bewohnbarer Planet bleibt. Wir möchten, dass auch Dresden daran mitwirkt.

**Wie kann ein Bürgerbegehren hierzu einen Beitrag leisten?**

Es bietet die Möglichkeit, direkten Einfluss auf die Politik zu nehmen. Bürgerinnen und Bürger unterzeichnen über Unterschriftenlisten eine gemeinsame Forderung. Wenn mindestens fünf

Prozent der Dresdnerinnen und Dresdner unterschreiben und die formale Prüfung erfolgreich ist, befasst sich der Stadtrat mit den formulierten Zielen. Wenn der Stadtrat die Ziele beschließt, sind sie rechtlich bindend. Falls er sie ablehnt, folgt ein Bürgerentscheid, bei dem alle Wahlberechtigten aufgerufen werden, zu dieser Frage ihre Stimme in einem Wahllokal abzugeben.

#### Wann haben Sie die Initiative gestartet und wie schätzen Sie die Erfolgsaussichten ein?

Wir haben die Initiative Anfang 2021 gegründet und im Juni mit dem Sammeln der Unterschriften begonnen. Bis Ende Juni 2022 haben wir Zeit, um die nötige Zahl an Unterschriften – knapp 30.000 – zu sammeln. Die Erfolgsaussichten, dass wir das schaffen, sind aus meiner Sicht gut, auch wenn Corona unsere Arbeit deutlich erschwert hat. Wenn dieses Magazin erscheint, werden wir bereits wissen, ob ich mit meiner Prognose recht behalten habe.

#### Gab es für Sie einen konkreten Anlass, diese Aktion zu starten?

Ein wichtiger Impuls war für mich das Buch der Ökonomin Maja Göpel „Unsere Welt neu denken“. Am Ende des Buches empfiehlt die Autorin konkrete Initiativen, mit denen man selbst einen wirkungsvollen Beitrag zum nachhaltigen Wirtschaften und zum Klimaschutz leisten kann. Mir war klar, dass ich mich für ein Bürgerbegehren für Dresdens Klimaneutralität engagieren möchte. Und dann habe ich festgestellt, dass es diese Initiative in Dresden noch gar nicht gibt. Deshalb habe ich sie gemeinsam mit einem Physikstudenten ins Leben gerufen.

#### Wer steht hinter DresdenZero?

Wir sind eine parteiunabhängige Initiative von Dresdner Bürgerinnen und Bürgern aus unterschiedlichsten Bereichen. Unterstützt werden wir von unserer Dachorganisation, dem Verein GermanZero. Deutschlandweit laufen derzeit mehr als 70 solcher lokaler Initiativen, wir unterstützen aktuell beispielsweise auch eine Leipziger Gruppe dabei, „LeipzigZero“ aus der Taufe zu heben.

#### Sehen Sie Parallelen zwischen Ihrem Beruf als Arzt und Ihrem Engagement für den Klimaschutz?

Als Mediziner habe ich das Wohl von Menschen im Sinn. Der Klimawandel bedroht die Gesundheit der Menschheit in einem Ausmaß, das auch Krebsinzidenzen weit in den Schatten stellt. Daher ist Klimaschutz für mich immer auch Menschheitsschutz und somit durchaus auch ein medizinisches Anliegen. Außerdem bin ich überzeugt davon, dass ein klimaneutrales Dresden noch lebenswerter sein wird als jetzt, mit mehr Grün, ausgebautem Radverkehr, mehr Platz für Fußgänger und engerer ÖPNV-Taktung

#### Macht DresdenZero selbst auch Vorschläge, wie Klimaneutralität am besten erreicht werden kann?

Nein, denn eine klimaneutrale Stadt lässt sich nur über ein komplexes Zusammenspiel von Maßnahmen in verschiedenen Bereichen erreichen. Hierzu zählen Grünanlagen, Bauvorschriften, Stadtverkehr oder Industrievorgaben. In jedem Bereich gibt es in der Stadtverwaltung eigene Abteilungen und Experten. Nur diese können, auch unter der Maßgabe, dass Dresden eine funktionierende Stadt bleiben muss, die Entscheidungen

treffen, wo man Treibhausgasemissionen reduzieren kann oder wo man Treibhausgasabsorption verbessern kann. Wir wollen aber eine klare Willensäußerung aus der Bevölkerung liefern, die der Politik auf dem Weg zur Klimaneutralität den Rücken stärkt.

#### Wie viele aktive Mitglieder hat DresdenZero und wie arbeiten Sie zusammen?

Wir haben über 60 aktive Mitglieder in verschiedenen Arbeitsgemeinschaften wie Finanzen, Recht, Öffentlichkeitsarbeit oder Vernetzung und rund 170 in Gruppen, die sich um das Sammeln von Unterschriften kümmern. Im Kernteam treffen wir uns einmal wöchentlich, auch die thematischen Arbeitsgruppen haben regelmäßige Jour fixes. Bei der ehrenamtlichen Arbeit für DresdenZero habe ich viele sehr engagierte, tolle Leute kennengelernt, das macht großen Spaß. ■

# Dr. rer. nat. Natalie A. Dye

geboren am 21.10.1981 in Michigan, USA



© Hagen Gebauer

- 1999–2003** B. Sc in Biochemie, University of Maryland, College Park MD, USA
- 2003–2010** PhD in Biochemie, in der Gruppe von Dr. Julie Theriot and Dr. Lucy Shapiro an der Stanford University, Stanford CA, USA
- 2010–2011** Postdoc mit einer Förderung des Howard Hughes Medical Institute (HHMI), in der Gruppe von Dr. Julie Theriot, Stanford University, Stanford CA, USA
- 2012–2019** Postdoc mit einer Förderung durch die European Molecular Biology Organization (EMBO) in der Gruppe von Dr. Suzanne Eaton am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG) in Dresden
- 2019–2020** stellvertretende Gruppenleiterin am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG) in Dresden
- 2021–heute** Forschungsgruppenleiterin, Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum (MSNZ Dresden P2) & Exzellenz-Cluster Physics of Life (PoL), TU Dresden

# Prof. Dr. Mirko HH Schmidt

geboren am 06.07.1973 in Grünstadt, Rheinland-Pfalz



© T. Schwalm

- 1993–1998** Studium der Biochemie an der Ruhr-Universität Bochum
- 1998** Diplom-Biochemiker am Institut für Immunologie sowie dem Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Ruhr-Universität Bochum (Schwerpunkt Immunologie und Allergologie)
- 1998–2001** Dissertation am Institut für Biochemie sowie der Klinik für Chirurgie an der Universität zu Lübeck (Schwerpunkt chirurgische Onkologie)
- 1999–2003** Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
- 2001–2003** Postdoktorand am Hermelin Brain Tumor Center des Henry Ford Hospitals Detroit, MI, USA
- 2003–2005** EMBO long-term fellow
- 2003–2007** Senior-Postdoktorand am Institut für Biochemie II Frankfurt am Main
- 2007–2012** Gruppenleiter “Molekulare Signaltransduktion” am Neurologischen Institut des Klinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main (Schwerpunkt Neuropathologie)
- 2009** Habilitation und venia legendi im Fach Biochemie am Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt am Main
- 2012** W2-Professor für Anatomie und Biochemie (tenure track) der Johannes Gutenberg Universität Mainz
- 2012–2019** Gruppenleiter “Molekulare Signaltransduktion” an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- 2012–2019** Stellvertretender Direktor des Instituts für Mikroskopische Anatomie und Neurobiologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- 2017** Habilitation und venia legendi im Fach Anatomie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- 2017** W2-Professor für Anatomie (tenured) der Johannes Gutenberg Universität Mainz
- 2017–2018** Kommissarischer Direktor des Instituts für Mikroskopische Anatomie und Neurobiologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- Seit 2019** W3-Professor für Anatomie und Ordinarius des Instituts für Anatomie der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden (Schwerpunkte Neuroonkologie, Neuroanatomie, neurologische Erkrankungen)



# 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.krebszentrum.de](http://www.krebszentrum.de). Bei Interesse zur Teilnahme wenden Sie sich bitte an die genannten Kontaktadressen.

**CARTITUDE-5: Randomisierte, multizentrische Phase-3-Studie zur Prüfung einer konsolidierenden CAR-T-Zelltherapie (Ciltacabtagene autoleucel) im Vergleich zu einer kontinuierlichen Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason nach einer Induktionstherapie mit VRd, bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, bei denen keine autologe Stammzelltransplantation geplant ist.**

---

## Ziel:

Das Multiple Myelom ist eine maligne Plasmazellerkrankung, die durch eine Proliferation klonaler Plasmazellen im Knochenmark und in den meisten Fällen durch das Vorliegen eines monoklonalen Paraproteins im Serum und/oder Urin gekennzeichnet ist. Bei Vorliegen definierter Kriterien, den sogenannten SLiM-CRAB-Kriterien, die auf eine beginnende oder manifeste Organfunktionsstörung (z. B. Nieren- und Knochenmarkinsuffizienz, Hyperkalzämie oder Knochendestruktion) hinweisen, besteht eine Behandlungsindikation.

Neben einer Vielzahl an etablierten medikamentösen Behandlungsmethoden, einschließlich monoklonaler Antikörper, Proteasomeninhibitoren, immunmodulatorisch wirksamer Substanzen oder einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, haben in den letzten Jahren immuntherapeutische Verfahren, wie bispezifische Antikörper oder eine CAR-T-Zelltherapie Einzug in die Behandlung des Multiplen Myeloms gefunden.

Bei einer CAR-T-Zelltherapie werden den Patientinnen und Patienten autologe T-Zellen entnommen und mittels ex-vivo durchgeführter Genmodifikation verändert, sodass die T-Zellen einen spezifischen Rezeptor gegen ein selektives Oberflächenmolekül der jeweiligen malignen Zielzelle ausbilden. Beim Multiplen Myelom hat sich vor allem BCMA als selektives Oberflächenantigen auf Plasmazellen als Target einer Immuntherapie etabliert.

Ciltacabtagene autoleucel ist ein gegen BCMA-gerichtetes CAR-T-Zellprodukt. In Patientinnen und Patienten mit rezidiert/refraktärem Multiplem Myelom hat es sehr gute Wirksamkeit mit hohen Ansprechraten erzielt, sodass aktuell der Einsatz in den früheren Therapielinien untersucht wird. In der vorliegenden Studie erfolgt der Einsatz von Ciltacabtagene autoleucel bereits in der Erstlinie als einmalige Konsolidierung nach einer Standard-Induktionstherapie mit VRd (Bortezomib/Revlimid und Dexamethason) bei Erkrankten, in denen keine autologe Stammzelltransplantation geplant ist.

Durch die Studie wird zum einen die vergleichende Wirksamkeit einer einmaligen CAR-T-Zelltherapie im Vergleich zu einer kontinuierlichen Dauertherapie mit Revlimid/Dexamethason untersucht.

Des Weiteren wird die Studie wichtige Ergebnisse zur Verträglichkeit einer zellulären Immuntherapie bei vorrangig älteren Patientinnen und Patienten > 70 Jahre liefern.

---

## Einschlusskriterien (Auswahl):

1. Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms
  2. Keine autologe Stammzelltransplantation geplant (definiert durch Alter  $\geq$  70 Jahre, Vorliegen von Co-Morbiditäten oder Ablehnung einer Transplantation durch die Patientin oder den Patienten)
  3. Messbares Paraprotein (Serum-M-Gradient  $>$  5 g/L od. Urin-M-Protein  $>$  200 mg/24 h od. monoklonale freie Leichtketten-Level  $>$  100 mg/L inkl. eines pathologischen Leichtkettenquotienten).
  4. Ausreichende Knochenmark-Funktion (ANC  $\geq$  1Gpt/L; Thrombozyten  $\geq$  75 Gpt/L, Hb  $\geq$  5 mmol/L) und Nierenfunktion (berechnete glomeruläre Filtrationsrate:  $>$  40 ml/min nach MDRD)
-

**Ausschlusskriterien (Auswahl):**

1. Bereits erfolgte Vortherapie des Multiplen Myeloms (1 Zyklus VRd vor Studieneinschluss erlaubt)
2. Bereits erfolgte zielgerichtete Therapie gegen BCMA
3. Frailty index  $\geq 2$
4. Aktive Tumorerkrankung in den letzten 3 Jahren, ausgenommen behandelte Basalzell- oder lokalisierte Plattenepithelkarzinome der Haut, lokalisiertes Prostatakarzinom oder in-situ Malignom
5. Patientinnen und Patienten mit  $\geq$  Grad 2 Polyneuropathie
6. Patientinnen und Patienten mit Plasma-Zell-Leukämie, POEMS-Syndrome oder Amyloidose

**Studientherapie:**

Alle Patientinnen und Patienten erhalten eine Standard-Induktionstherapie mit 8 Zyklen VRd (Bortezomib/Revlimid und Dexamethason). Im Anschluss erfolgt die 1:1 randomisierte Therapie mit einer einmaligen CAR-T-Zellgabe (Ciltacabtagene autoleucel) oder einer kontinuierlichen Dauertherapie mit Revlimid/Dexamethason.

Die Therapie wird mit Ausnahme der CAR-T-Zelltherapie ambulant durchgeführt. Patientinnen und Patienten des CAR-T-Zell-Arms werden nach erfolgter CAR-T-Zellgabe ohne weitere Therapie nachbeobachtet, Patientinnen und Patienten im Standard-Arm erhalten eine Erhaltungstherapie mit Revlimid/Dexamethason bis zum Progress oder Auftreten nicht tolerabler Toxizitäten.

**Kontakt:**

Studienleiter: PD Dr. Malte von Bonin  
Stv. Studienleiter: Dr. med. Raphael Teipel  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
Telefon: 0351 458-14535  
Fax: 0351 458-4337  
raphael.teipel@ukdd.de

## Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von L19-IL2-Immuntherapie und stereotaktisch ablativer Radiotherapie bei metastasierendem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (ImmunoSABR)

**Ziel:**

Das Hauptziel der Studie besteht darin zu prüfen, ob die Kombination von (SAB)R und dem Immunzytokin L19-IL2 eine klinisch aussagekräftige Wirkung bei Patientinnen und Patienten mit beschränkt metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom hat ( $\leq 10$  Lokalisierungen, WHO 0-1). Bei der erwarteten Wirkung handelt es sich um den sogenannten „abskopalen Effekt“, eine durch Strahlentherapie induzierte systemische Immunreaktion, die ein Fortschreiten der Krankheit verhindert. Die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens nach 1,5 Jahren soll geprüft werden.

**Studientherapie:**

Oligometastasierte Patientinnen und Patienten: SABR für alle metastatischen Läsionen, gefolgt von der Verabreichung von bis zu 6 Zyklen Immunzytokin L19-IL2 (+Anti-PD(L)1, falls dies dem SOC\* entspricht)

Polymetastasierte Patientinnen und Patienten: SABR oder konventionelle RT an max. 5 metastatischen Läsionen, gefolgt von der Verabreichung von bis zu 6 Zyklen Immunzytokin L19-IL2 (+Anti-PD(L)1, falls dies der SOC entspricht)

\* Standard Of Care; Andere Erhaltungstherapien als Anti-PD(L)1 können erst nach Beendigung der IL19-IL2-Behandlung beginnen

**Einschlusskriterien (Auswahl):**

Die Einschlusskriterien für die oligometastasierte Erkrankung (max. 5 Metastasen) oder polymetastasierte Erkrankung (6–10 Metastasen) sind unterschiedlich.

#### **Für Patientinnen und Patienten mit oligometastasierter Erkrankung:**

- Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem, beschränkt metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), unabhängig vom PD-L1-Status.
- Maximal 5 metastatische Läsionen, maximal zwei Hirnmetastasen mit einem Gesamtdurchmesser von 5 cm sind erlaubt.
  - Bildgebendes Verfahren nach SOC bei Baseline, z. B. MRT und/oder FDG-PET-CT und Hirn-CT oder Hirn-MRT und/oder Ganzkörper-CT-Scan, der mindestens Thorax, oberen Bauchraum und Gehirn erfasst, innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung.
  - Wenn ein Patient unklare Läsionen in der Leber oder im Gehirn hat, wird eine MRT nach den ESMO-Richtlinien empfohlen.
- Bei Patientinnen und Patienten mit 2 Lungentumoren kann es unklar sein, ob die Patientin oder der Patient 2 gleichzeitige Primärtumore oder einen primären Lungentumor mit 1 Metastase aufweist. In diesem Fall entscheidet das multidisziplinäre Tumorboard vor Ort, ob die Patientin oder der Patient Fernmetastasen (M1) hat oder nicht.
- Frühere Behandlung:
  - Frühere Krebsbehandlungen sind erlaubt, müssen aber mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung abgesetzt worden sein.
- 18 Jahre oder älter.
- WHO Performance Status 0–1;
- Ausreichende Knochenmark- und Leberfunktion
- Einhaltung der Studienverfahren;
- Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen;
- Negativer Serum-Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen.
- Aktive Empfängnisverhütung
- Unterzeichnete und datierte schriftliche Einwilligung nach Aufklärung;

#### **Für Patientinnen und Patienten mit polymetastasierter Erkrankung (6 bis 10 Metastasen)**

- histologisch bestätigtes, beschränkt metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), unabhängig vom PD-L1-Status.
  - Mindestens 6 und höchstens 10 metastatische Läsionen, maximal zwei Hirnmetastasen mit einem Gesamtdurchmesser von 5 cm sind erlaubt.
    - Bildgebendes Verfahren nach SOC bei Baseline, z. B. MRT und/oder PET-CT und Hirn-CT oder Hirn-MRT und/oder Ganzkörper-CT-Scan, der mindestens Thorax, oberen Bauchraum und Gehirn erfasst, innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung.
    - Wenn eine Patientin oder ein Patient unklare Läsionen in der Leber oder im Gehirn hat, wird eine MRT nach den ESMO-Richtlinien empfohlen.
  - Mindestens eine messbare Läsion (nach RECIST 1.1), die keine Überlappung mit dem Planungszielvolumen der bestrahlten Läsion aufweist.
- Frühere Behandlung:
  - Die Zeit zwischen der letzten Verabreichung von Chemo- und/oder Immuntherapie und der Randomisierung muss mindestens 4 Wochen betragen. Im Falle einer Erhaltungstherapie wird diese Therapie erst nach Beendigung der L19-IL2-Behandlung oder nur bei einer Anti-PD(L)1-Behandlung während der L19-IL2-Therapie begonnen.
- 18 Jahre oder älter;
- WHO Performance Status 0–1;
- Ausreichende Knochen-, Nieren- und Leberfunktion
- Einhaltung der Studienverfahren;
- Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen;

---

#### **Wichtigste Ausschlusskriterien (Auswahl für beide Gruppen; oligometastasierte und polymetastasierte Erkrankung):**

- Mehr als 10 metastatische Läsionen oder mehr als 2 Hirnmetastasen (mit einem Gesamtdurchmesser > 5 cm).
- Patientinnen und Patienten mit Indikation zur simultanen Bestrahlung des Primärtumors und der Metastase(n) oder mit Indikation für eine Ganzhirnbestrahlung

- Relevante Vorbestrahlung im selben Gebiet mit Überlappung Patientinnen und Patienten mit nicht-infektiöser Pneumonitis, unkontrollierter Schilddrüsenerkrankung, Pleuritis, Perikarditis und Pleurakarzinose
- Patientinnen und Patienten, die 30 Tage oder weniger vor Studienaufnahme Lebendimpfstoffe erhalten haben.
- Erhaltungstherapie mit dem Anti-PD(L)1-Medikament in Kombination mit einer Chemotherapie indiziert
- Ein weiteres aktives Malignom oder ein weiteres Malignom innerhalb der letzten 2 Jahre
- Stattgehabte Allergie gegen intravenös verabreichte Proteine/Peptide/Antikörper/radiographische Kontrastmittel.
- Systemische Behandlung mit entweder Kortikosteroiden, Interferon-alpha oder immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung.
- Stattgehabte Organtransplantation, einschließlich einer autologen Stammzelltransplantation.
- (Sub)akute koronare Syndrome innerhalb des letzten Jahres, akute entzündliche Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz NYHA > 2 oder irreversible Herzrhythmusstörungen, beeinträchtigte Herzfunktion oder unkontrollierter Bluthochdruck
- Vorgeschichte oder Nachweis einer aktiven Autoimmunerkrankung, HIV-positiv, aktive HIV-Infektion oder aktive Hepatitis B oder C
- Schwere diabetische Retinopathie (Neoangiogenese, die von L19 außerhalb des Tumors angegriffen wird).
- Größeres Trauma, einschließlich onkologischer Chirurgie.

**Kontakt:** Studienleiterin Prof. Dr. med. Dr. Esther Troost  
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
 Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
 Telefon: 0351 458-2238  
 Fax: 0351 458-7308  
 str.studien@ukdd.de

## PAZUKOMO-Studie – Analyse von Parametern der Patientenzufriedenheit bei konventionellen versus minimalinvasiven Operationen beim Rektum-, Pankreas- und Oesophaguskarzinom in der Chirurgie – ein survey trial

**Ziel:** Das Ziel dieser monozentrischen Studie ist die Analyse von Bedingungen, die die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit dem Behandlungsverlauf und seinen Ergebnissen erhöhen können. Insbesondere sollen Parameter der Patientenzufriedenheit erarbeitet und entwickelt werden, die bislang im chirurgischen Alltag nicht berücksichtigt werden und zukünftig bei der Evaluation von Operationen eine Rolle spielen könnten. Dies soll mit Hilfe von Patientenbefragungen beantwortet werden. Die Entwicklung der Fragebögen wird ebenfalls im Rahmen der Studie in einem ersten Schritt erfolgen.

**Einschlusskriterien:**

- Alter  $\geq$  18 Jahre, einwilligungsfähige Patientinnen und Patienten
- Patientinnen und Patienten, die in der VTG Chirurgie eine offene oder minimalinvasive (auch DaVinci) Pankreas-, Ösophagus- oder Rektumoperation aufgrund eines Tumorleidens erhalten
- Patientinnen und Patienten mit Konversion von minimalinvasiv zu offener Operation werden ebenfalls eingeschlossen und als Subgruppe gesondert untersucht
- schriftliche Einwilligung
- Verständnis der deutschen Sprache



- Ausschlusskriterien:**
- Notfallpatientinnen und -patienten
  - Sprachprobleme oder beeinträchtigter mentaler Zustand
  - fehlende Compliance

**Studienablauf:** Den Patientinnen und Patienten wird entweder ein Fragebogen vorgelegt, mit der Bitte um vollständige Beantwortung, oder ein strukturiertes Interview von ca. 30–45 Minuten geführt. Die Befragungen werden präoperativ, postoperativ und zu einem späteren Zeitpunkt (z. B. im Rahmen der Nachsorge) durchgeführt. Um den Fragebogen zu entwickeln, wird zunächst ein qualitatives Assessment durchgeführt, um mögliche Schwerpunkte in Zufriedenheit bzw. Unzufriedenheit sowie Krankheitsverständnis der Patientinnen und Patienten zu klären. Hierfür werden 10–20 Patientinnen und Patienten befragt. Aus diesem qualitativen Teil werden erste Tendenzen und Schwerpunkte ersichtlich, sodass ein quantitativer Fragebogen daraus entwickelt werden kann, welcher ein größeres Patientenkollektiv einschließt. Dieser ermöglicht, die Patientenzufriedenheit präziser zu erfragen und zu objektivieren.

**Kontakt:** Studienleiter: PD Dr. med. Ulrich Bork  
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  
studienzentrum-vtg@ukdd.de

## 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)



# Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)



# NCT

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
- Vision:** Etablierung eines internationalen Spitzenzentrums der patientennahen Krebsforschung und Krebstherapie
- 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)
  - seit 2019: Gründung der deutschlandweit ersten Außenstelle des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Dresden
- 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, Tele-Tumorboards mit regionalen Partnern  
Eine stets aktuelle Übersicht über die Tumorboards am UCC finden Sie unter: [www.krebszentrum.de](http://www.krebszentrum.de)
- Krebsinformationsdienst:** **0800 4203040**  DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT KREBSINFORMATIONSDIENST
- Kontakt:** Fetscherstraße 74 . 01307 Dresden  
[anfrage@krebzentrum.de](mailto:anfrage@krebzentrum.de) . [www.krebzentrum.de](http://www.krebzentrum.de) . [www.nct-dresden.de](http://www.nct-dresden.de)

Organzentren:



Träger des NCT/UCC Dresden:



Strukturförderung:



# Veranstungskalender

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
MK1	06.07.2022 17:00 – 19:30 Uhr	<b>Hämatologische Gespräche</b> <b>Thema: Amyloidose/MGUS</b>	<b>Ort:</b> Restaurant Deli im Elements, Dresden Königsbrücker Strasse 96, 01099 Dresden <b>Kontakt:</b> Veranstaltungszentrum für Fort- und Weiterbildung im Medizin- und Gesundheitsbereich Telefon: 0351 811 2864 <a href="http://www.medizinkongresse-dresden.de">www.medizinkongresse-dresden.de</a> <a href="http://www.vzmg.de">www.vzmg.de</a>
MK1	19.08.2022 14:45 – 18:00 Uhr	<b>Dresdner MDS/MPN Patiententag 2022</b>	<b>Ort:</b> MTZ Medizinisch-Theoretisches Zentrum Fiedlerstraße 42, 01307 Dresden <b>Kontakt:</b> <a href="mailto:christina.blochwitz@g-wt.de">christina.blochwitz@g-wt.de</a> Telefon: +49 351 25 93 32 12 <a href="http://www.dresden-mds-mpn-patiententag.de">www.dresden-mds-mpn-patiententag.de</a> <a href="http://www.medizinkongresse-dresden.de">www.medizinkongresse-dresden.de</a>
MK1	02.–04.09.2022	<b>DSHO</b>	<b>Ort:</b> Radisson Blu Dresden Radebeul Nizzastr. 55, 01445 Radebeul <b>Kontakt:</b> <a href="mailto:felix.manthei@g-wt.de">felix.manthei@g-wt.de</a> Telefon: 0351 25933 210 <a href="http://www.dsho.de">www.dsho.de</a>
VTG	21.09.2022 18:00 – 20:30 Uhr	<b>49. Klinischer Abend</b> <b>Update Thoraxchirurgie</b>	<b>Ort:</b> UKD, Haus 19, Hörsaal <b>Kontakt:</b> Sandra Körner <a href="mailto:sandra.koerner@ukdd.de">sandra.koerner@ukdd.de</a> Telefon: 0351 458-4801
NCT/UCC	24.09.22	<b>Rudern gegen Krebs</b>	<b>Kontakt:</b> Tim Wober <a href="mailto:tim.wober@ukdd.de">tim.wober@ukdd.de</a> Telefon: 0351 458-5002 <a href="http://www.rudern-gegen-krebs.de">www.rudern-gegen-krebs.de</a>
URO	28.09.2022 18:30 – 21:30 Uhr	<b>127. Dresdner Urologentreffen</b>	<b>Ort:</b> UKD, Haus 40, Dekanats Hörsaal <b>Kontakt:</b> <a href="mailto:fortbildung.urologie@ukdd.de">fortbildung.urologie@ukdd.de</a> Telefon 0351 458-7465 <a href="http://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/uro/news">www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/uro/news</a>
MK1	28.09.2022 17:00 – 19:30 Uhr	<b>Hämatologische Gespräche</b> <b>Thema: AA, PNH und ITP</b>	<b>Ort:</b> Bioinnovationszentrum Dresden <b>Kontakt:</b> <a href="mailto:christina.blochwitz@g-wt.de">christina.blochwitz@g-wt.de</a> Telefon: 0351 25933 212 <a href="http://www.haematologische-gespraech.de">www.haematologische-gespraech.de</a> <a href="http://www.medizinkongresse-dresden.de">www.medizinkongresse-dresden.de</a>
NCT/UCC	28.09.2022 17:30 – 20:00 Uhr	<b>Krebs im Focus – Zielgruppenspezifisch in der Onkologie III – Krebs bei Kindern &amp; Jugendlichen</b>	<b>Ort:</b> UKD, Haus 19, Hörsaal und online via Zoom <b>Kontakt:</b> <a href="mailto:krebsimfocus@ukdd.de">krebsimfocus@ukdd.de</a> Telefon: 0351 458-4408
DER	29.09.2022 17:00 – 18:30 Uhr	<b>Patiententag des Hauttumorzentrums am NCT/UCC</b>	<b>Kontakt:</b> <a href="mailto:heike.rost@ukdd.de">heike.rost@ukdd.de</a> Telefon: 0351 458-5478 <a href="https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/universitaetscentren/uhtc/veranstaltungen/Patientenveranstaltung2022">https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/universitaetscentren/uhtc/veranstaltungen/Patientenveranstaltung2022</a>
NCT/ UCC & MSNZ	05.10.2022 17:00 – 18:00 Uhr	<b>DTOS (Dresden Translational Oncology Seminar)</b> <b>Thema: Dendritic Cell and Macrophage Ontogeny</b>	<b>Kontakt:</b> Dr. Peggy Jungke <a href="mailto:peggy.jungke@ukdd.de">peggy.jungke@ukdd.de</a> Telefon: 0351 458-11779

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
NCT/ UCC & MSNZ	02.11.2022 17:00 – 18:00 Uhr	<b>DTOS (Dresden Translational Oncology Seminar)</b> <b>Thema: Topic Stemcell biology and Cellular Engineering</b>	<b>Kontakt:</b> Dr. Peggy Jungke peggy.jungke@ukdd.de Telefon: 0351 458-11779
VTG	09.11.2022 18:00 – 20:30 Uhr	<b>50. Klinischer Abend</b> <b>Pankreaskarzinom</b>	<b>Ort:</b> UKD, Haus 19, Hörsaal <b>Kontakt:</b> Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
VTG	10.11.2022 13:00 – 18:00 Uhr und 11.11.2022 8:30 – 14:30 Uhr	<b>Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs Leberchirurgie</b>	<b>Kontakt:</b> Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
VTG	17.11.22	<b>Welt-Pankreaskrebstag</b> <b>Patientennachmittag zur Pankreaschirurgie</b>	<b>Kontakt:</b> Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
MK1	17. – 18.11.2022	<b>5. AML Academy</b>	<b>Ort:</b> Star G Hotel Premium Dresden im Haus Altmarkt, Altmarkt 4, 01067 Dresden oder virtuell <b>Kontakt:</b> christina.blochwitz@g-wt.de Telefon: 0351 25933 212 www.aml-academy.de www.medizinkongresse-dresden.de
MK1	23.11.2022 17:00 – 19:30 Uhr	<b>Hämatologische Gespräche</b> <b>Thema: MDS</b>	<b>Ort:</b> Gemeinschaftspraxis Hämatologie & Onkologie, Dresden <b>Kontakt:</b> BAG Freiberg-Richter, Jacobasch, Illmer, Wolf Telefon: 0351 447 234-0 www.medizinkongresse-dresden.de www.haematologische-gespraech.de
URO	23.11.2022 18:30 – 21:30 Uhr	<b>128. Dresdner Urologentreffen</b>	<b>Ort:</b> UKD, Haus 40, Dekanatshörsaal <b>Kontakt:</b> fortbildung.urologie@ukdd.de Telefon: 0351 458-7465 www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/uro/news
VTG	01.12.2022 13:00 – 18:00 Uhr und 02.12.2022 8:30 – 14:30 Uhr	<b>Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs</b> <b>Einsteigerkurs Chirurgische Onkologie</b>	<b>Kontakt:</b> Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
VTG	10.12.2022 10:00 – 13:00 Uhr	<b>10. VTG Symposium</b>	<b>Ort:</b> Plenarsaal, Landesärztekammer Sachsen Schützenhöhe 16, 01099 Dresden <b>Kontakt:</b> Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
NCT/ UCC & MSNZ	14.12.2022 17:00 – 18:00 Uhr	<b>DTOS (Dresden Translational Oncology Seminar)</b> <b>Thema: Glioblastoma</b>	<b>Kontakt:</b> Dr. Peggy Jungke peggy.jungke@ukdd.de Telefon: 0351 458-11779
STR	wöchentlich freitags 14:00 Uhr	<b>Wöchentliches Fortbildungsprogramm der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie</b>	<b>Kontakt:</b> anmeldung-str@ukdd.de Telefon: 0351 458-2911

## HINWEIS:

Die Veranstaltungen finden vorbehaltlich der aktuellen Infektionslage statt. Bitte erkundigen Sie sich bei Interesse kurzfristig unter dem angegebenen Kontakt, ob die Veranstaltung wie geplant stattfinden kann.

# 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  
[anfrage@krebszentrum.de](mailto:anfrage@krebszentrum.de)  
[www.krebszentrum.de](http://www.krebszentrum.de) · [www.nct-dresden.de](http://www.nct-dresden.de)

**Ausgabe:** Juni 2022

**Gestaltung:** Ketchum GmbH, Dresden

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

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



Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus  
DIE DRESDNER.





www.krebshilfe.de

# MIT ALLER KRAFT GEGEN DEN KREBS

SPENDENKONTO IBAN: DE65 3705 0299 0000 9191 91

„ Die Musik gibt mir Kraft,  
nach vorne zu sehen. “

Maite Kelly, verlor ihre Mutter durch Brustkrebs



**Deutsche Krebshilfe**  
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.





# Ich genieße die Möglichkeiten, mich einzubringen und zu entwickeln.

Yahya Alhukab arbeitet als Gesundheits- und Krankenpfleger auf der Strahlenstation im Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden.



## Pflegekräfte/ Fachpflegekräfte

Möchten Sie Yahya Alhukab und seine Kolleginnen und Kollegen im Pflegedienst unterstützen und Teil unseres professionellen Teams werden? Dann bewerben Sie sich direkt auf eine ausgeschriebene Stelle unter

[www.ukdd.de/jobs/pflege](http://www.ukdd.de/jobs/pflege)

### Wieso haben Sie sich für die Ausbildung als Gesundheits- und Krankenpfleger entschieden?

Das Universitätsklinikum Dresden ist riesig groß und modern. Schon in meinem Freiwilligen Sozialen Jahr konnte ich hier verschiedene Bereiche ansehen und habe viel erlebt. In der Pflege arbeiten Menschen mit Menschen, das macht den Beruf individuell. Die Arbeit macht mir viel Spaß.

### Sie haben am Uniklinikum auch die Ausbildung absolviert. Warum haben Sie diesen Weg gewählt?

Es gibt nie Langweile, dafür jeden Tag neue Herausforderungen. Als Pfleger am Uniklinikum habe ich sehr viele Möglichkeiten, mich einzubringen und weiterzuentwickeln. Auch hat mich die Ausbildung in der Carus Akademie, der Berufsschule des Klinikums, überzeugt.

### Wie empfinden Sie das Verhältnis im Team?

Es gibt auf unserer Station ein Wir-Gefühl, das ist etwas Besonders. Die Zusammenarbeit mit den Kolleginnen und Kollegen aus Medizin, Physiotherapie, radiologischer Assistenz und Pflege ist freundlich und sehr gut organisiert.

### Und wie gefällt Ihnen die Arbeit auf der Strahlenstation?

Wir leisten Hilfe zur Selbsthilfe. Ich berate die Patientinnen und Patienten was sie selbst tun können, um die Therapie zu unterstützen. Interessant ist, dass wir den gesamten Heilungsprozess mitverfolgen können: von der Chemo über die Bestrahlung bis zur Entlassung. Es ist schön zu sehen, dass meine Hilfe Erfolge bringt.

### Ausbildung in einem Gesundheitsfachberuf

Die Carus Akademie am Universitätsklinikum Dresden bietet neben einem umfangreichen Fort- und Weiterbildungsprogramm für unsere Fachkräfte verschiedene Ausbildungsberufe an:

- Pflegefachmann/-frau
- Pflegefachmann/-frau Vertiefung Pädiatrie
- Medizinische\*r Fachangestellte\*r
- Operationstechnische Assistenz
- Physiotherapeut\*in
- Krankenpflegehelfer\*in

**Jetzt informieren und bewerben:**  
[www.ukdd.de/ausbildung](http://www.ukdd.de/ausbildung)

**Werden Sie Teil unseres Erfolgs!**

Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus  
DIE DRESDNER.

