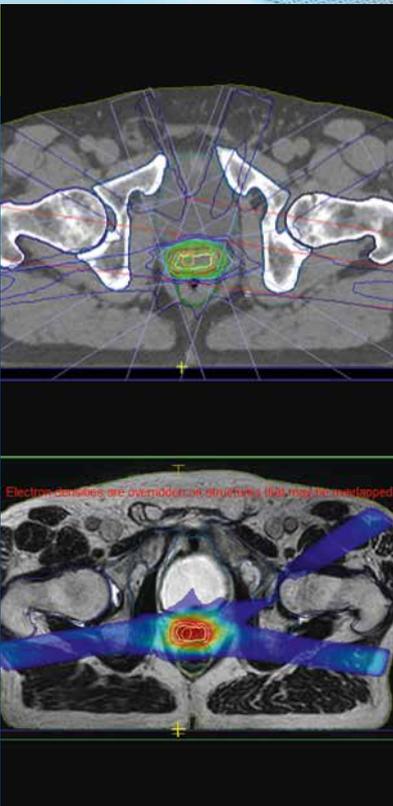


KREBS IM FOCUS

Die Wissenschaftszeitschrift des NCT/UCC Dresden

MRT-Steuerung an einem Linearbeschleuniger



Ausgabe 16 | Dezember 2022

- 06 | Neue Farbstoffentwicklung für die fluoreszenzgeführte Krebschirurgie
- 13 | Rückblick auf 29 Jahre Neurochirurgie in Dresden
- 17 | Molekulare Analyse beim CUP-Syndrom eröffnet zusätzliche Therapieoptionen
- 24 | Die Ausgründung eines Forschungsunternehmens
- 45 | Brust-Tomosynthese: Besser als Mammographie?



PARACELSUS
KLINIKEN

**Klinik am Schillergarten
Bad Elster**



Gemeinsam neue Wege beschreiten – Spezialisierte Onkologische Rehabilitation

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

Behandlungsschwerpunkte

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

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

Unser Behandlungskonzept

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

Therapieangebote sind zum Beispiel:

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

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

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

Weitergehende Informationen erteilt:

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

Paracelsus Klinik am Schillergarten Bad Elster GmbH

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

Rezeption T 037437 700 • F 037437 703-999

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



Inhalt

- 2 | Editorial
HD. Saeger
- 6 | Neue Farbstoffentwicklung für die fluoreszenzgeführte Krebschirurgie
O. Bruns
- 8 | Advanced Radiation Treatment: MRT-Steuerung an einem Linearbeschleuniger – ein neuer technologischer Durchbruch
C. Valentini, A. Lattermann, E. Troost
- 10 | Moderne Chirurgie des kolorektalen Karzinoms
J. Fritzmann, J. Weitz
- 13 | Was haben wir erreicht? Rückblick auf 29 Jahre Neurochirurgie in Dresden.
Gespräch mit Frau Prof. Dr. med. Gabriele Schackert
HD. Saeger
- 17 | Umfangreiche molekulare Analyse beim CUP-Syndrom eröffnet zusätzliche Therapieoptionen
L. Möhrmann, M. Werner, H. Glimm
- 20 | Vitiligo und malignes Melanom
M. Meurer, F. Meier
- 24 | Die Ausgründung eines Forschungsunternehmens – Wie kostspielige translationale Forschung realisiert werden kann.
Gespräch mit Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger
HD. Saeger
- 28 | Radiopharmazeutische Tracerentwicklung für die Theranostische Endoradiotherapie mit Alphastrahlern
C. Mamat, K. Kopka, F. Reissig
- 33 | Rekrutierung startet: Forschungsprojekt „HEROES-AYA“ zu Heterogenitätsentwicklung und Resistenzentstehung entwickelt übergreifende Studienansätze bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit fusionsgetriebenen Sarkomen
C. Heining, D. Richter, H. Glimm
- 36 | Zusätzliche Etage für die Krebsforschung im Neubau des NCT/UCC Dresden eingeweiht
A. Kraft
- 38 | Der onkologische Notfall: Tumorlyse-Syndrom: Eine lebensbedrohliche Komplikation – Prophylaxe und Therapie
N. Alakel
- 42 | MOVE-ON(KO): Sport- und Bewegungstherapie als integraler Bestandteil der onkologischen Routineversorgung
J. Wiskemann, J. Müller, E. Jäger, K. Graf
- 45 | Brust-Tomosynthese: Besser als Mammographie?
K. Manegold
- 48 | NCT/UCC – Forschung kompakt
F. Buchholz
- 50 | Der andere Focus: O du fröhliche – Mitarbeitende am NCT/UCC musizieren zur Weihnachtszeit für Patientinnen und Patienten.
Gespräch mit Anett Schöne und Luise Ramsch
A. Kraft
- 52 | Panorama
- 54 | Vorgestellt
Prof. Dr. med Till Plönes
Prof. Dr. Oliver Bruns
- 57 | Offene klinische Studien
- 63 | Auf einen Blick
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)
- 64 | Veranstaltungskalender
- 66 | 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

www.sonnenstrahl-ev.org

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege,

das Titelfoto zeigt einen neuen Linearbeschleuniger mit integriertem MRT (MR-LINAC), der eine erhebliche Verbesserung der Zielgenauigkeit bei der Behandlung maligner Tumoren ermöglicht. Die MRT zeigt besonders auch Weichteiltumoren und -metastasen in hochauflösender Bildqualität und erlaubt eine noch präzisere Bestrahlungsplanung. Die kürzlich in der Hochschulmedizin Dresden in Betrieb genommene Einheit entspricht einem technologischen Durchbruch in der Strahlentherapie.

Wie in der Strahlentherapie ist auch in der Chirurgie die Bildgebung von herausragender Bedeutung. Derzeit wird am NCT/UCC an der Entwicklung neuer Fluoreszenzfarbstoffe für den Kurzwelleninfrarot-Bereich geforscht. Mit diesem System ist es möglich, während einer Operation Tumoren vom umgebenden Gewebe abzugrenzen, die zugehörigen Strombahnen des Lymphsystems darzustellen und gleichzeitig in einem Video zu zeigen.

Die klinische Anwendung umfangreicher molekularer Analysen kann zur Verbesserung des Überlebens prognostisch günstiger Subgruppen des CUP-Syndroms beitragen, wenn eine Therapieempfehlung durch das molekulare Tumorboard erfolgte. Zu dem Ergebnis kommt die Studiengruppe unter Einschluss von 70 Erkrankten im DKFZ/NCT/DKTK-MASTER-Programm.

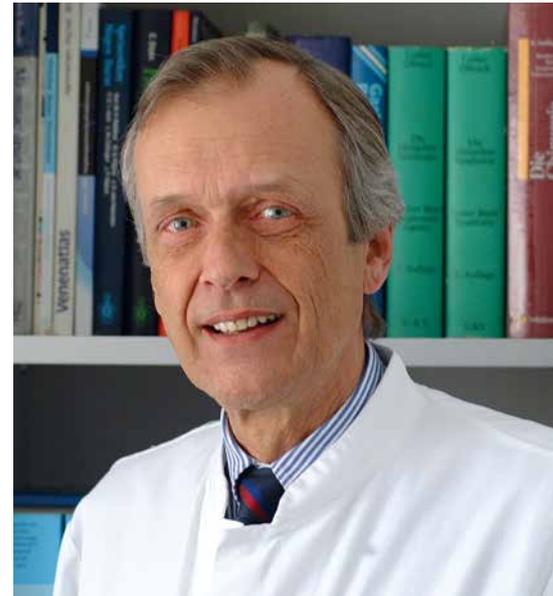
Ist die digitale Brust-Tomosynthese besser als die Mammographie? Das fragt der Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums. Aus einem erstellten 3D-Datensatz werden Dünnschichtbilder errechnet, die im Vergleich zur Mammographie kleinere Architekturstörungen des Drüsengewebes erkennen lassen. Zusätzlich benötigte 2D-Aufnahmen werden aus den Tomosynthesedaten errechnet. Die bei dem Verfahren etwas höhere Strahlenbelastung lässt den Einsatz außerhalb von Studien derzeit nicht zu. Ergebnisse zur Effizienz und zu Nebenwirkungen werden geprüft.

Daneben gibt die Neurochirurgin Prof. Gabriele Schackert einen interessanten Rückblick auf ihre aktive Zeit als Lehrstuhlinhaberin am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden. Prof. Gerhard Ehninger stellt eigene Erfahrungen zu Chancen, Problemen und Risiken bei der Ausgründung eines Forschungsprojekts vor, das den komplexen Weg vom Labor bis zum Eingang in die klinische Therapie aufzeigt.

Diese und weitere Beiträge bieten Ihnen auch in dieser Ausgabe die aktuellsten Nachrichten aus Forschung und Klinik an der Hochschulmedizin Dresden und ihren Partnern.

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

Neue Farbstoffentwicklung für die fluoreszenzgeführte Krebschirurgie

Oliver Bruns

Abteilung für Funktionelle Bildgebung in der Operativen Onkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)

Fluoreszenzbildgebung mit kurzwelligem Infrarotlicht hat das Potenzial, die Präzision und Sicherheit in der Krebschirurgie deutlich zu erhöhen. Bislang gibt es hierfür jedoch nur sehr wenige klinisch einsetzbare Farbstoffe. In internationalen Konsortien mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern am National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA), an der University of California Los Angeles (UCLA) und dem Helmholtz Zentrum München entwickelt die Abteilung für Funktionelle Bildgebung in der Operativen Onkologie am NCT/UCC Dresden neue Fluoreszenzfarbstoffe für den Kurzwelleninfrarot-Bereich mit neuen zugehörigen Bildgebungssystemen. Damit eröffnet sich erstmals die Möglichkeit, während einer Operation bestimmte Strukturen – wie den Tumor, das umliegende gesunde Gewebe sowie ableitenden Lymphgefäße – gleichzeitig in einem flüssigen Videobild sichtbar zu machen.

Tumoroperationen sind Millimeterarbeit. Ziel ist es, den Tumor und mögliche Metastasen vollständig zu entfernen. Zugleich gilt es, gesundes Gewebe sowie umliegende Risikostrukturen wie Nerven und Gefäße soweit wie möglich zu schonen. Die Fluoreszenzbildgebung mit kurzwelligem Infrarotlicht (auch „SWIR“ von englisch short-wave-infrared) mit Wellenlängen größer 1.000 Nanometern soll Chirurginnen und Chirurgen künftig bei dieser schwierigen Aufgabe unterstützen. Mittels SWIR lassen sich deutlich schärfere Bilder und Einblicke in tiefere Gewebeschichten erzielen als mit der herkömmlichen Fluoreszenzbildgebung, die mit Infrarotlicht im Wellenlängenbereich von 700 bis 900 Nanometern funktioniert. Zudem bietet die innovative Methode das

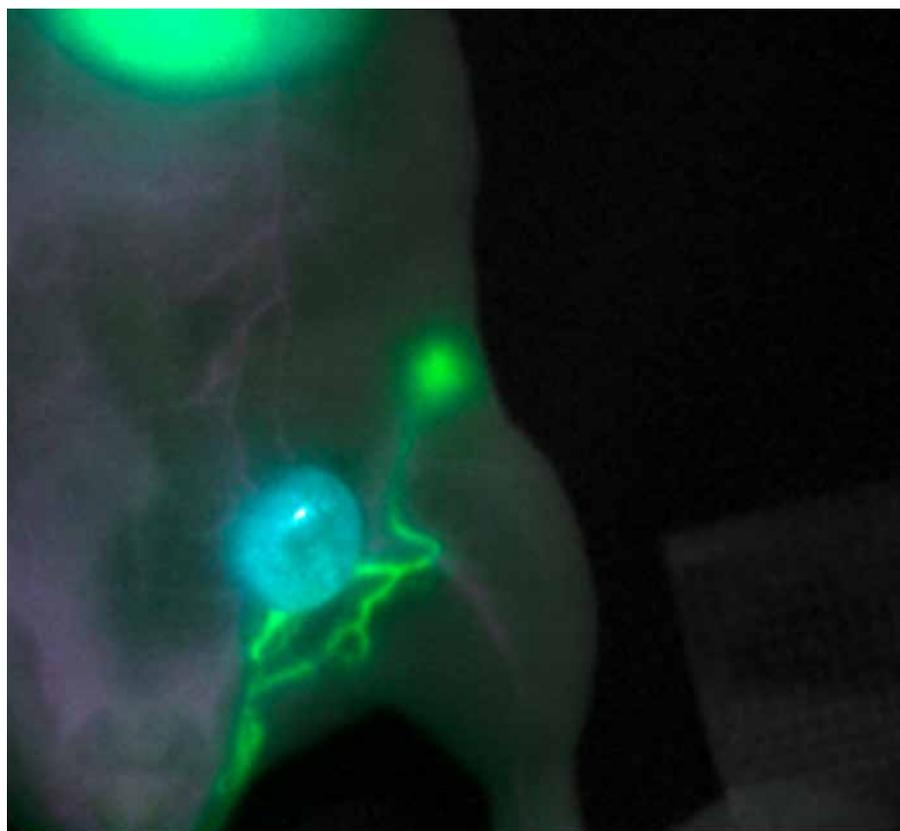


Abb. 1: Die innovative Fluoreszenzbildgebung macht Tumor (blau), Lymphgefäße (grün) und Blutgefäße (magenta) sichtbar. © Dr. Mara Saccomano, Helmholtz Munich

Potential, zeitgleich ausgewählte Gewebe, Gefäße und Körperflüssigkeiten gezielt zum Leuchten zu bringen. Nachdem die Preise für geeignete Kameras durch die rasante Entwicklung in der Industrie deutlich gesunken sind, sind geeignete Farbstoffe das entscheidende Nadelöhr für die medizinische Anwendung. Die nun erzielten Fortschritte bei der Farbstoff- und Technologieentwicklung schaffen erstmals die nötigen Voraussetzungen, um verschiedene Strukturen wie den Tumor, ableitende Lymphgefäße und Wächterlymphknoten in einem sehr dynamischen Prozess wie der fluoreszenzgeführten Chirurgie sichtbar zu machen.

Grundlage der am NCT/UCC vorangetriebenen Farbstoffentwicklung sind Cyanin-Farbstoffe, die zu den gängigsten Farbstoffen für die Mehrfarben-Fluoreszenzmikroskopie gehören. Nur wenige von ihnen – darunter Indocyaningrün (ICG) und IRDye800 – sind allerdings für die Bildgebung in lebenden Organismen und im SWIR-Bereich geeignet. Fluoreszenzfarbstoffe werden in der Regel intravenös verabreicht und lassen sich teilweise mit Antikörpern oder anderen Motiven verknüpfen, die sie spezifisch an Tumore binden lassen. Der kürzlich in den USA zugelassene Farbstoff Cytalux ermöglicht die verbesserte Darstellung

von Metastasen des Eierstockkrebs während der Operation. Durch die gezielte computergestützte Weiterentwicklung der klinisch zugelassenen Molekül-Klasse der Cyanine gelang es in den letzten Jahren, neue Farbstoffe zu entwickeln, die nach der optischen Anregung einen Großteil des Lichts im SWIR-Bereich emittieren [1, 2, 3, 4]. Besonders vielversprechend ist der Farbstoff FNIR-1072, dessen gesamtes Emissions-Spektrum über 1000 nm liegt, der bereits wasserlöslich ist und Tumore nach Kopplung an einen Antikörper in Mausmodellen zielgerichtet darstellen kann (Abb. 1) [1].

Parallel entwickelt die Abteilung Funktionelle Bildgebung in der Operativen Onkologie Bildgebungssysteme mit

verschiedenen Infrarot-Lasern (785 nm, 892 nm, 986 nm und 1064 nm. Damit ist es möglich, einen bereits zugelassenen, für die SWIR-Bildgebung geeigneten Farbstoff (Indocyaningrün, ICG) sowie die neu entwickelten Farbstoffe gleichzeitig mit den jeweils geeigneten Wellenlängen anzuregen. Die verschiedenen Bildinformationen lassen sich in einer gemeinsamen Ansicht bündeln und in ein flüssiges Videobild überführen. Dieses eröffnet die Möglichkeit, Chirurgen und Chirurgen während einer Operation einen kontinuierlichen Einblick in alle wichtigen Ziel- und Risikostrukturen zu geben. Mit der bisherigen Fluoreszenzbildgebung lassen sich hingegen jeweils nur einzelne Strukturen in geringerer Qualität hervorheben. Die

neu entwickelten Bildgebungssysteme haben darüber hinaus den Vorteil, dass sie nicht empfindlich für sichtbares Licht sind und Operationen bei normaler Raumbeleuchtung ermöglichen.

In vorklinischen Experimenten wurden die neuen Farbstoffe und Bildgebungssysteme bereits erfolgreich getestet. Künftig sollen die Eigenschaften der Farbstoffe weiter optimiert werden, damit sie sich beispielsweise leichter herstellen und noch besser mit verschiedenen Biomolekülen koppeln lassen. Ziel ist es, dass die neuen Farbstoffe und die Bildgebungssysteme in wenigen Jahren klinisch verfügbar sind. ■

LITERATUR

1. V. G. Bandi, M. P. Luciano et al.: Targeted multicolor in vivo imaging over 1,000 nm enabled by nonamethine cyanines, *Nature Methods*, <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01394-6>
2. Cosco ED, Spearman AL, Ramakrishnan S, Lingg JGP, Saccomano M, Pengshung M, Arús BA, Wong KCY, Glasl S, Ntziachristos V, Warmer M, McLaughlin RR, Bruns OT*, and Sletten EM, Shortwave infrared polymethine fluorophores matched to excitation lasers enable noninvasive, multicolor in vivo imaging in real time, *Nature Chemistry*, 12 (12), 1123-1130 (2020) <https://doi.org/10.1038/s41557-020-00554-5>
3. Flavylium Polymethine Fluorophores for Near- and Shortwave Infrared Imaging. Cosco ED, Caram JR, Bruns OT, Franke D, Day RA, Farr EP, Bawendi MG, Sletten EM. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2017 Oct 9;56(42):13126-13129. doi: 10.1002/anie.201706974. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28806473
4. Bright Chromenyl Polymethine Dyes Enable Fast, Four-Color In Vivo Imaging with Shortwave Infrared Detection. Cosco ED, Arús BA, Spearman AL, Atallah TL, Lim I, Leland OS, Caram JR, Bischof TS, Bruns OT, Sletten EM. *J Am Chem Soc.* 2021 May 12;143(18):6836-6846. doi: 10.1021/jacs.0c11599. Epub 2021 May 3. PMID: 33939921

KONTAKT

Prof. Dr. Oliver Bruns
Abteilung für Funktionelle Bildgebung in der Operativen Onkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)
Fetscherstraße 74, c/o PF 64, 01307 Dresden
oliver.bruns@nct-dresden.de

Advanced Radiation Treatment: MRT-Steuerung an einem Linearbeschleuniger – ein neuer technologischer Durchbruch

Chiara Valentini^(1,2), Annika Lattermann^(1,2), Esther G.C. Troost^(1,2,3).

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden

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

³ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)

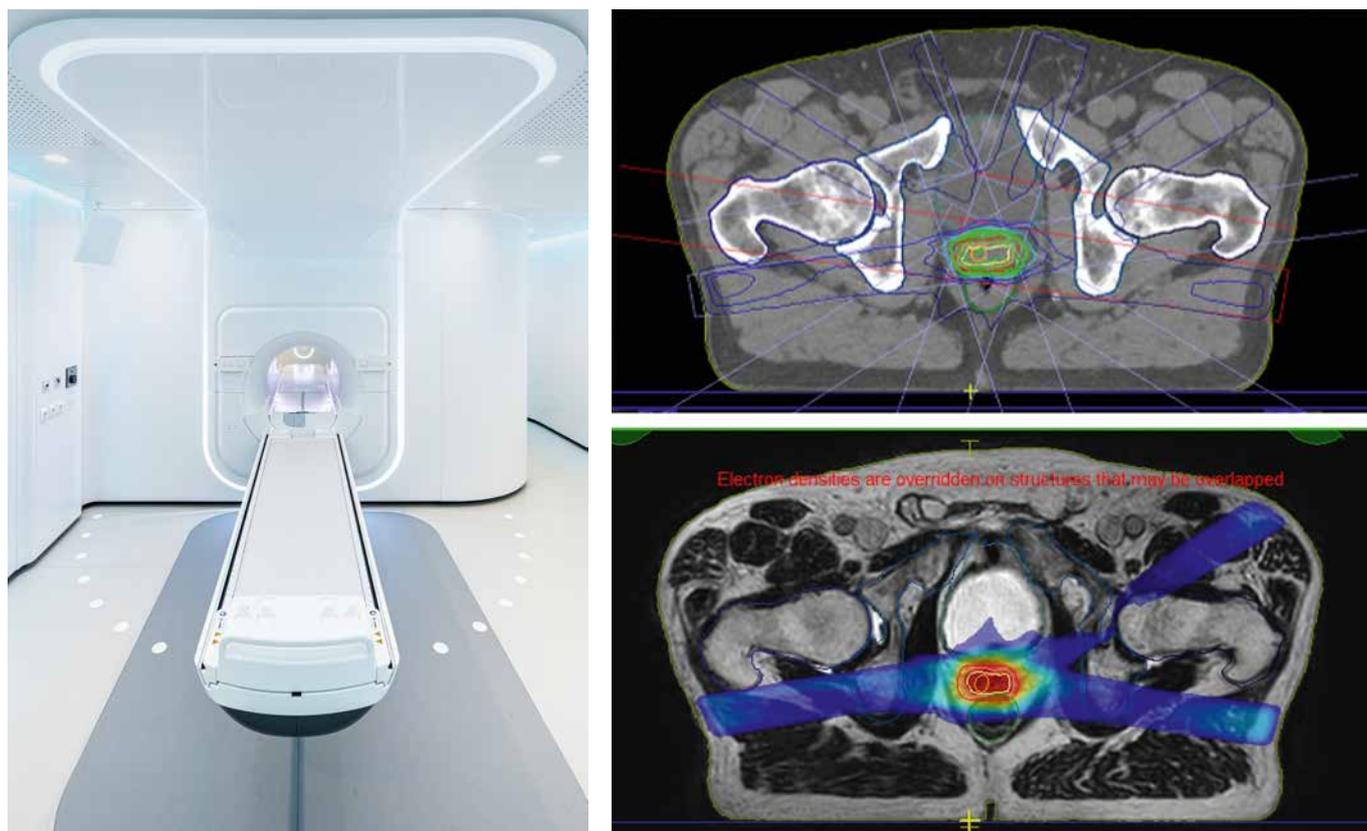


Abb. 1: Links: MR-LINAC-Beschleuniger, © Uniklinikum Dresden/Kirsten Lässig. Rechts: Planung eines Prostatakarzinomrezidivs, oben die Computertomographie, unten das MRT, aus dem der höhere Weichgewebskontrast hervorgeht. Farblich sind die Dosisverteilungen dargestellt (blau: niedrige Dosis, orange/rot: hohe Dosis im Zielvolumen).

Vor etwa drei Monaten wurde der neue Linearbeschleuniger (Unity der Firma Elekta) mit einer integrierten 1,5-Tesla-Magnetresonanztomographie (MRT)-Einheit an der Hochschulmedizin in Betrieb genommen. Mit Hilfe dieser im Gebäude des NCT/UCC Dresden installierten neuen Technologie erweitert die Radioonkologie am Universitätsklinikum Dresden ihre Möglichkeiten, immer gezieltere Behandlungen auf höchstem Niveau anzubieten.

Die Entwicklung der bildgesteuerten Strahlentherapie (Image Guided Radiotherapy, IGRT) hat einen Paradigmenwechsel in der Radioonkologie eingeleitet. Vor dem Einsatz der IGRT waren große Sicherheitssäume zur Korrektur geometrischer Ungenauigkeiten in Raum und Zeit erforderlich, was zu Nebenwirkungen führen konnte. Heutzutage ist ein präziserer und bei einigen Tumorherden ablativer Behandlungsansatz zum Standard geworden.

Hierdurch sollen Toxizitäten reduziert oder vermieden und die lokale Tumorkontrollrate gesteigert werden. Eine der hierfür wichtigsten Entwicklungen war die Einführung der Cone-Beam-Computertomographie (CBCT), welche vor jeder Behandlung eingesetzt wird und womit die Lage des Zielvolumens kontrolliert werden kann. Ein optimaler Kontrast von Weichgewebs-Tumoren und benachbarten Organen ist hiermit jedoch nicht sichtbar [1]. Ebenfalls

kann keine bildgestützte Überwachung beweglicher Zielvolumina in Echtzeit während der Bestrahlung erfolgen.

Der MRT-geführte Linearbeschleuniger (MR-LINAC) nutzt die Kombination aus MRT- und Bestrahlungseinheit. Im Vergleich zu traditionellen Linearbeschleunigern, die eine röntgenbasierte Bildgebung verwenden, wird hiermit eine hochauflösende Bildqualität, insbesondere bei Weichteiltumoren und -metastasen erreicht (Abb. 1). Dies erleichtert und präzisiert die Bestrahlungsplanung und -durchführung beträchtlich. Zusätzlich kommt die MRT ohne weitere Strahlenbelastung aus und kann daher problemlos mehrmals wiederholt werden.

Tagesaktuell wird vor jeder einzelnen Behandlung ein natives MRT durchgeführt, welches die tägliche Anpassung des Zielvolumens zulässt. Zur Überwachung der eigentlichen Bestrahlung läuft parallel eine bewegte MRT-Sequenz mit, sodass der Tumor oder die zu bestrahlende Metastase während der Behandlung in Hinblick auf ihre Beweglichkeit beobachtet werden kann. Die Beobachtung des Ziels in der Bestrahlungsphase dient dazu, etwaige plötzliche unerwartete Bewegungen während der Strahlentherapie zu erkennen. In diesem Fall wird die Behandlung manuell unterbrochen, um ein topografisches Verfehlen des Ziels zu vermeiden. Sobald das Ziel wieder in Position ist, kann die Behandlung manuell reaktiviert werden. Dies ist vor allem dann relevant, wenn atemverschiebliche Befunde im Oberbauch oder Befunde, die von der Darm- und Blasenfüllung bzw. deren Beweglichkeit abhängig sind, bestrahlt werden sollen. Durch die

hiermit „gewonnene“ Präzision kann eine Erhöhung der Bestrahlungsdosis (Dosis-Eskalation) für das Zielvolumen (mit Erwartung einer besseren lokalen Tumorkontrolle) erfolgen und eine Dosisreduktion im Bereich der benachbarten Risikoorgane bei gleichzeitiger Verringerung des Risikos unerwünschter Toxizitäten erreicht werden.

Radioonkologische Indikationen

Die MR-LINAC-Behandlungen stellen aufgrund ihrer hochtechnologischen Eigenschaften die beste Option für die Bestrahlung kleiner Tumoren im Becken und Oberbauchbereich (z.B. Lymphknotenmetastasen diverser solider Tumoren oder Nebennierenmetastasen) dar, welche mit einer hochdosierten stereotaktischen Strahlentherapie in einer oder wenigen Behandlungssitzungen optimal behandelt werden können. Auch schlecht vom umliegenden Weichgewebe abgrenzbare Tumoren bieten sich für diese Behandlungsoption an. Zu den mit einigen Krankenkassen vereinbarten Indikationen zählen u.a.: inoperable hepatozelluläre Karzinome, einzelne Lebermetastasen, borderline operable oder inoperable Pankreaskarzinome oder Rezidive ohne Metastasierung, Nierenzellkarzinome, Nebennierenmetastasen, inoperable Rezidive von urologischen und gynäkologischen Tumoren. ■

LITERATUR

1. Kerckmeijer LGW, Fuller CD, Verkooijen HM, Verheij M, Choudhury A, Harrington KJ, et al. The MRI-Linac Accelerator Consortium: Evidence-Based Clinical Introduction of an Innovation in Radiation Oncology Connecting Researchers, Methodology, Data Collection, Quality Assurance, and Technical Development. *Front Oncol* [Internet]. 2016 Oct 13 [cited 2022 Aug 21];6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2016.00215/full>

KONTAKTAUFNAHME

FÜR EINE MÖGLICHE

BESTRAHLUNG AM MR-LINAC:

Ihre Anfrage richten Sie bitte an:
mrlinac@ukdd.de

KONTAKT

Chiara Valentini
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden,
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
chiara.valentini@ukdd.de

Moderne Chirurgie des kolorektalen Karzinoms

Johannes Fritzmann^{1,2}, Jürgen Weitz^{1,2}

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

² Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)

Das kolorektale Karzinom stellt in der westlichen Welt nach wie vor eine der häufigsten malignen Tumorerkrankungen dar. In Deutschland betrifft etwa jede 8. Krebserkrankung das Colon bzw. das Rektum. 2018 erkrankten in Deutschland ca. 27.000 Frauen und 34.000 Männer an Darmkrebs. Im selben Jahr verstarben an dieser Erkrankung ca. 15.000 Menschen. Trotz moderner chirurgischer Techniken und multimodaler Therapiekonzepte stellt Darmkrebs immer noch die dritthäufigste Todesursache aller krebisbedingten Sterbefälle in Deutschland dar [1]. Etwa ein Viertel aller Darmkrebserkrankungen betrifft das Rektum, welches aufgrund seiner Funktion und anatomischen Lage einer grundsätzlich unterschiedlichen Therapie im Vergleich zum Kolonkarzinom bedarf.

Die Chirurgie stellt beim kolorektalen Karzinom nach wie vor die einzige kurative Therapieform dar, dabei ist die chirurgische Expertise von entscheidender Bedeutung, sowohl für die onkologische Prognose als auch für den Erhalt der postoperativen Lebensqualität in Bezug auf Kontinenz und Sexualfunktion. Häufig wird die Chirurgie mit adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapiekonzepten kombiniert. Hier von ausgenommen sind sog. Frühkarzinome, welche in bestimmten Konstellationen mit einer endoskopischen bzw. lokalen organerhaltenden Resektion zu behandeln sind.

Voraussetzung für eine onkologisch erfolgreiche Resektion ist immer die Einhaltung chirurgisch-onkologischer Grundprinzipien, und dies unabhängig von der jeweiligen Operationsmethode.

Diese beinhalten die Einhaltung eines ausreichend großen longitudinalen Sicherheitsabstandes zum Primärtumor sowie die sorgfältige komplette regionale Lymphadenektomie unter Absetzung des jeweiligen zentralen arteriellen Gefäßes mit der gleichzeitigen Schonung der für die Lebensqualität wichtigen vegetativen Nerven. Die Qualität dieser standardisierten Verfahren ist von entscheidender prognostischer Relevanz in Bezug auf die onkologischen Langzeitergebnisse und setzt die genaue Kenntnis der Anatomie und die Präparation entlang embryonaler Grenzlinien voraus. So ist die sogenannte komplette mesokolische Exzision (CME) beim Kolonkarzinom [2] bzw. die totale mesorektale Exzision (TME) beim Rektumkarzinom [3] Grundvoraussetzung für eine onkologisch erfolgreiche und funktionserhaltende chirurgische Therapie. Beide Methoden beschreiben die En-bloc-Entnahme eines intakten Tumorpräparates inklusive des entsprechenden Lymphabstromgebietes.

Minimal invasive Chirurgie (MIC)

Wann immer sinnvoll und technisch möglich, sollte bei der Behandlung des kolorektalen Karzinoms ein minimal-invasives Verfahren (laparoskopische Operation) zum Einsatz kommen. Offenes Vorgehen sollte heutzutage komplexen multiviszeralen Resektionen bzw. Rezidiveingriffen vorbehalten werden. Die MIC ist prinzipiell für alle Lokalisationen eines kolorektalen Tumors möglich, setzt aber eine entsprechende Expertise und technische Ausstattung voraus. Ist dies gegeben, so kann unter vergleichbaren onkologischen Ergebnissen eine schnellere

Erholung der Patientinnen und Patienten durch frühere Mobilisation und Kostenaufbau sowie geringere Beeinträchtigung durch Schmerzen und ein besseres kosmetisches Ergebnis erzielt werden. Eingebettet in ein multimodales ERAS-Konzept (ERAS = Enhanced Recovery after Surgery) bietet so die minimal-invasive kolorektale Chirurgie ein schonendes und dennoch onkologisch radikales Verfahren und ermöglicht dabei eine schnelle Erholung der Patientinnen und Patienten bei geringen postoperativen Komplikationsraten mit dem Ziel der raschen Wiedereingliederung in den normalen privaten und beruflichen Alltag.

Besonderheiten beim Rektumkarzinom

Aufgrund seiner Funktion und anatomischen Lage stellt das Rektumkarzinom eine besondere Herausforderung an die onkologische Chirurgie dar. Wichtig für eine adäquate Therapie ist hierbei im Besonderen die enge Zusammenarbeit der verschiedenen an den multimodalen Therapiekonzepten beteiligten Disziplinen (medizinische Onkologie, Strahlentherapie und Chirurgie). Funktionserhalt und Rezidivvermeidung stellen bei dieser Tumorlokalisation das Ziel aller Therapien dar. Aktuelle randomisierte Phase-III-Studien zeigten für eine sogenannte totale neoadjuvante Radiochemotherapie (TNT) eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und für knapp 30 % der untersuchten Patientinnen und Patienten sogar ein komplettes Ansprechen des Tumors [4,5]. Langzeitdaten hierzu stehen allerdings noch aus. Es bleibt dabei aber zu bedenken, dass insbesondere die Bestrah-

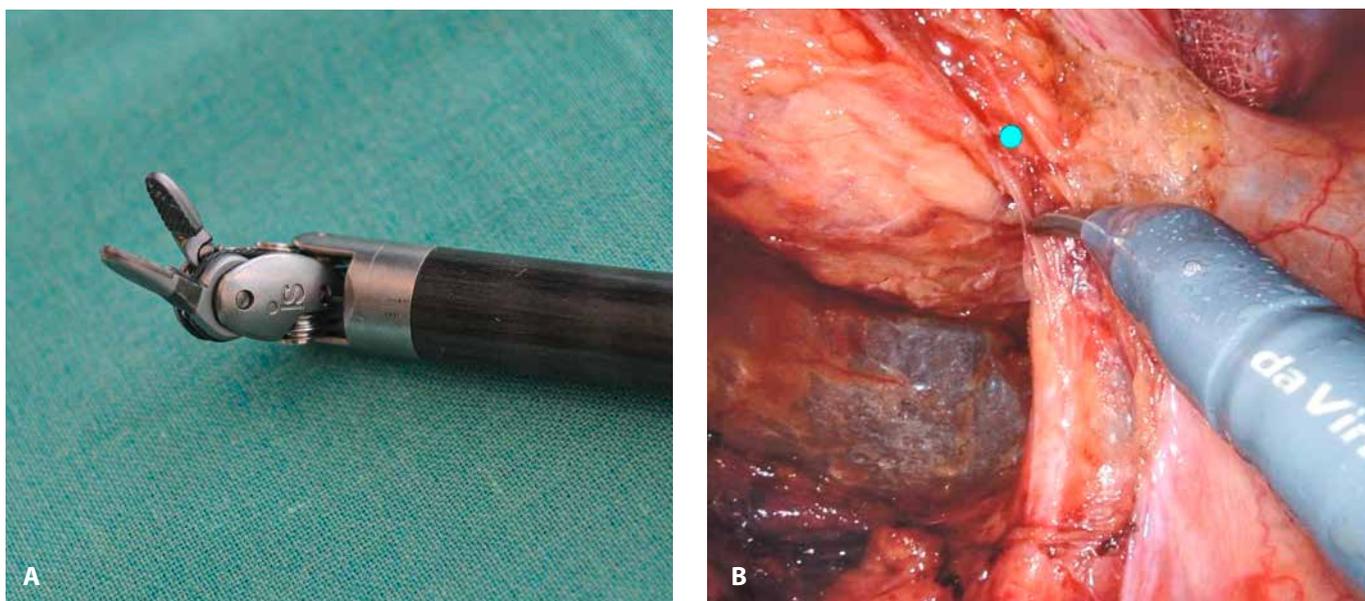


Abb. 1: (A) Robotische Greifzange mit erweiterten Freiheitsgraden; (B) Nervenschonende Präparation mit OP-Roboter im kleinen Becken im Rahmen einer totalen mesorektalen Exzision (TME)

lung, gefolgt von einer chirurgischen Resektion, mit einer hohen Rate an relevanten funktionellen Problemen der Kontinenz- und urogenitalen Funktion und somit Einschränkung der Lebensqualität für die Patientin bzw. den Patienten einhergeht. Die Indikation zu einer neoadjuvanten Therapie sollte daher stets mit Bedacht und immer in Absprache mit in der Behandlung des Rektumkarzinoms erfahrenen onkologischen Chirurgen und Chirurgen in einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Der genaue Sicherheitsabstand des Tumors zu den anatomischen Schichten, entlang derer die Resektion erfolgen sollte (TME-Schicht), kann mit moderner Magnetresonanztomografie exakt bestimmt werden und sollte im interdisziplinären Kontext als Grundlage bzgl. der Entscheidung für oder gegen eine neoadjuvante Therapie herangezogen werden.

Robotische Chirurgie

Die aktuell modernste technische Methode in der kolorektalen Chirurgie stellt die robotisch-assistierte minimal-invasive Chirurgie dar. Moderne Operationsroboter ermöglichen insbesondere in anatomisch engen Körperregionen (z. B. Becken, Thorax) ein noch exakteres und somit schonenderes Präparieren. Die robotischen Instrumente verfügen über deutlich mehr Freiheitsgrade und das Operieren von der Steuerungskonsole aus gestattet eine stabile, hochaufgelöste dreidimensionale Sicht auf den Situs (Abb. 1). Gerade in der operativen Behandlung des Rektumkarzinoms, bei der die Schonung vegetativer Nerven von entscheidender Bedeutung für die postoperative Funktion und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten ist, stellt die robotisch-assistierte Chirurgie eine vielversprechende Methodik dar. Erste

größere Studien scheinen einen Vorteil bzgl. Kontinenz und Sexualfunktion zu zeigen [6]

Zusammenfassung

Moderne kolorektale Chirurgie ermöglicht die Kombination von optimalem onkologischem Outcome mit schneller Erholung und Wiedereingliederung der Patientinnen und Patienten in Privatleben und Beruf. Unabdingbare Voraussetzung hierfür sind eine entsprechende chirurgische Expertise und technische Ausstattung sowie die vertrauensvolle und enge Zusammenarbeit mit Spezialistinnen und Spezialisten anderer Disziplinen an einem onkologischen Zentrum. Die Auswahl des behandelnden Zentrums ist somit von entscheidender Bedeutung für Einweisende, bzw. für Patientinnen und Patienten. ■

KONTAKT

Dr. Johannes Fritzmann
Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Technische Universität Dresden
johannes.fritzmann@ukdd.de

REFERENZEN

1. Erdemann, F.S.C., Krebs in Deutschland für 2017/2018. Vol. 13. Ausgabe. 2021: Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
2. Hohenberger, W., et al., Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. Colorectal Dis, 2009. 11(4): p. 354-64; discussion 364-5.
3. Heald, R.J., The 'Holy Plane' of rectal surgery. J R Soc Med, 1988. 81(9): p. 503-8.
4. Conroy, T., et al., Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2021. 22(5): p. 702-715.
5. Bahadoer, R.R., et al., Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2021. 22(1): p. 29-42.
6. Kim, M.J., et al., Robot-assisted Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer: A Phase II Open Label Prospective Randomized Controlled Trial. Ann Surg, 2018. 267(2): p. 243-251.

Krankenfahrdienst für gehunfähige Personen

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

Ambulanz direkt
Krankenfahrdienst GmbH



Standort Dresden
Glashütter Straße 101A
01277 Dresden

Büro: 0351 212 49 54 0
Fax: 0351 212 49 54 8

Standort Leipzig
Mockauer Straße 15
04357 Leipzig

Büro: 0341 900 40 33
Fax: 0341 909 83 10


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



Interview

Was haben wir erreicht? Rückblick auf 29 Jahre Neurochirurgie in Dresden

Gespräch mit Frau Prof. Dr. med. Gabriele Schackert, Lehrstuhlinhaberin für Neurochirurgie und Direktorin der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden

Hans-Detlev Saeger

Frau Prof. Schackert wurde 1993 auf den Lehrstuhl für Neurochirurgie an die soeben gegründete Medizinische Fakultät der Technischen Universität Dresden berufen und wurde damit die erste Ordinaria eines chirurgischen Fachs in Deutschland. Nach ihrer Aus- und Weiterbildung in Heidelberg und Erlangen erhielt sie ein Stipendium der Deutschen Krebshilfe für einen Aufenthalt an einem der weltweit führenden Zentren für Krebsforschung und -behandlung, dem Department of Cell Biology am M.D. Anderson Hospital and Cancer Center in den USA. Nach ihrer Rückkehr setzte sie ihre Forschungsarbeiten in Heidelberg fort und habilitierte sich mit Untersuchungen zur Biologie und Therapie zerebraler Metastasen am Hirnmetastasenmodell der Maus. Die Universität Heidelberg verlieh ihr die Venia legendi für das Fach Neurochirurgie. Im Oktober 1993 folgte Gabriele Schackert der Berufung auf die C4-Professur für Neurochirurgie an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden und wurde Direktorin der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik am Universitätsklinikum. Obwohl sie sechs Jahre später einen weiteren Ruf an die Universität Hamburg erhielt, entschied sie sich, in Dresden zu bleiben. Am Ende dieses Jahres wird sie nach 29 Jahren ihrer erfolgreichen Tätigkeit in den Ruhestand treten.



Prof. Dr. med.
Gabriele Schackert
© Uniklinikum Dresden/
Thomas Albrecht

Sie sind jetzt seit nahezu 30 Jahren Lehrstuhlinhaberin und Klinikdirektorin für Neurochirurgie am Universitätsklinikum an der TU Dresden. Rückblickend auf diese wahrscheinlich bisher bedeutendste Zeit Ihres Lebens, welche waren für Sie die beruflichen Highlights dieser Zeit?

In chronologischer Reihenfolge war das zunächst 2004 die Organisation und Durchführung des Konvents der Deutschen Akademie für Neurochirurgie mit der American Academy of Neurological Surgery in Dresden. Die Spitzen der amerikanischen Neurochirurgen sind hier versammelt. Ich wurde Mitglied in der Deutschen Akademie bereits Mitte der 1990er Jahre. Dieses Meeting als Gastgeberin organisieren zu dürfen und später dann zum Mitglied der American

Academy ernannt zu werden, war eine ganz besondere Auszeichnung für mich.

2010 folgte dann die Wahl zur Vizepräsidentin der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, was nach zwei Jahren die Bestätigung zur Präsidentin nach sich zog. Das Amt wird für zwei Jahre ausgeübt. Meine Wahl war insofern außergewöhnlich, als sich die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie und die Akademie für Neurochirurgie im Laufe von Jahren aufgrund grundsätzlicher Meinungsverschiedenheiten auseinandergeliebt hatten. Mitglieder der Akademie wurden für Ämter in der Gesellschaft nicht mehr berücksichtigt. Durch meine Wahl kam es wieder zu einer Versöhnung zwischen beiden Organisationen, die bis heute anhält und sich sehr

positiv entwickelt hat. Der Jahreskongress fand 2014 mit hoher Beteiligung in Dresden statt und war verbunden mit einem Joint Meeting mit der Türkischen Gesellschaft für Neurochirurgie. Der Kongress war ein großer Erfolg.

2016 wurde ich dann als erste Frau Präsidentin der altherwürdigen Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, die damals 144 Jahre alt war. Heute, 2022, feiert die Gesellschaft ihr 150jähriges Bestehen. Damit wurde auch erstmals die Neurochirurgie mit der Leitung dieses Amtes geehrt. Ich kann nicht verhehlen, dass diese Aufgabe für mich eine große Herausforderung war. Zehn chirurgischen Fachgesellschaften vorzustehen, die vielfältigsten Meinungen zu bündeln und zu kanalisieren und zudem den großen Chirurgenkongress in Berlin auszurichten, stellt schon ganz besondere Anforderungen.

... und am Standort Dresden selbst?

Rückblickend hat mich der Aufbau der Klinik, besonders in den Jahren nach Gründung der Fakultät, begeistert. Der Neubeginn für alle war geprägt durch eine großartige Kollegialität, gegenseitige Unterstützung und zielorientierte Zusammenarbeit in einer besonderen Atmosphäre, aus der Freundschaften entstanden sind, die bis heute anhalten.

Welche Entwicklungen haben Sie seit 1993 in Ihrer Klinik umsetzen können?

Mit dem Aufbau und den Leistungen der Klinik haben wir die Dresdner Neurochirurgie besonders in der Neuroonkologie national und international sichtbar gemacht. Die Ausstattung der Klinik ist auf dem neuesten Stand. Wesentlich war die Etablierung der Neuronavigation, des intraoperativen Ultraschalls und des

intraoperativen, elektrophysiologischen Neuromonitorings, bei dem nicht nur die Hirnnerven und deren Kerngebiete, sondern auch die Bahnsysteme in der weißen Substanz während der Operation gemonitort werden. Ein Highlight ist die Etablierung des intraoperativen MRTs. Gerade in der Gliomchirurgie ist diese Technik von unschätzbarem Wert, da die Grenzen der Tumoren fließend in das Hirnparenchym übergehen und mit dem bloßen Auge nicht erkannt werden können. Damit verfügen wir über den höchsten Standard in der Hirntumorchirurgie. Neben der Neuroonkologie konnten wir die Epilepsiechirurgie mit einer Monitoringstation etablieren. Außerdem haben wir die funktionelle Neurochirurgie mit der Tiefen Hirnstimulation neben den Bewegungsstörungen auf Tics, Zwangsstörungen, Angststörungen, Depression und das Tourette-Syndrom ausgedehnt. Nicht zu vergessen ist die sehr gute Zusammenarbeit in unserem interdisziplinären Wirbelsäulenzentrum mit den Kollegen der OUPC, die die Qualität auf diesem Gebiet wesentlich gesteigert hat.

In Ihren Forschungsarbeiten haben Sie sich intensiv mit onkologischen Fragestellungen auseinandergesetzt. Sowohl primäre als auch metastatische Hirntumoren gehören zu Ihrem wissenschaftlichen und klinischen Repertoire. Was wurde erreicht, wo sind noch Probleme?

Durch meinen Aufenthalt als Research Fellow am University of Texas MD Anderson Cancer Center in den USA, wo ich zum Thema Metastasen geforscht hatte, war ich schon lange an onkologischen Fragestellungen interessiert. So wurde unsere Klinik im Jahr 2004 von Beginn an als eines von acht im

Verbundprojekt der Deutschen Krebshilfe geförderten Zentren in das Deutsche Gliomnetzwerk aufgenommen. Dabei ging es im Wesentlichen um die molekulare Charakterisierung von Gliomen, die Schaffung von Daten- und Gewebebanken sowie die Korrelierung der molekularen Ergebnisse mit klinischen Erkenntnissen zur Diagnose, Therapie und Prognose. Mir stellte sich speziell die Frage nach den unterschiedlichen Überlebenszeiten bei offenbar gleichartigen Glioblastomen. Diese Forschungsfrage hat letztlich unseren Verbund als ein zentrales Forschungsgebiet getragen. Es stellte sich heraus, dass sich diese Tumoren auf molekularer Ebene deutlich unterscheiden. Aus der Fülle der gewonnenen Erkenntnisse sind zusammen mit unserer Klinik zahlreiche wichtige Publikationen entstanden, die in hochrangigen wissenschaftlichen Journals veröffentlicht wurden.

Metastasen sind die häufigsten Tumoren im Gehirn. Lange Zeit war die Ganzhirnbestrahlung die alleinige Therapie, häufig mit der Folge eines dementiellen Abbaus, was gerade bei Langzeitüberlebenden verheerend war. Wir haben uns immer für die Operation von Hirnmetastasen eingesetzt. Es war ein langer Kampf, bis die lokale Therapie wie Operation und Radiochirurgie, allenfalls gefolgt von einer lokalen Nachbestrahlung, Einzug in die Standardtherapie von Oligohirnmetastasen gehalten hat. Heute ist die Ganzhirnbestrahlung zurückgedrängt auf die palliative Situation, auf multiple Hirnmetastasen oder besteht noch als Indikation beim kleinzelligen Bronchialkarzinom.

Das intraoperative MRT ist zur Erkennung der Gliome enorm wichtig, lässt aber wegen des hochgradig invasiven Wachstums die Identifizierung der Grenzlinie von Tumor- und Normalgewebe nicht zu. Eine radikale Tumorsektion bei gleichzeitiger Protektion wichtiger Hirnstrukturen ist deshalb nicht immer möglich. Eine große Arbeitsgruppe um Prof. M. Kirsch aus unserer Klinik hat sich in Zusammenarbeit mit der Abteilung „Sensing und Monitoring“ von Prof. E. Koch speziell mit der Erkennung von Tumoren mit der Infrarot- und Ramanspektroskopie sowie der CARS-Mikroskopie beschäftigt. Dies war eine initiale Förderung der Volkswagenstiftung und wurde dann vom BMBF weiter unterstützt. Mit dieser Methode der biochemischen Signatur lässt sich Tumorgewebe vergleichbar der Histologie charakterisieren und könnte zur Erkennung von Resttumorgewebe unter der Operation nützlich werden. Zukünftig wird es m.E. möglich sein, endoskopisch eine Sonde im Hirngewebe zu platzieren, um mit dem so erhaltenen molekularen Fingerprint eine Tumordiagnose ohne Gewebeentnahme in situ zu stellen. Erste Ergebnisse aus unserer Arbeitsgruppe um Frau PD Dr. Uckermann weisen auf die Machbarkeit hin. Sogar die Zuordnung von Metastasen unbekannter Primärtumoren (CUP) erscheint über die alleinige biochemische Signatur möglich. Ich halte dies für ein sehr wichtiges und erfolgversprechendes Forschungsgebiet (s. auch Krebs im Focus, Ausg. 13, S. 12-16). Ob man einmal zwischen stummen und eloquenten Hirnarealen allein über die biochemische Signatur entscheiden kann, bleibt abzuwarten.

In eine ähnliche Richtung zielt das Projekt des Optical Imaging, das in unserer

Klinik über die Arbeitsgruppe von Prof. Sobottka (gefördert durch die Fa. Zeiss) bis zur Marktreife geführt wurde. Dabei werden durch periphere Stimuli (z.B. Lichtblitze, Schmerzreize, Sprechen, Bewegung von Armen und Beinen) die korrespondierenden Hirnareale aktiviert. Dies ist an einem vermehrten Blutfluss zu erkennen, so dass das funktionelle Hirnareal unter der Operation bildgebend identifiziert werden kann. Dies ist eine wichtige Hilfe in der Planung des chirurgischen Korridors durch die Hirnrinde und bietet eine vermehrte Sicherheit vor Funktionsverlust für den Patienten.

In der von mir etablierten Abteilung Experimentelle Neurochirurgie unter Leitung von Prof. Temme wird seit Jahren an der Entwicklung einer neuen Immuntherapie gegen maligne Gliome mit dem Einsatz von „Memory-like“-NK-Zellen (Förderung durch das BMBF Zukunftscampus „SaxoCell“) und selektiven Immunkonjugaten im Nanopartikelformat zur in situ-Vakzinierung gearbeitet.

Welche sind die Schwerpunkte Ihrer klinischen Arbeit in der onkologischen Neurochirurgie?

Mein persönliches klinisches Arbeitsgebiet sind in der onkologischen Neurochirurgie alle Tumoren rund um die Schädelbasis, die Ventrikel- und Pinealistumoren, die kindlichen Hirntumoren und die intramedullären Tumoren des Rückenmarks. Gerade habe ich meine Erfahrungen in der Vestibularisschwannomchirurgie (auch bez. als Akustikusneurinome) und meine Ergebnisse in der Resektion von petroklivalen Meningeomen publiziert, die zu den technisch anspruchsvollsten Tumoren an der

Schädelbasis gehören. Meine Erfahrungen bei der Entfernung von Tumoren im Rückenmark sollen noch als weitere Publikation folgen. Immer wieder habe ich mich um eine Verbesserung meiner Ergebnisse bemüht, meine Technik verfeinert, wobei der Funktionserhalt und damit die Lebensqualität für den Patienten oberste Priorität hatten. Dabei war mein Anspruch selbstverständlich immer, den Tumor radikal zu entfernen. Von Teilresektionen habe ich nie viel gehalten. Rückblickend kann ich sagen, dass ich etliche Tausende von Schädelbasistumoren operiert habe und mich über jede Herausforderung gefreut habe.

Ist die Digitalisierung in der Neurochirurgie ein Thema?

Ja, besonders in der Telemedizin. Das vorhandene Netzwerk mit den regionalen Kliniken ermöglicht die schnelle Übermittlung von Befunden, z. B. von intrakraniellen Hämatomen, Aneurysmarupturen mit Subarachnoidalblutungen oder schweren Schädel-Hirntraumen, und die Entscheidung zu weiteren Therapiemaßnahmen oder auch die Verlegung in unser Zentrum, wo gleichzeitig die Vorbereitung zu notwendigen Eingriffen gestartet werden kann. Hier spielt der Zeitfaktor eine wesentliche Rolle. Das neuroonkologische Tumorboard oder die neurovaskuläre Konferenz sind feste wöchentliche Veranstaltungen, an denen sich auswärtige Kollegen über Skype regelmäßig einloggen und ihre Fälle mit uns besprechen.

Sie waren die erste Präsidentin der inzwischen seit 150 Jahren bestehenden Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Wie haben Sie es geschafft, den Kanon von 10 Tochtergesellschaften zu führen und Innovationen in die DGCH einzubringen?

Ich habe die Herausforderung angenommen, wurde sehr schnell in die große chirurgische Gesellschaft integriert und ganz offenbar anerkannt. Zu meinen Hauptaufgaben gehörte die Stärkung der Einheit in der Chirurgie und sie mit ihren seit der Gründung zunehmend spezialisierten Fachgebieten voranzubringen und zu festigen. Der Kongress mit etwa 5.000 Teilnehmern war der Höhepunkt meines Präsidentenjahres. Ich erinnere mich gern an diese Zeit, vor allem auch an die große Unterstützung, die ich erfahren habe. Meine Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht ist vorgegeben und war auch während der Präsidentschaft – wenigstens für mich – unerheblich. Meine Auffassung war immer: Jeder hat seine Stärken und Fähigkeiten, Frauen haben andere als Männer, und wenn wir zu den Fähigkeiten und Stärken stehen, die wir als Frauen haben, fahren wir gut. Wenn wir anfangen wie Männer zu sein, rennen wir in die Probleme hinein und verlieren; denn so sind wir eben nicht. Es geht um nicht mehr

und nicht weniger als sich gegenseitig zu akzeptieren und zu respektieren. So hat es auch während meiner Amtszeit als Präsidentin störungsfrei funktioniert.

Sie waren gleichzeitig Ehefrau und Mutter zweier Söhne, haben Haushalt, Kindererziehung und Organisation des Privatlebens ganz nebenbei erledigt. Wie ist das tägliche private Pensum neben dem beruflichen über Jahre zu bewältigen?

Ich wollte immer eine Familie. Sie hat alles relativiert, was ich in der Klinik gemacht habe. Ich hatte abends andere Aufgaben als in der Klinik. Daraus habe ich meine Stärke gezogen, aus der Familie für den Beruf und aus dem Beruf für die Familie. Ich habe alle Arbeiten, ob im Berufs- oder im Privatleben, immer gerne gemacht.

Können Sie schließlich aufgrund Ihrer Erfahrungen Empfehlungen für eine chirurgische Karriere engagierter Chirurginnen geben?

Der Beruf ist eine Berufung, die man mit Freude angehen soll. Frauen können genauso gut Chef sein wie Männer. Wenn Sie mit Engagement, Fleiß und dem konsequenten Streben nach Verbesserungen an Ihre Aufgaben herangehen, werden Sie auch Erfolge haben. ■

Umfangreiche molekulare Analyse beim CUP-Syndrom eröffnet zusätzliche Therapieoptionen

Lino Möhrmann, Maximilian Werner, Hanno Glimm

Abteilung für Translationale Medizinische Onkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)

Krebserkrankungen mit unbekanntem Primarius (engl. cancer of unknown primary, CUP) sind maligne Tumore, bei denen nach standardisierter Diagnostik kein Primärtumor abgegrenzt werden kann. Ätiologie und Pathogenese sind aktuell nicht ausreichend erforscht, was eine effektive Therapie dieser Gruppe von Tumorerkrankungen behindert [1]. Eine Hypothese besagt, dass Primärtumore im Kontext des CUP-Syndroms durch das Immunsystem eher erkannt und bekämpft werden als deren Metastasen. Die Prognose ist in der Mehrzahl der Fälle schlecht. Therapieoptionen umfassen meist lediglich platinbasierte Chemotherapie in palliativer Intention. Aktuelle Leitlinien schätzen, dass ca. 85 % aller Patientinnen und Patienten einer unter anderem immunohistochemisch unspezifischen Subgruppe mit schlechter Prognose und einem medianen Gesamtüberleben von wenigen Monaten angehören [2]. Dagegen können 15 % der Erkrankten in Subgruppen mit besserer Prognose eingeordnet werden. Zu diesen gehören unter anderem Patientinnen und Patienten mit solitären Lymphknotenmetastasen und spezifischer Histologie wie z. B. kolontypisches Adenokarzinom. In seltenen Fällen kann sogar ein kuratives Behandlungskonzept angestrebt werden.

Um weitere therapeutische Optionen für Patientinnen und Patienten mit CUP-Syndrom zu evaluieren, analysierten wir 70 CUP-Erkrankte, welche im DKFZ/NCT/DKTK MASTER-Programm eingeschlossen worden waren (Abb. 1). Hierfür nutzten wir multizentrische Daten des Nationalen Centruns für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), des NCT Heidelberg, des

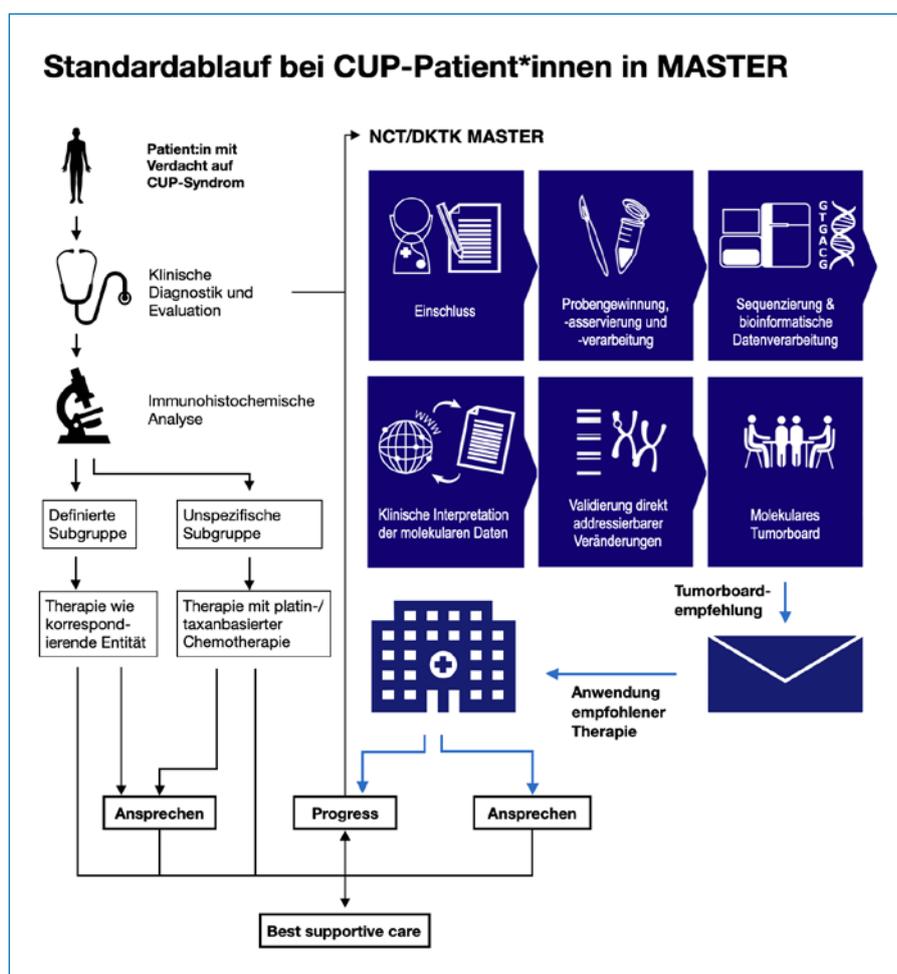


Abb. 1: Standardablauf bei CUP-Erkrankten im MASTER-Programm

Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und des Deutschen Konsortiums für translationale Krebsforschung (DKTK). MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication) ist eine Plattform zur Generierung individueller Therapieempfehlungen basierend auf Ganzgenomsequenzierung, Transkriptom- und Methylomanalyse einzelner Patienten [3] (siehe auch Krebs im Focus Ausgabe 14 / Dezember 2021). In der auf Interdisziplinarität und Translation ausgerichteten Struktur des NCT

an diesem komplexen Projekt zusammen mit engagierten Expertinnen und Experten verschiedenster Hintergründe zu arbeiten, ermöglichte uns, unsere jeweiligen Perspektiven aus Biologie, Informatik oder Medizin zu überwinden und gemeinsam Ideen und Konzepte zu entwickeln, die für uns individuell nicht zugänglich gewesen wären.

In der Auswertung der klinischen Behandlungsdaten zeigte sich, dass 56 (80 %) Patientinnen und Patienten eine

Empfehlung durch das molekulare Tumorboard (MTB) erhalten hatten. Von diesen wurden 20 (36%) Betroffene auf Basis von MASTER-Empfehlungen therapiert. Gleichzeitig erfolgte eine Analyse und Beschreibung der molekularen Landschaft unserer CUP-Kohorte. Dabei zeigten Patientinnen und Patienten, die eine von MASTER empfohlene Therapie erhielten, ein durchschnittlich 3,6-fach verlängertes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu vorangegangenen Systemtherapien (PFSratio). Zusätzlich zeigten Studienteilnehmende, die nicht nach einer MTB-Empfehlung behandelt wurden, ein signifikant schlechteres progressionsfreies und auch Gesamtüberleben. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift *Nature Communications* veröffentlicht [4].

Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass sich mit steigender Verfügbarkeit molekularer Ziele und entsprechender zielgerichteter Therapien die prognostisch günstige Subgruppe durch molekulare Diagnostik deutlich erweitern lässt. Präzisionsonkologische Ansätze zur Adressierung spezifischer molekularer Veränderungen wurden bisher nicht in prospektiven klinischen Studien für CUP-Patienten untersucht, fanden jedoch bereits Eingang in die aktuelle Onkopedia Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) [5]. Es besteht dringender Bedarf an prospektiven randomisierten Studien zur weiteren Analyse der unter anderem von uns gemachten Beobachtungen, insbesondere mit Differenzierung molekular-stratifizierter Gruppen. Aktuelle Studien können den Patientinnen und Patienten an unserem Zentrum angeboten werden [6].

Derzeit basiert die Stratifizierung der CUP-Behandlung weitgehend auf klinischen und histopathologischen Informationen. Um die immunhistopathologische Stratifizierung zu unterstützen, entwickelten wir zusätzlich einen Ansatz zur Differenzierung möglicher Ursprungsgewebe, der genomische, sowie transkriptom- und methylombasierte Daten kombiniert. Da es keinen Goldstandard für die Zuordnung von CUPs zu ihrem Ursprungsgewebe gibt (definitionsgemäß war zum Zeitpunkt der Diagnose kein Primärtumor detektierbar), konnten wir die Wirksamkeit des Algorithmus nur indirekt bestimmen, indem wir ihn zur Klassifizierung des Ursprungsgewebes bei Krebserkrankungen mit bekanntem Primärtumor einsetzten. Die Verwendung eines solchen Algorithmus in einem klinischen Arbeitsablauf wie MASTER kann die Erkennung spezifischer Untergruppen und damit von Patientinnen und Patienten mit besserer Prognose und potenziellen entitätsspezifischen Therapieoptionen begünstigen. Allerdings ist dieser Ansatz zum einen durch die Sensitivität unserer Algorithmen und zum anderen durch die Anzahl der Betroffenen beschränkt, die einen Tumor aufweisen, welcher noch ausreichende Charakteristika aufweist, um durch die verschiedenen molekularen Analysen einer Subgruppe zugeordnet werden zu können. In der Tat konnte bisher keine der Studien zur Evaluation von Algorithmen mit entitätsspezifischem Ansatz einen klinischen Nutzen für CUP-Erkrankte nachweisen [7]. Dennoch könnte die Entwicklung und sorgfältige Validierung vergleichbarer Algorithmen in Zukunft für CUP-Betroffene von Nutzen sein.

Zusammenfassend deuten unsere Daten darauf hin, dass die klinische Anwendung molekularer Analysen den Anteil von Patientinnen und Patienten in Subgruppen mit günstigerer Prognose vergrößern kann. Bereits jetzt ist der Überlebensvorteil, der in Einzelfällen erreicht werden kann, bemerkenswert. Möglichst breite molekulare Diagnostik sollte daher allen CUP-Patientinnen und -Patienten angeboten werden. ■

KONTAKT

Dr. med. Lino Möhrmann
Abteilung Translationale Medizinische Onkologie,
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Dresden (NCT/UCC)
Fetscherstraße 74, c/o PF 64, 01307 Dresden
lino.moehrmann@nct-dresden.de

REFERENZEN

1. Rassy, E., Assi, T. & Pavlidis, N. Exploring the biological hallmarks of cancer of unknown primary: where do we stand today? *Br J Cancer*, doi:10.1038/s41416-019-0723-z (2020).
2. Fizazi, K. et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 Suppl 5, v133-138, doi:10.1093/annonc/mdv305 (2015).
3. Horak, P. et al. Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. *Cancer Discov*, doi:10.1158/2159-8290.CD-21-0126 (2021).
4. Möhrmann, L. et al. Comprehensive genomic and epigenomic analysis in cancer of unknown primary guides molecularly-informed therapies despite heterogeneity. *Nat Commun* 13, 4485, doi:10.1038/s41467-022-31866-4 (2022).
5. Hübner, G., Borner, M., Stöger, H. & Neben, K. CUP Syndrom - Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor. *Onkopedia Leitlinie Stand Februar 2020*.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/cup-syndrom-krebserkrankungen-mit-unbekanntem-primartaetumor/>
6. Ross, J. S. et al. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Origin: Retrospective Molecular Classification Considering the CUPISCO Study Design. *Oncologist* 26, e394-e402, doi:10.1002/onco.13597 (2021).
7. Rassy, E. et al. The role of site-specific therapy for cancers of unknown of primary: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 127, 118-122, doi:10.1016/j.ejca.2019.12.016 (2020).

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.



LEISTUNGSSPEKTRUM

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

RADIOLOGEN

Dipl.-Med. S. Lorenz | 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
Pulsnitzer Str. 60, 01454 Radeberg
Tel.: 03528 459261, Fax: 03528 459269

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

ÜBERÖRTLICHE RADIOLOGISCHE GEMEINSCHAFTSPRAXIS

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

Vitiligo und malignes Melanom

Michael Meurer¹ und Friedegund Meier²

¹ Stiftung zur Förderung der Hochschulmedizin in Dresden

² Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Dresden

Die Vitiligo betrifft als häufigste Erkrankung des Pigmentsystems zwischen 0,5 % und 2 % der Weltbevölkerung [13]. Sie gehört – zusammen mit dem atopischen Ekzem und der Psoriasis vulgaris – zu den weltweit verbreitetsten Autoimmunkrankheiten der Haut.

Die nicht-segmentale Vitiligo (NSV) ist mit 85–90 % die häufigste Form und klinisch durch auffällig symmetrisch angeordnete depigmentierte Hautareale, oft in mechanisch exponierter Haut, leicht erkennbar (Abb. 1). Der Verlauf der NSV ist chronisch-stationär mit langen Ruhephasen, unterbrochen von Schüben mit weiterer Ausbreitung, die oft nach Infektionen oder ausgelöst durch Hautverletzungen (sog. Köbnerphänome) auftreten. Eine spontane Repigmentierung von Vitiligoläsionen (Abb. 2) ist ebenso selten wie der Befall des gesamten Integuments als Vitiligo universalis [12]. Bei etwa 20 % der Patientinnen und Patienten ist die NSV auch bei Verwandten ersten Grades nachweisbar. Die segmentale Vitiligo (SV) tritt bei 5–10 % der Betroffenen mit einseitigen, fleckig oder zosteriform angeordneten depigmentierten Arealen im Gesicht, oft mit Leukotrichie der Kopfhare, der Augenbrauen oder Wimpern, aber auch an Rumpf und Extremitäten auf.

Die Vitiligo wird ausgelöst durch Zerstörung von pigmentbildenden Melanozyten in der Epidermis infolge einer Typ-1-Interferon-geprägten Autoimmunreaktion zwischen zytotoxischen T-Lymphozyten und melanozytären Differenzierungsproteinen, vor allem Tyrosinase, dem Schlüsselenzym der Melaninsynthese [21]. Auf der Grundlage einer genetischen Prägung (s.u.) werden

auch nicht-immunologische Faktoren wie die mechanische Störung der melanozytären Zelladhäsion und eine erhöhte Anfälligkeit der stoffwechselaktiven Melanozyten für oxidativen Stress und reaktive Sauerstoff-Spezies mit der Auslösung und Progression der Vitiligo in Verbindung gebracht [19].

Bei etwa 30 % der Erkrankten ist die Vitiligo mit weiteren Autoimmunkrankheiten assoziiert, am häufigsten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen, wobei die Vitiligo häufig der Thyreoiditis vorausgeht. Seltener, aber für die Dermatologin bzw. den Dermatologen wichtig, ist das gemeinsame Auftreten von NSV mit Alopecia areata, atopischem Ekzem und Psoriasis vulgaris.

Erniedrigtes Melanomrisiko von Vitiligoerkrankten

Bei hellhäutigen Menschen steigt das Risiko für Hauttumoren wie Basaliom, spinözelluläres Karzinom oder Melanom mit der kumulativen Dauer und Intensität der UV-Lichtexposition, die in Melanozyten zu vermehrter Synthese von Melanin und Pigmentausschleusung in benachbarte Keratinozyten führt. Dieser Pigmentschutz entfällt in der Vitiligohaut infolge der autoimmunen Zerstörung der Melanozyten.

Bei einigen Autoimmunerkrankungen der Haut, z.B. bei Dermatomyositis ist das Krebsrisiko erhöht [9]. Es wäre naheliegend, dass Patientinnen und Patienten mit Vitiligo – so wie bei Albinismus [9] – auf Grund des fehlenden Pigmentschutzes häufiger UV-bedingte Karzinome oder ein Melanom in befallener Haut entwickeln. Bei Vitiligoerkrankten finden sich jedoch weder Hinweise auf

erhöhte Photosensitivität oder UV-bedingte Hautveränderungen wie aktinische Keratosen, noch ein vermehrtes Auftreten von Hautkrebs wie Basaliome oder spinözelluläre Karzinome [16].

Noch überraschender in Bezug auf ein potentiell erhöhtes Melanomrisiko bei Vitiligo sind die Ergebnisse umfangreicher epidemiologischer Untersuchungen, die bei Vitiligopatientinnen und -patienten im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen eine statistisch signifikant erniedrigte Inzidenz für das maligne Melanom zeigen konnten [14,18].

Erhöhte Inzidenz von Vitiligo bei Melanompatientinnen und -patienten

Auf der anderen Seite entwickeln Melanomerkranke häufiger eine Vitiligo oder Vitiligo-artige Depigmentierungen der Haut, sog. Leukoderme [6]. Neuere, an größeren Fallzahlen von Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom, meist im Stadium III oder IV, durchgeführte Untersuchungen zeigen für diese Betroffenen eine Vitiligoinzidenz zwischen 2 % bis 16 %, die deutlich über der bei Gesunden liegt [15].

Das klinische Bild dieser paraneoplastischen Vitiligo kann dem einer NSV entsprechen oder lediglich Leukoderme, meist in der Umgebung des Melanoms aufweisen; diese sind histologisch nicht von Vitiligo zu unterscheiden und zeigen molekularbiologisch Zellklone von zytotoxischen CD8+T-Lymphozyten mit der identischen Spezifität gegen melanozytäre Differenzierungsantigene wie CD8+T-Lymphozyten im Entzündungsinfiltrat des Melanoms, was auf eine kreuzreagierende zelluläre Autoimmun-



Abb. 1: Nicht-segmentale Vitiligo (NSV) mit symmetrischem Befall der Knieregion



Abb. 2: Vitiligo in Abheilung mit perifollikulärer Repigmentierung nach Phototherapie mit Schmalband-Ultraviolett-B (NB-UVB 311nm)

antwort gegen diese Antigene im Melanom und auf Melanozyten in der Haut hinweist [4].

Immuntheapie-induzierte Vitiligo bei Melanom

Vitiligo kann bei Melanom nicht nur spontan als Paraneoplasie, sondern auch unter Immuntherapie auftreten. Die immuntherapie-induzierte Vitiligo war erstmals unter Gabe von Interferon und Interleukin-2 aufgefallen, wird heute aber vor allem unter Therapie mit Checkpointinhibitoren (CPI) wie Ipilimumab, Pembrolizumab oder Nivolumab beobachtet, unter der es bei etwa 25 % der CPI-behandelten Melanomkranken zu einer Vitiligo oder einem vitiligo-artigen Leukoderm kommen kann [6].

Checkpoints wie CTLA-4 und PD-1 sind T-Zell-hemmende Moleküle auf zytotoxischen und regulatorischen T-Zellen, die relevant für die Aufrechterhaltung einer peripheren Tumortoleranz und die Kontrolle zytotoxischer T-Zellreaktionen

innerhalb physiologischer Grenzen sind [20]. Durch die therapeutische Blockade der Checkpoint-Proteine mittels monoklonaler Antikörper bei Melanom wird die periphere Tumortoleranz unterdrückt und eine gegen das Melanom gerichtete zytotoxische Immunantwort verstärkt. Zugleich kommt es möglicherweise zu einer überschießenden Aktivierung von autotoxischen T-Zellen, die gemeinsame melanozytäre Differenzierungsantigene auf Melanomzellen und Melanozyten der nicht befallenen Haut erkennen [6].

Bei etwa 10-30 % der Melanomkranken, die mit einem CPI als Monotherapie oder mit mehreren CPI gleichzeitig oder sequentiell behandelt wurden, ist die durch CPI induzierte Autoimmunreaktion so ausgeprägt, dass die Melanomregression mit der Auslösung einer Vitiligo assoziiert ist [7].

Die Vitiligo ist eine der "immune-related adverse reactions = irARs" der Haut, die bei 40 % der Betroffenen unter CPI-

Therapie des Melanoms beobachtet werden; Juckreiz, lichenoides Exanthem, erhöhte Photosensitivität und Urticaria sind weitere kutane Manifestationen dieser Immunreaktion unter CPI-Therapie, die seltener auch andere Organe wie Schilddrüse, GI-Trakt und Lunge betreffen und dort – anders als bei Vitiligo – auf Grund ihres Schweregrades zum Abbruch einer Immuntherapie führen können [8].

Hervorzuheben ist, dass die Vitiligo fast ausschließlich unter Immuntherapie des malignen Melanoms und nur sehr selten unter Immuntherapie von nicht-melanozytären Hauttumoren oder Tumoren anderer Organe auftritt [6].

Prognostische Bedeutung der Immuntherapie-induzierte Vitiligo

Wie andere irARs ist sowohl die paraneoplastische als auch die Immuntherapie-induzierte Vitiligo, vor allem bei ausgehntem Hautbefall, mit einer durch viele Studien belegten verbesserten Prognose für das Melanom, mit Verlängerung

des Fernmetastasen-freien und des Gesamtüberlebens, assoziiert [15,18]. Nach Abschluss einer Immuntherapie mit CPI kann die Vitiligo als langfristige Manifestation einer fortdauernden zytotoxischen Autoimmunreaktion gegen melanozytäre Antigene persistieren [6]. Hingegen kann die Repigmentierung der Immuntherapie-induzierten Vitiligo auf eine weitere Tumorprogression hinweisen [3].

Sowohl die paraneoplastische als auch die Immuntherapie-induzierte Vitiligo werden heute als klinische Manifestation einer schützenden Autoimmunreaktion interpretiert, die nicht nur die Melanomprognose im fortgeschrittenen Spätstadium, sondern möglicherweise auch die immunologische Tumorüberwachung im Frühstadium des Melanoms beeinflussen kann. In diesem Zusammenhang sind die epidemiologischen Daten relevant, die bei Vitiligoerkrankten eine im Vergleich zur hautgesunden Bevölkerung deutlich verringerte Melanominzidenz nachweisen konnten [14,18] und ein mögliches Indiz für einen autoimmun vermittelten Schutz vor Melanom bei Vitiligo sind, der auf Grund neuer Untersuchungen eine genetische Grundlage haben könnte [22].

Genetische Grundlagen der paraneoplastischen Vitiligo bei Melanom

Die genetische Suszeptibilität für Vitiligo wird innerhalb der MHC-Region hauptsächlich von Polymorphismen innerhalb des HLA-A2-Gens, welche die Stärke der Autoimmunreaktion gegen melanozytäre Autoantigene regulieren, und außerhalb der MHC-Region von Polymorphismen des Tyrosinase-kodierenden Gens TYR bestimmt [10].

Das in der europäischen Bevölkerung häufigere Major-Allel von TYR (402Arg) kodiert für eine Tyrosinase, die hitzestabil und stärker immunogen ist und sowohl in Melanomzellen als auch in den Melanozyten der unbefallenen Haut eine starke HLA-A-vermittelte Reaktion gegen das Enzym auslösen und damit zu einer verstärkten T-zellulären Tumorabwehr gegen das Melanom bei gleichzeitiger Erhöhung des Vitiligorisikos führen kann. Das seltenere Minor-Allel von TYR (402Gln) ist dagegen hitzelabil und induziert eine wesentlich schwächere zytotoxische Immunantwort gegen Tyrosinase – was ein höheres Melanomrisiko bedingt, aber vor Vitiligo schützt [17].

In Bezug auf die genetische Suszeptibilität besteht somit ein inverses Verhältnis zwischen Vitiligo und Melanom, das sich epidemiologisch in der deutlich erniedrigten Melanominzidenz bei Vitiligo und klinisch in der besseren Prognose für Melanomerkranke mit paraneoplastischer oder therapie-induzierter Vitiligo manifestiert [22].

Auch wenn vergleichbare epidemiologische Untersuchungen oder genomweite Assoziationsstudien in den Vereinigten Arabischen Emiraten noch fehlen, lassen aktuelle Daten aus Saudi-Arabien mit einer sehr geringe Melanomprävalenz von nur 0,2 % der erfassten Bevölkerung [2] und einer mit 5 % deutlich erhöhten Prävalenz der Vitiligo [1] den Schluss zu, dass in dieser Weltregion die genetische Suszeptibilität für Melanom geringer und die für Vitiligo deutlich höher als in der europäischen Bevölkerung sein könnte – ein weites Feld für eine künftige hochschulmedizinische Kooperation!

Die Hochschulmedizin Dresden lebt von Kontakten und Kooperationen: die Grundlage des folgenden Beitrages sind die langjährige kollegiale Zusammenarbeit und der Dialog zwischen Frau Prof. Friedegund Meier, Oberärztin und Leiterin des Hauttumorzentrums der Klinik und Poliklinik für Dermatologie am Universitätsklinikum Dresden und Prof. Michael Meurer, der diese Einrichtung bis 2009 geleitet hatte, und seither als Visiting Consultant for Clinical Dermatology an der Novomed Clinic in Dubai /UAE tätig ist.

So wie für Frau Prof. Meier die Forschung auf dem Gebiet der Hauttumoren, insbesondere des malignen Melanoms, ein Schwerpunkt ihrer wissenschaftlichen Tätigkeit ist, waren es für Prof. Meurer die Autoimmunerkrankungen der Haut, wobei die Vitiligo erst durch die ärztliche Tätigkeit in den Vereinigten Arabischen Emiraten in den Fokus gerückt ist. Es hat sich im fachlichen Kontakt über beide Interessengebiete gezeigt, dass faszinierende pathogenetische Zusammenhänge zwischen Melanom und Vitiligo bestehen, die durch neue Immuntherapien für das maligne Melanom an Aktualität gewonnen haben und nun zum Thema des vorliegenden Beitrages geworden sind. ■

REFERENZEN

1. Almohideb M (2020) Epidemiological Patterns of Skin Diseases in Saudi-Arabia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Res Pract* 2020:528
2. Alshedoukhy, 2020 xxx
3. Babai S, Voisin AL, Bertin C et al. (2020) Occurrence and outcomes of immune-checkpoint inhibitors induces vitiligo in cancer patients: a retrospective cohort study. *Drug Safety* 43: 111-117
4. Becker JC, Guldborg P, Zeuthen J, Bröcker EB et al. (1999) Accumulation of identical T cells in melanoma and vitiligo-like leukoderma. *J Invest Dermatol* 113, 1033-1038
5. Chen CH, Yu HS, Yu S (2022) Cutaneous adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A review article. *Curr Oncol* 29: 2871-86
6. Cohen, 2020 xxx
7. Das PK, van den Wijngaard, RM, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole, IC (2001) A symbiotic concept of autoimmunity and tumour immunity: lessons from vitiligo. *Trends in Immunology* 22, 3: 130-136
8. Eigentler T, Hassel JC, Berking C, Aberle J et al. (2016) Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions to anti-PD-1n antibody therapy. *Cancer Treatment Reviews* 45: 7-19
9. Fischer K (2020) Untersuchung der Aktivierung des angeborenen Immunsystems und Analyse neuer therapeutischen Ansatzpunkte in Dermatomyositis. Dissertationsschrift, Med. Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
10. Jin Y, Birlea SA, Fain PR (2010) Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. *New Engl J Med* 362: 1686-97
11. Kubasch AS, Meurer M (2017) Okulokutaner und okulärer Albinismus. *Hautarzt* 11:867-875
12. Meurer M, Kubasch AS, Aschoff R (2022) Update zur Vitiligo. *Hautnah Dermatologie*, im Druck
13. Mohr, 2021 xxx
14. Paradisi A, Tabolli S, Didona B et al. (2014) Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,400 patients and their partners. *Br J Dermatol* 71: 1110-1116
15. Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S et al. (2010) Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol* 21: 409-414
16. Schallreuter KU, Tobin DJ, Panske A (2002) Decreased photodamage and low incidence of non-melanoma skin cancer in 136 sun-exposed Caucasian patients with vitiligo. *Dermatology* 204: 194-201
17. Spritz RA (2010) The genetics of generalized vitiligo: autoimmune pathways and an inverse relationship with malignant melanoma. *Genome Medicine* 2: 78-83
18. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E et al. (2013) Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: A survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol* 168:162-171
19. Westerhof W, d'Ischia M (2007) Vitiligo puzzle: The pieces fall in place. *Pigment Cell Res* 20: 345-359
20. Weil SC, Duffy CR, Allison JP (2018) Fundamental mechanisms of Immune Checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov* 8(9): 1069-1986
21. Yin, 2010 xxx
22. Zitvogel I, Perreault C, Finn OJ et al. (2021) Beneficial autoimmunity improves cancer prognosis. *Nat Rev Clin Oncol* 18: 591-602

KONTAKT

Prof. Dr. med. Michael Meurer
Stiftung Hochschulmedizin Dresden
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
michael.meurer@ukdd.de

Prof. Dr. med. Friedegund Meier
Leiterin Hauttumorzentrum
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
friedegund.meier@ukdd.de

Die Ausgründung eines Forschungsunternehmens

Wie kostspielige translationale Forschung realisiert werden kann

Ein Gespräch mit Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger
(Ehemaliger Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
am Universitätsklinikum Dresden und Lehrstuhlinhaber für Innere Medizin)

Hans-Detlev Saeger

Prof. Ehninger ist ein erfahrener Wissenschaftler und Arzt, der nicht nur Mitgründer der Deutschen Knochenmarkspenderdatei (DKMS) ist, sondern auch den DFG-SFB 655 From Cells to Tissues über 12 Jahre erfolgreich geleitet hat. Nach Jahrzehnten seiner Tätigkeit an den Universitätsklinikum Tübingen und Dresden arbeitet er auch nach seiner Emeritierung an innovativen Forschungsprojekten zur Behandlung hämato-onkologischer Erkrankungen. Mit seinen initial an der Universität erarbeiteten wissenschaftlichen Ergebnissen hat er bereits mehrere Firmen ausgegründet. Dazu gehört auch die Gründung von GEMoaB zusammen mit Prof. Dr. Michael Bachmann. Mit dem Projekt der schaltbaren gentechnologisch veränderten T-Zellen (CAR-T) ist es gelungen, Kapital in einer Größenordnung einzuwerben, die weithin besondere Beachtung fand. „In der Wagniskapitalbranche hat die Transaktion für viel Aufmerksamkeit gesorgt. ... GEMoaB sei ein weiteres Beispiel einer in Deutschland entwickelten genialen Zelltherapie-Technologie“ schreibt das Handelsblatt am 29.10.2021. In einem Gespräch berichtet Gerhard Ehninger über seine Erfahrungen.



Prof. Dr. med.
Gerhard Ehninger
© AvenCell Europe
GmbH

Warum ist die Ausgründung eines Forschungsprojekts attraktiv?

Wir alle, die an der Technischen Universität und am Universitätsklinikum Dresden arbeiten oder gearbeitet haben, wissen, wie gut es ist, Grundlagenforschung oder angewandte klinische Forschung zu machen, die durch projektbezogene Förderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Deutschen Krebshilfe, oder anderer Finanzquellen möglich wird. Unter der Vorstellung, ein Produkt zu entwickeln, das ein Zulassungsverfahren benötigt, sei es ein

Medical Device oder ein Medikament, muss man sich relativ früh die einzelnen Schritte überlegen, die zu durchlaufen sind. Das bedeutet auch, diese zeitgerecht vorzubereiten. Allein in der praktischen Arbeit werden teilweise Dinge, die patentfähig sind, nicht angemeldet, weil wir keine Zeit finden, nicht daran denken oder auch hausintern als nicht patentierbar eingestuft werden. Das markanteste Beispiel ist wohl die in Dresden entwickelte Erfindung der SMS, die auf Nachfrage als nicht patentierbar eingestuft wurde. Man stelle sich vor, die

TU Dresden würde nur 0,01 Ct für jede SMS erhalten, Milliardenbeträge würden fließen. Retrospektiv war die damalige Aussage falsch, die Erfindung hätte zum Patent eingereicht werden können. Zur Zeit von Telefon und Programmierung auf Lochstreifen hatte man den Wert der Kurznachricht nicht erkannt. Das Beispiel zeigt, wie wichtig gute Berater und Juristen bei Ausgründungen sind, und das bereits von Beginn an.

Nun zu dem „warum“. Theoretisch wäre die Weiterentwicklung von Erfindungen auch an einer Universität möglich. Viele erfordern aber einen derart hohen Finanzbedarf, dass das Budget von Universitäten überfordert wird. Für die Planung einer klinischen und regulatorischen Umsetzung hilft die Abschätzung der sogenannten Burn-Rate, mit der der Jahresbedarf prospektiv geschätzt wird. Nicht selten sind dann 30 Millionen Euro eher zu gering als zu hoch anzusetzen. Es kommt irgendwann der Zeitpunkt, an dem man auf hohe Kapitalbeiträge angewiesen ist.

Ist das nicht ein großes Wagnis?

In vielen Menschen steckt Unternehmertum, nur die Unterstützung fehlt. Mir hat die Erfahrung aus der Gründung der DKMS (Deutsche Knochenmarkspenderdatei) sehr geholfen. Damals konnte ich mit Peter Harf zusammenarbeiten, der mir als Ökonom und Manager Selbstvertrauen eingepflegt hat. Er hat mich immer wieder zur Umsetzung der Ideen in die Tat ermuntert und wir haben es geschafft. Inzwischen sind in der Datei 10 Millionen Spender registriert. Mit diesem Erlebnis im Hinterkopf habe ich es immer wieder gewagt, auch große Forschungsprojekte anzugehen.

Wie schafft man den ersten Schritt?

Ich bin eher zufällig dazu gekommen. Als unser Programm mit der Knochenmarktransplantation mehr und mehr wuchs und die Apherese aus peripherem Blut für die Transfusionsmedizin hinzukamen, brauchten wir dringend weitere Mitarbeiter. Der daraufhin gestellte Antrag auf Stellenzuwachs wurde von der damaligen kaufmännischen Leitung des Universitätsklinikums nicht genehmigt. Dagegen stimmte man der Möglichkeit zu, eine GbR oder GmbH zu gründen und die Arbeiten in diese zu verlagern. Für die Eingangsfinanzierung haben wir Sponsoren im Freundeskreis gesucht, Kredite bei der Bank aufgenommen, selbst ersparte Gelder zusammengetan und den privaten Konsum soweit wie möglich eingeschränkt. Inzwischen ist aus dem DKMS-Start-up die weltgrößte Einheit für allogene Apherese entstanden, die inzwischen in Köln und Dresden 70 Mitarbeiter beschäftigt. Zusätzlich hinzu kamen Einnahmen und Geldmittel von Investoren, Fördergeldern von BMBF und der EU, die es uns ermöglicht haben, neue Ideen und Programme weiter zu entwickeln. Mit diesem Rückenwind konnte das aktuelle CAR-T-Forschungsprojekt vorangebracht werden. Zwischenzeitlich sind wir mit zwei bispezifischen Antikörpern und zwei CAR-T-Studien in der klinischen Prüfung.

Dazu brauchten Sie aber auch Räume, Mitarbeiter und eine apparative Ausstattung

Das Bioinnovationszentrum ist extrem wichtig, um die Arbeit in einem ausgegründeten Projekt zu starten. Dort werden Laborräume und Büros angeboten – ein unschätzbare Vorteil. Den Aufbau haben wir der TU, dem Max-Planck-Ins-

titut-CBG sowie der Stadt Dresden, dem Land Sachsen und Mitteln der EU zu verdanken. Auch wir sind dort eingezogen. Zwischenzeitlich ist es ein Team von 80 begeisterungsfähigen Mitarbeitern in Dresden und 20 in Boston, ohne die eine erfolgreiche Arbeit nicht möglich wäre.

Für das neue Vorhaben wird spätestens jetzt mehr Geld benötigt. Woher lassen sich weitere Mittel gewinnen?

Das BMBF bietet Anschubfinanzierungen für erfolgversprechende Ausgründungen an. Für die relativ kostengünstige präklinische Forschung kann das genügen, wenngleich die einzuhaltenden Sicherheitsmaßnahmen und Materialien bereits Summen verschlingen, die in viele Millionen gehen können. Die von öffentlichen Institutionen oder Stiftungen zur Verfügung gestellten Beträge reichen allerdings bei Weitem nicht aus, sobald es um die Einführung neuer Medikamente und die damit zwangsläufig verbundenen klinischen Studien geht. Die Sicherheit der Patienten muss gewährleistet sein, die Anforderungen des Arzneimittelgesetzes müssen eingehalten werden. Man rechnet heute mit einer Summe von 100.000 Euro/Jahr für jeden Patienten, der in frühe klinische Studien einbezogen wird. Bei Studien mit gentechnologisch modifizierten Zellen erhöht sich der Bedarf auf 350.000 bis 400.000 Euro/Pat. und Jahr. Wir brauchen also dringend Investoren, die bereit sind, derart hohe Beträge zur Verfügung zu stellen

Wie haben Sie Kontakte zu möglichen Investoren erreicht?

Um Investoren zu finden, kann man bei Google suchen oder in Pressemitteilungen von bereits geförderten

Wettbewerbern nachsehen, welche Projekte zu welchen Themen von wem gefördert wurden. Auch die Sächsische Aufbaubank hat erfreulicherweise ein Programm zur Venture Capital-Vergabe aufgelegt. Eine Unterstützung für die Firmengründung kann man von diesen Stellen allerdings nicht erwarten, die muss bereits existieren. Ein Schreiben einschließlich eines kurzgefassten aber inhaltreichen Exposé ist der nächste Schritt. Hat man schließlich einen Interessenten gefunden, muss man viel Zeit für Gespräche einplanen, um seine Aufmerksamkeit und am Ende die Bereitschaft für sein Engagement zu gewinnen. Die Vorstellung einer Idee reicht nicht, wichtig ist die Darstellung bereits vorhandener präklinischer Daten, die belegen, dass die neue Methode z. B. im Tiermodell funktioniert, das Medikament oder Produkt einen wahren Fortschritt bedeutet und dass die Toxizität oder die Risiken im Vergleich zur Wirksamkeit zu vernachlässigen sind. Daneben ist ein Businessplan erforderlich, aus dem die voraussichtliche Dauer bis zur Einführung in die Klinik und die zu erwartenden Kosten erkennbar sind. Auch die am Ende zu erwartenden Gewinne sollten dargestellt werden. Dazu gehören die Beschreibung der Wettbewerbssituation und der Patientenpopulation, die von der neuen Methode profitieren wird. Die Investition soll schließlich Gewinne produzieren. Bei dieser Art Geld zur Verfügung zu stellen wird eben nicht in Aktien oder sonstige Wertanlagen investiert, sondern in Forschung und Entwicklung – mit einem sehr hohen Risiko für einen Totalverlust, aber auch mit der Perspektive auf Dividenden. Das Ziel besteht im Endeffekt darin, die Börsengang-Reife zu erlangen und damit,

wenigstens vorübergehend, weitere Gewinne abzuschöpfen. Leider ist die Risikobereitschaft für derartige Investitionen in Europa geringer als in den USA. Die für unsere Forschungen notwendige Summe von 125 Mio. Euro, die noch einmal um die gleiche Summe aufgestockt werden kann, haben wir deshalb auch in den USA gefunden. Investoren geben ihr Geld übrigens nicht an Universitäten, sondern nur an fest definierte Forschungsteams, die sich ausschließlich dem geförderten Projekt widmen und auch die entsprechenden Patente halten.

[Kann man die in der Regel universitätsgebundenen Patente für ein ausgegründetes Unternehmen auslösen?](#)

Die Schritte zur Ausgründung wurden von der TU Dresden ganz hervorragend unterstützt. Unsere zum Forschungsprojekt gehörigen vier Patente haben wir der TU zu einem realen Preis von 15.000 bis 30.000 Euro pro Patent abgekauft.

[Gibt es noch andere Wege zur Finanzierung?](#)

Wir können uns vorstellen, auch vor der Zulassung Ende 2024 oder Anfang 2025, also erst spät im Verlauf des Projekts, an die Börse zu gehen. Dazu müssten allerdings Rahmenbedingungen herrschen, die für Investoren reizvoll und deutlich besser sind als heute. Strategische Partnerschaften wie die Zusammenarbeit mit Pharmafirmen sind eine Alternative.

[Welche Rolle spielt die Pharmaindustrie in einem Forschungsprojekt für neue Medikamente, das in einer ausgegründeten Firma entwickelt wird?](#)

In der ersten Phase unseres Projekts haben wir im Jahr 2014 bispezifische Antikörper zur klinischen Anwendung

gebracht. In einer Partnerschaft mit Celgene (heute BMS), die einen zweistelligen Millionenbetrag beigetragen hat, wurden wir in die Lage versetzt, klinische Studien durchzuführen. Mit ihrem Beitrag hat sie Rechte erworben, diese Medikamente später zu vermarkten. Wir haben also einen Teil unserer Rechte abgegeben, werden am Ende aber an den Gewinnen beteiligt sein. Außerdem sind mit der Vermarktung, ggf. auch in andere Länder, eine Vielzahl von Aufgaben verbunden, die ein Forschungsteam nicht zu leisten im Stande ist. Man braucht also für diesen Schritt die Pharmaindustrie, die mit ihrem schon vorhandenen Netzwerk das Medikament vertreibt, und sollte sie zeitig genug ins Boot holen, noch bevor die Marktreife erreicht ist.

[Mit welcher Dauer rechnen Sie bis zur Marktreife Ihres Präparats?](#)

Die Dauer bis zur Marktreife ist schwer vorherzusagen. Zunächst müssen wir die Phase des Proof of Concept mit Dosisfindung abschließen und nachfolgend eine Extension Cohort von 20 Patienten pro Indikation prüfen, um die Ansprechrate in der definierten Gruppe zu sehen. Erst dann folgt die Zulassungsstudie, die, wenn sie einarmig ist, „nur“ 100 Patienten benötigt. Es ist zu vermuten, dass demnächst auch für gentechnologische Zulassungsstudien randomisierte Prüfungen gefordert werden. Dann müssten wir 400 Patienten in die Untersuchungen einschließen. Mit Kosten von weiteren 100 bis 400 Mio. Euro muss man allein für diese Zulassungsstudien rechnen. Die Dauer von der Phase 1a bis zur Zulassung beträgt etwa fünf Jahre und erfordert wie gesagt sehr viel Geld. Entweder der ursprüngliche Investor stockt die Förder-

summe dann auf oder weitere, die vom Erfolg des Projekts überzeugt sind, kommen dazu. Auch Pharmazeutische Unternehmen könnten die Lizenzierung übernehmen, innerhalb Europas oder/und weltweit. Derzeit besteht die Förderung aus Zuwendungen von Blackstone/USA, unserer Firma Cellex und Intellia, eine Crispr/Cas Firma in Boston, USA. 2021 haben wir gemeinsam das Unternehmen AvenCell Therapeutics gegründet.

Was geschieht, wenn ein derartiges Vorhaben nicht erfolgreich ist?

Zweifellos geht jeder Firmengründer erhebliche Risiken ein. Allgemein werden nur die Wissenschaftler bekannt, die es geschafft haben, ihre Forschung zur Marktreife zu bringen. Wahrscheinlich gibt es viele Unbekannte, deren Programme gescheitert sind. Hat ein Investor einmal Fördermittel zugesagt, kann man nicht mehr aussteigen und ist damit mit vollem Risiko bis zum Ende dabei.

Auch wir sind vorübergehend vor Gründung von AvenCell in eine bedrohliche Phase gekommen, sodass ich mich bereits mit der Abwicklung der Firma beschäftigen musste. Zu dieser Zeit lag unsere Burn-Rate bei zwei Mio. €/Monat, d.h., nur um den Bestand unserer Firma zu sichern, wurde diese Summe für Vorkosten der Firma benötigt. Das hält man nicht lange durch. Glücklicherweise ist es dann in schier endlosen Gesprächen gelungen, Blackstone als Investor zu gewinnen. Die Unterstützung erlaubte uns, das Projekt fortzusetzen und die Stellen von derzeit 80 Mitarbeitern in Dresden und 20 in Boston zu erhalten. Dennoch bewegen wir uns immer noch im Risiko zwischen Totalverlust und finanziellem Erfolg.

... und wenn der Erfolg eintritt?

Wenn sich irgendwann einmal Gewinn einstellt, werde ich den einsetzen, um Gruppen in Dresden und Sachsen zu

fördern und meine Erfahrung weiterzugeben, was ich schon heute ideell in Form von Beratungen tue. Da ich inzwischen über ein großes Netzwerk von Investoren besonders in Europa verfüge, kann und habe ich auch schon andere Forschungsteams und deren Projekte zur Förderung empfehlen können. Auch bei der Herstellung von Kontakten bin ich gern behilflich. Den Oberbürgermeister der Stadt Dresden konnte ich dazu gewinnen, weitere Räumlichkeiten für wissenschaftliche Ausgründungen zur Verfügung zu stellen. Planungen sind bereits angelaufen. ■

Radiopharmazeutische Tracerentwicklung für die Theranostische Endoradiotherapie mit Alphastrahlern

Constantin Mamat, Klaus Kopka, Falco Reissig
Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf

Trotz des weitreichenden medizinischen Fortschritts stellen Krebserkrankungen neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen immer noch eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland und auch weltweit dar [1]. Dabei stehen der modernen und individualisierten Onkologie neben den klassischen Ansätzen der operativen Entfernung und (bedingt) selektiver Chemo- und Radiotherapie auch Methoden zur Verfügung, welche auf die individuell Erkrankten zugeschnitten sind. Hochmoderne Therapieansätze finden sich zum Beispiel in der radioonkologischen Protonentherapie und auch in der zielgerichteten systemischen Radioligandentherapie, kurz RLT, auch Endoradiotherapie genannt, die in der Nuklearmedizin eingesetzt wird [2]. Die radionuklidbasierte Endoradiotherapie bedient sich dabei des Einsatzes therapeutisch wirksamer ionisierender Strahlung von Radionukliden. Entsprechend anwendbare Radionuklide müssen eine bestimmte kernphysikalische und chemische Charakteristik aufweisen.

Therapeutisch wirksame Radionuklide sind entweder Betastrahler oder

Alphastrahler, da diese in der Lage sind, durch eine oder mehrere Kernumwandlungen Partikel abzugeben, welche das umliegende (Ziel-)Gewebe ionisieren und damit radiotoxisch auf Zellen wirken. Weiterhin muss deren physikalische Halbwertszeit lang genug sein, um die gewünschte Wirkung zu erzielen, jedoch auch kurz genug, um die Patientinnen und Patienten keiner unnötigen Strahlendosis auszusetzen.

In der letzten Dekade sind Alphastrahler zunehmend in den Fokus der radiopharmazeutischen Krebsforschung gerückt, da sie einen – mit Betastrahlern verglichen – signifikant höheren Energiebetrag über eine wesentlich kürzere Wegstrecke abgeben (ca. 5 Zelldurchmesser vs. mehrere mm bei Betastrahlern). Somit sind Alphastrahler, wenn sie spezifisch und selektiv an Tumorzellen gebunden sind, hochwirksam. Umliegendes Gewebe wird so aufgrund der geringeren Eindringtiefe besser geschont [3].

Radionuklide zur Therapie (sowohl Alpha- als auch Betastrahler) sind oftmals Radiometalle. Ein wesentliches Ziel der

radiopharmazeutischen Krebsforschung im Bereich der Radiometall-Theranostika ist die Entwicklung von sogenannten Radiometallkonjugaten. Diese vereinen die stabile Bindung des Radionuklids in einem geeigneten Komplexbildner (Chelator), dessen Bindung an einen Linker und die chemische Verknüpfung dieses Chelator-Linker-Konstrukts an eine (tumor-)spezifische, zielsuchende biologische Einheit (Abb. 1). ^{177}Lu]Lu-PSMA-617 ist ein konkretes und klinisch angewandtes Beispiel, das jüngst unter dem Handelsnamen Pluvicto™ für die RLT von Prostatakrebs zugelassen worden ist [4].

Während die Linkerstrukturen sehr vielseitig eingesetzt werden können, müssen die zielsuchenden Vektormoleküle spezifisch für das Tumortarget sein und die Chelatoren spezifisch für die anzuwendenden Radiometalle entwickelt werden – dies stellt vor allem bei Alphaemittern und darauf basierenden theranostischen Konzepten eine große Herausforderung dar, die jedoch chemisch zu lösen ist. An den Chelator werden verschiedene Ansprüche gestellt. Das Radiometall muss bei extrem niedrigen Konzentrationen



Abb. 1: Genereller Aufbau von Radiometallkonjugaten bestehend aus Chelator (blau), der das Radiometall stabil bindet, einem Linker (orange), der den Chelator mit dem biologisch aktiven Vektormolekül verbindet und der zielsuchenden Einheit, dem Vektormolekül (grün), welches das Radiometallkonjugat an die (Krebs-)Zellen bindet.

sehr stabil gebunden werden, damit der Komplex in vivo stabil bleibt und die Radioaktivität sich nicht unerwünscht in Organen anreichert. Gleichzeitig muss der Chelator bzw. der Radiometallkomplex sehr gut wasserlöslich sein und darf selbst keinerlei nachteiliges pharmakologisches Verteilungsprofil (z.B. Nieren-, Leberakkumulation) durch bestimmte chemische Strukturen aufweisen [5].

Die Verwendung von Alphaemittern in solchen Radiometallkonjugaten ist hinsichtlich der Radionuklidenauswahl begrenzt. Dies ist zum einen durch die bereits beschriebenen Anforderungen an Radionuklide begründet, jedoch spielen auch weitere Faktoren wie Herstellbarkeit bzw. Verfügbarkeit eine wesentliche Rolle auf dem Weg zur klinischen Anwendung. Die aktuell zur Verfügung stehenden alphastrahlenden Radiometalle sind Terbium-149, Bismut-212/-213, Radium-223/-224, Actinium-225 und Thorium-227 [6]. Sie zerfallen in Kaskaden. Das bedeutet, dass es mehr als eine Kernumwandlung gibt, ehe ein nichtradioaktives Isotop eines Elements entstanden ist. Hinsichtlich der verschiedenen Charakteristika hat sich unsere Arbeitsgruppe auf die Alphastrahler Radium-223/-224 und Actinium-225 konzentriert – vor allem, da es sich bei Radium-223 in Xofigo® bisher um den einzigen, zugelassenen Alphaemitter im klinischen Einsatz handelt [7] und Actinium-225 aktuell in sehr vielen präklinischen und klinischen Studien ein global umfangreich bearbeiteter Alphastrahler ist.

Der Ansatzpunkt für beide Themenkomplexe ist ähnlich: Zum einen soll ein stabiler(er) Chelator mit mehr

Anwendungsmöglichkeiten, als es der derzeitige Stand der Wissenschaft bietet, gefunden werden, und zum anderen soll ein jeweils geeignetes, diagnostisches Radionuklid definiert werden, um therapeutische Ansätze mit demselben Vektormolekül verfolgen zu können. Der entscheidende Vorteil des theranostischen Ansatzes besteht in der Möglichkeit zur Herstellung des diagnostischen bzw. therapeutischen Radiokonjugats basierend auf ein- und demselben Markierungsvorläufer (sog. Präkursor). Solche Ansätze befinden sich bereits mit den etablierten Verbindungen PSMA-617 oder DOTATATE in der Klinik, welche sich beide des vielseitig einsetzbaren Chelators DOTA bedienen [8]. Das derzeit prominenteste Radionuklidpaar, das im theranostischen Sinne klinisch eingesetzt wird, besteht aus Gallium-68, einem Positronenstrahler, der in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zum Einsatz kommt, und Lutetium-177, einem Betastrahler für die RLT, der u.a. in [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 als wirksame Komponente eingearbeitet ist, aber auch in [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE für

die Behandlung von neuroendokrinen Tumoren. Die komplementären diagnostischen Radionuklide sind über sogenannte ⁶⁸Ga-Generatoren in Kombination mit Radiomarkierungs-Kits klinisch verfügbar.

DOTA und seine Anwendungsmöglichkeiten für verschiedene Radiometalle

Die Entwicklung verschiedener Chelatoren für Radiometalle ist seit jeher ein wesentlicher Bestandteil radiopharmazeutischer Forschungsziele. Dabei gibt es neben offenkettigen Chelatoren wie beispielsweise DTPA und HBED-CC auch zyklische Chelatoren wie DOTA oder den in der jüngeren Vergangenheit entwickelten und untersuchten Chelator macropa (Abb. 2) [9].

DOTA wird im nuklearmedizinischen Kontext sehr vielseitig angewendet und steht zur Komplexbildung von ^{43/44/47}Sc, ⁶⁴Cu, ⁶⁸Ga, ⁹⁰Y, ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu und ²²⁵Ac zur Verfügung [8]. Aufgrund des notwendigen Erhitzens auf ca. 90°C bei der Radiomarkierung ist DOTA zwar für

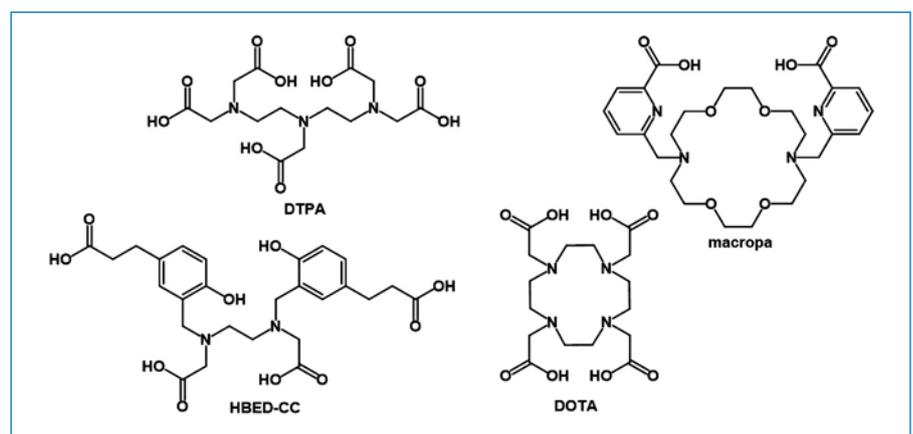


Abb. 2: Offenkettige Chelatoren DTPA und HBED-CC, zyklischer Chelator DOTA und der jüngst entwickelte Chelator macropa.

kleinere, hitzestabile Peptide anwendbar, verliert jedoch bei der Übertragung der Methode auf thermosensiblere Biomoleküle, z. B. Proteine, Antikörper und deren Fragmente, an Attraktivität. Gleichzeitig gewinnen jedoch diese Biomoleküle zunehmend an Bedeutung bei der Entwicklung neuer Leitstrukturen für bestimmte (Tumor-)Targets. Somit ist es sowohl hinsichtlich der Anwendbarkeit von ^{225}Ac sowie der grundsätzlichen Entwicklung eines stabil bindenden Chelators für $^{223/224}\text{Ra}$ notwendig, ausgehend von DOTA, neue Strukturen zu entwickeln.

Macropa – Eine echte Alternative

In der jüngeren Vergangenheit wurde die Verwendung des Chelators macropa für den Alphastrahler Actinium-225 mit vielversprechenden Ergebnissen getestet [10]. Im Gegensatz zu DOTA komplexiert macropa ^{225}Ac als dreiwertiges Kation in kürzester Zeit und bei milden Temperaturen, selbst bei niedrigsten Konzentrationen, quantitativ, wodurch eine Anwendung des Chelators auch in Verbindung mit thermosensiblen Biomolekülen ermöglicht wird (Tab. 1). In unserer Gruppe wurde der Chelator macropa weiter modifiziert, um mittels des Ansatzes so genannter „Click-Chemie“ Biomoleküle im Baukastensystem an den Chelator zu knüpfen. Die hergestellten Konjugate basieren auf dem in PSMA-617 verwendeten Bindungsmotiv [11], wurden vollständig *in vitro* und *in vivo* charakterisiert und liefern im Vergleich zum klinisch angewendeten PSMA-617 vergleichbare Ergebnisse [12]. Der Tausch des Chelators am selben Biomolekül (Vektormolekül) wirkte sich demnach nicht negativ auf das pharmakokinetische Profil des Ra-

	DOTA	macropa
Temperatur	80 – 90°C	Raumtemperatur
Markierungszeit	15 – 30 min	5 – 15 min
Chelatorkonzentration	$10^{-4} - 10^{-5}$ M	10^{-7} M
Stabilität des ^{225}Ac-Komplexes <i>in vivo</i>	ausreichend	sehr hoch
diagnostische Radionuklide	^{68}Ga , ^{111}In , $^{43/44}\text{Sc}$	^{133}La

Tab. 1: Vergleich der Bedingungen für die Radiomarkierung von DOTA und macropa mit Actinium-225.

diokonjugats aus – im Gegenteil: Mit macropa könnte hier ein nicht nur adäquater, sondern wirklich vorteilhafter und in Hinblick auf das Biomolekül universeller Chelator gefunden worden sein. Der einzige Nachteil: Ein diagnostisches Radionuklid, welches mit macropa komplexiert werden kann, ist klinisch nicht etabliert. Diese Lücke können zukünftig radioaktive Lanthan-isotope [13] wie Lanthan-133 (β^+ -Emitter für PET) füllen, die dem Actinium chemisch sehr ähnlich sind und sich damit perfekt in das theranostische Konzept einfügen.

Für die Alphastrahler Radium-223/-224 sind bislang nur bedingt stabil bindende Chelatoren gefunden worden [14]. Einen Ansatzpunkt bietet auch hierfür der Chelator macropa, welcher zumindest *in vitro* mit einem Biomolekül verknüpft und charakterisiert werden konnte, *in vivo* jedoch nur unzureichende Stabilität aufwies [15]. Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit und der gleichen Hauptgruppenzugehörigkeit wurden ähnliche Ergebnisse auch für Versuche mit Barium erhalten [16]. Trotz noch unzureichender Stabilität handelt es sich um einen hervorragenden Ausgangspunkt für die Optimierung eines Chelators mit macropa als Leitstruktur, um einen weiteren Schritt, sowohl in Richtung eines stabilen Radium-Radiokonjugats als

auch in Richtung des theranostischen Konzepts mit Bariumisotopen zu gehen.

Lanthan-133 im theranostischen Ansatz für Actinium-225

Begründet durch die hervorragende Eignung von macropa als stabiler Chelator für Actinium-225 stellte sich zwangsläufig die Frage nach einem diagnostisch anwendbaren Radionuklid, welches sich ebenfalls mit macropa stabil binden lässt. Das Element Lanthan ist für seine chemische Ähnlichkeit zu Actinium bekannt und wird auch in anderen Methoden, welche ausschließlich nichtradioaktiv durchgeführt werden können, als Substituent verwendet. Daher scheint ein Lanthan-isotop für die nuklearmedizinische Bildgebung am naheliegendsten.

Mit dem PET-Radionuklid Lanthan-133 (Halbwertszeit 3.91 h, 7.2% β^+ -Anteil) wurde ein für nuklearmedizinische Zwecke geeignetes Lanthan-isotop gefunden (Abb. 3) [13]. Im Idealfall ist damit die Bildung des theranostischen Radionuklidpaars $^{133}\text{La}/^{225}\text{Ac}$ möglich, welches vergleichbar mit dem klinisch etablierten Paar $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ ist. Lanthan-133 wird nahezu isotopenrein am hauseigenen Zyklotron des HZDR, ausgehend von Barium-134, hergestellt und anschließend zur Vorbereitung von Radiomarkierungen formuliert [17].

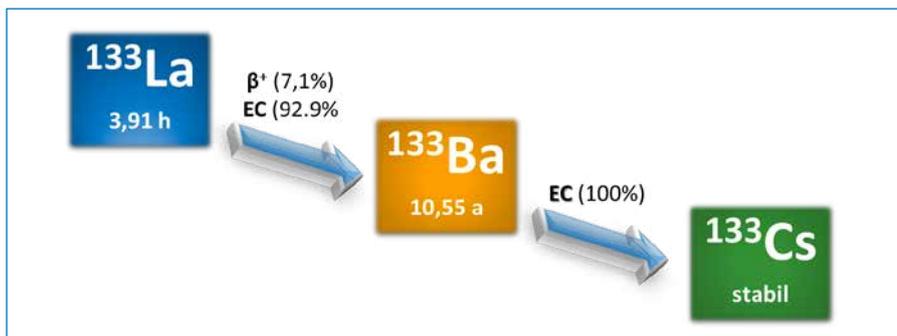


Abb. 3: Umwandlungsschema von Lanthan-133 zu stabilem Cäsium-133.

Erste Radiomarkierungsversuche und Experimente mittels Kleintierbildgebung unserer Arbeitsgruppe legen eine 100%ige Übertragbarkeit unserer Erkenntnisse aus den ^{225}Ac -Projekten auf ^{133}La nahe. Die Produktionsmenge des PET-Radionuklids kann problemlos in Richtung mehrerer Patientendosen hochskaliert werden, was sowohl die Diagnostik als auch das Therapiemonitoring zukünftiger, auf macropa basierender ^{225}Ac -Therapeutika in greifbare Nähe rückt.

Barium-131 im theranostischen Ansatz mit Radium-223/-224

Im Jahr 2018 ist gezeigt worden, dass der Chelator macropa Barium in seiner ionischen Form komplexieren kann und sogar in der Lage ist, das nahezu unlösliche Salz Bariumsulfat wieder in Lösung zu bringen [18]. Das Element Barium besitzt einige Isotope, die in der Nuklearmedizin nutzbar sind [19], darunter das von unserer Gruppe favorisierte Barium-131. Barium-131 ist ein Gammastrahler mit einer Halbwertszeit von 11,5 Tagen, welches für die Einzelphotonencomputertomographie (SPECT) dargestellt werden kann. Es wird ausgehend von einem Cäsium-Ziel am hauseigenen Zyklotron erzeugt und zur Vorbereitung von Radiomarkie-

rungen in den Räumlichkeiten des HZDR entsprechend formuliert [16].

Bezugnehmend auf das theranostische Konzept wurde ^{131}Ba sowohl als freies Kation (Ba^{2+}) (Abb. 4 links) als auch als ^{131}Ba -macropa-Komplex (Abb. 4 rechts) in Kleinterversuchen getestet. Während für das nicht gebundene ^{131}Ba die erwartete Akkumulation im Skelett bestätigt wurde, ist für das stabil in macropa gebundene ^{131}Ba die Ausscheidung über die hepatobiliären und gastrointestinalen Exkretionswege erkennbar [16].

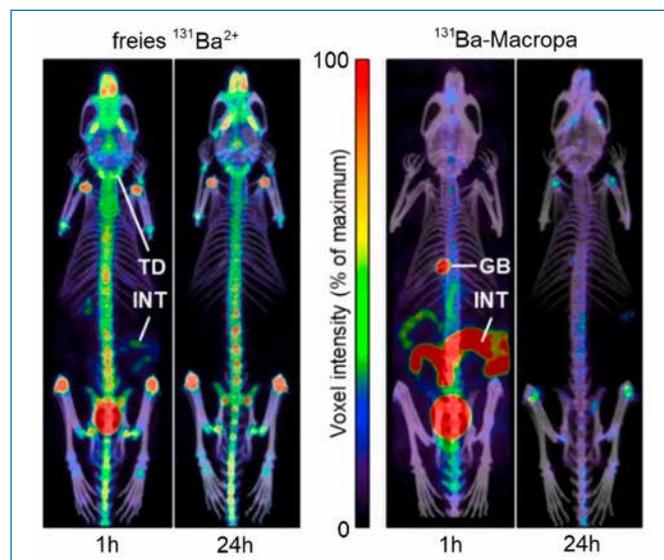


Abb. 4: Bioverteilung von ^{131}Ba (links) und ^{131}Ba -macropa (rechts) 1 h bzw. 24 h nach i.v. Injektion.

Trotz dieser vielversprechenden ersten Ergebnisse ist die Komplexstabilität für Humananwendungen noch ungenügend, wodurch die Neu- bzw. Weiterentwicklung von noch stabileren Chelatoren für Barium – und schließlich auch für Radium – unabdingbar ist. Erst danach lohnt es sich, ein Biomolekül anzuknüpfen und bestimmte Krebsarten mit dem theranostischen Konzept aus ^{131}Ba und $^{223/224}\text{Ra}$ gezielt bildgebend darzustellen bzw. zu zerstören.

Ambitioniert, aber wertvoll

Auch wenn die Arbeiten teils sehr zeintensiv und mühsam sind, so zeigen gerade die Erkenntnisse aus den letzten Jahren hinsichtlich der stabilen Bindung von Barium-/Radiumisotopen, aber auch der alternativen Komplexierung von Actinium, dass die radiopharmazeutische Forschung im Bereich der Alphastrahler ein hohes Innovationspotential hat. Bei fortlaufend positiven Entwicklungen werden sicherlich bald die ersten (prä-)klinischen Studien zur $^{133}\text{La}/^{225}\text{Ac}$ - bzw. $^{131}\text{Ba}/^{223/224}\text{Ra}$ -Theragnostika anlaufen. ■

REFERENZEN

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209–249.
- 2 Zoller F, Eisenhut M, Haberkorn U, Mier W. Endoradiotherapy in cancer treatment—basic concepts and future trends. *Eur J Pharmacol*. 2009; 625: 55–62.
- 3 Solnes LB, Werner RA, Jones KM, Sadaghiani MS, Bailey CR, Lapa C, Pomper MG, Rowe SP. Theranostics: Leveraging Molecular Imaging and Therapy to Impact Patient Management and Secure the Future of Nuclear Medicine. *J Nud Med*. 2020; 61: 311–318.
- 4 Parent EE, Kase AM. A Treatment Paradigm Shift: Targeted Radionuclide Therapies for Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. *Cancers*. 2022; 14: 4276.
- 5 Herrero Álvarez N, Bauer D, Hernández-Gil J, Lewis JS. Recent Advances in Radiometals for Combined Imaging and Therapy in Cancer. *ChemMedChem*. 2021; 16: 2909–2941.
- 6 Eychenne R, Chérel M, Haddad F, Guérard F, Gestin JF. Overview of the Most Promising Radionuclides for Targeted Alpha Therapy: The "Hopeful Eight". *Pharmaceutics*. 2021; 13: 906.
- 7 Flux GD. Imaging and dosimetry for radium-223: the potential for personalized treatment. *Br J Radiol*. 2017; 90: 20160748.
- 8 Baranyai Z, Tircsó G, Rösch F. The Use of the Macrocylic Chelator DOTA in Radiochemical Separations. *Eur J Inorg Chem*. 2020: 36–56.
- 9 Sarko D, Eisenhut M, Haberkorn U, Mier W. Bifunctional chelators in the design and application of radiopharmaceuticals for oncological diseases. *Curr Med Chem*. 2012; 19: 2667–2688.
- 10 Thiele NA, Brown V, Kelly JM, Amor-Coarasa A, Jermilova U, MacMillan SN, Nikolopoulou A, Ponnala S, Ramogida CF, Robertson AKH, Rodríguez-Rodríguez C, Schaffer P, Williams C Jr, Babich JW, Radchenko V, Wilson JJ. An Eighteen-Membered Macrocylic Ligand for Actinium-225 Targeted Alpha Therapy. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2017; 56: 14712–14717.
- 11 Neels OC, Kopka K, Liolios C, Afshar-Oromieh A. Radio-labeled PSMA Inhibitors. *Cancers*. 2021; 13: 6255.
- 12 Reissig F, Bauer D, Zarschler K, Novy Z, Bendova K, Ludik MC, Kopka K, Pietzsch HJ, Petrik M, Mamat C. Towards Targeted Alpha Therapy with Actinium-225: Chelators for Mild Condition Radiolabeling and Targeting PSMA-A Proof of Concept Study. *Cancers*. 2021; 13: 1974.
- 13 Nelson BJB, Andersson JD, Wuest F. Radiolanthanum: Promising theranostic radionuclides for PET, alpha, and Auger-Meitner therapy. *Nud Med Biol*. 2022; 110-111: 59–66.
- 14 Gott M, Steinbach J, Mamat C. The Radiochemical and Radiopharmaceutical Applications of Radium, *Open Chem*. 2016; 14: 118–129.
- 15 Abou DS, Thiele NA, Gutsche NT, Villmer A, Zhang H, Woods JJ, Baidoo KE, Escoria FE, Wilson JJ, Thorek DLJ. Towards the stable chelation of radium for biomedical applications with an 18-membered macrocylic ligand. *Chem Sci*. 2021; 12: 3733–3742.
- 16 Reissig F, Bauer D, Ullrich M, Kreller M, Pietzsch J, Mamat C, Kopka K, Pietzsch HJ, Walther M. Recent Insights in Barium-131 as a Diagnostic Match for Radium-223: Cyclotron Production, Separation, Radiolabeling, and Imaging. *Pharmaceutics*. 2020; 13: 272.
- 17 Brühlmann SA, Kreller M, Pietzsch H-J, Kopka K, Mamat C, Walther M, Reissig F. Efficient Production of the PET radionuclide ¹³³La for Theranostic Purposes in Targeted Alpha Therapy using the ¹³⁴Ba(p,n)¹³³La Reaction, *Pharmaceutics*. 2022; 15: 1167.
- 18 Thiele NA, MacMillan SN, Wilson JJ. Rapid Dissolution of BaSO₄ by Macropa, an 18-Membered Macrocylic with High Affinity for Ba²⁺. *J Am Chem Soc*. 2018; 140: 17071–17078.
- 19 Reissig F, Kopka K, Mamat C. The impact of barium isotopes in radiopharmacy and nuclear medicine - From past to presence. *Nud Med Biol*. 2021; 98-99: 59–68.

KONTAKT

PD Dr. rer. nat. habil. Constantin Mamat
Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Bautzner Landstraße 400, 01324 Dresden,
c.mamat@hzdr.de

Rekrutierung startet:

Forschungsprojekt „HEROES-AYA“ zu Heterogenitätsentwicklung und Resistenzentstehung entwickelt übergreifende Studienansätze bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit fusionsgetriebenen Sarkomen

Christoph Heining^{1,2,4}, Daniela Richter^{1,4}, Hanno Glimm^{1,2,3,4}

¹ Abteilung für Translationale Medizinische Onkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), Dresden, Deutschland; Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland; Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf (HZDR), Dresden, Deutschland

² Translationale Medizinische Onkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

³ Translationale funktionelle Krebsgenomik, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

⁴ Deutsches Krebskonsortium (DKTK), Heidelberg, Deutschland

Die Heterogenität der Zellen innerhalb eines Tumors und die daraus resultierende Möglichkeit, einer Behandlung mit Wirkstoffen oder Strahlen zu entgegen, stellt eine der größten Herausforderungen der Krebsmedizin dar. Diese Mechanismen grundlegend zu verstehen, könnte den Grundstein für neue Behandlungsstrategien legen. Gerade die Untersuchung von Patientinnen und Patienten, die an fusionsgetriebenen Sarkomen leiden, könnte hier besonders aufschlussreiche Einblicke gewähren und diesen gleichzeitig neue Studienoptionen eröffnen. Ein Einschluss von Patientinnen und Patienten in das Forschungsprojekt „HEROES-AYA“ ist ab sofort möglich.

Im Verlauf ihrer Entwicklung erwerben Tumoren schrittweise genomische Veränderungen [1,2], von denen einige bösartigen Zellen einen Wachstumsvorteil gegenüber gesunden Zellen ermöglichen. Klonale Expansion, Nischenbildung durch Veränderung der Mikroumgebung und der Einfluss nur partiell wirksamer Therapien in Kombination mit der Plastizität [3] des Tumors führt zu intra-tumoraler Heterogenität [4,5]. Diese genetische Varianz und die damit einhergehende Anpassungsfähigkeit begünstigt die Tumorprogression und erhöht das Risiko für eine Therapieresistenz [6]. Sie stellt deshalb eine der aktuell größten klinische Herausforderungen in der Behandlung von Krebs dar.

Das Konsortium aus Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie Ärztinnen und Ärzten des Nationalen Centruns für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und fünf weiteren deutschen Standorten widmet sich grundlegenden Fragen der Tumorheterogenität mit besonderem Schwerpunkt auf therapiebedingten Veränderungen. Dazu untersuchen sie die Plastizität der Tumoren unter selektivem Druck sowohl zeitlich im Therapieverlauf als auch räumlich mit Hilfe von Analysemethoden, die einen hochaufgelösten Blick auf genomische, transkriptomische und proteomische Mechanismen sowie die Interaktion mit der Tumorumgebung werfen (Abb. 1). Um die Heterogenität und damit die Unterschiede der Tumorzellen mit ausreichender Auflösung studieren zu können, werden vor allem Verfahren eingesetzt, die eine Betrachtung auf Einzelzellebene ermöglichen.

Hervorzuheben ist hierbei die Möglichkeit, neben transkriptomischen und epigenomischen Daten auch das komplette Genom der einzelnen Tumorzellen zu sequenzieren und diese Daten gemeinsam zu analysieren. Ergänzt wird das Profiling außerdem durch proteomische Messungen und Untersuchungen an digitalen Tumorschnitten oder innovativer Bildgebung. Im zeitlichen Verlauf erfolgt zusätzlich ein Monitoring der Resistenz-

entwicklung im Tumor und auf Basis von Blut-basierten Liquid Biopsy Analysen, anhand derer ebenfalls die genomische, epigenomische und transkriptionelle Heterogenität bestimmt wird.

Aus biologischer Sicht eignen sich fusionsbedingte Sarkome besonders gut für die Erforschung grundlegender Prinzipien der Tumorheterogenität, da die Genfusionen frühe, tumorinitiierende Ereignisse sind, die aufgrund ihres klonalen und entitätsdefinierenden Charakters häufig diagnostisch genutzt werden. Dies hat einerseits den Vorteil, dass bei der Routinediagnostik auf das Vorhandensein einer bestimmten Genfusion geschlossen werden kann. Andererseits gibt es ein charakteristisches genetisches Merkmal, das während der gesamten Entwicklung dieser Tumoren erhalten bleibt und die Untersuchung divergierender Subklone und der Plastizität erleichtert. Schließlich zeichnen sich fusionsbedingte Sarkome in der Regel durch eine vergleichsweise geringe genetische Komplexität aus, was die Unterscheidung zwischen relevanten und nicht-ursächlichen Veränderungen erleichtert und damit auch die Identifikation von Ereignissen oder Mustern, die die Heterogenität des Tumors fördern oder eine Reaktion auf den evolutionären Druck unter Therapie darstellen.

Die Rekrutierung für das Projekt basiert auf zwei großen Präzisionsonkologie-

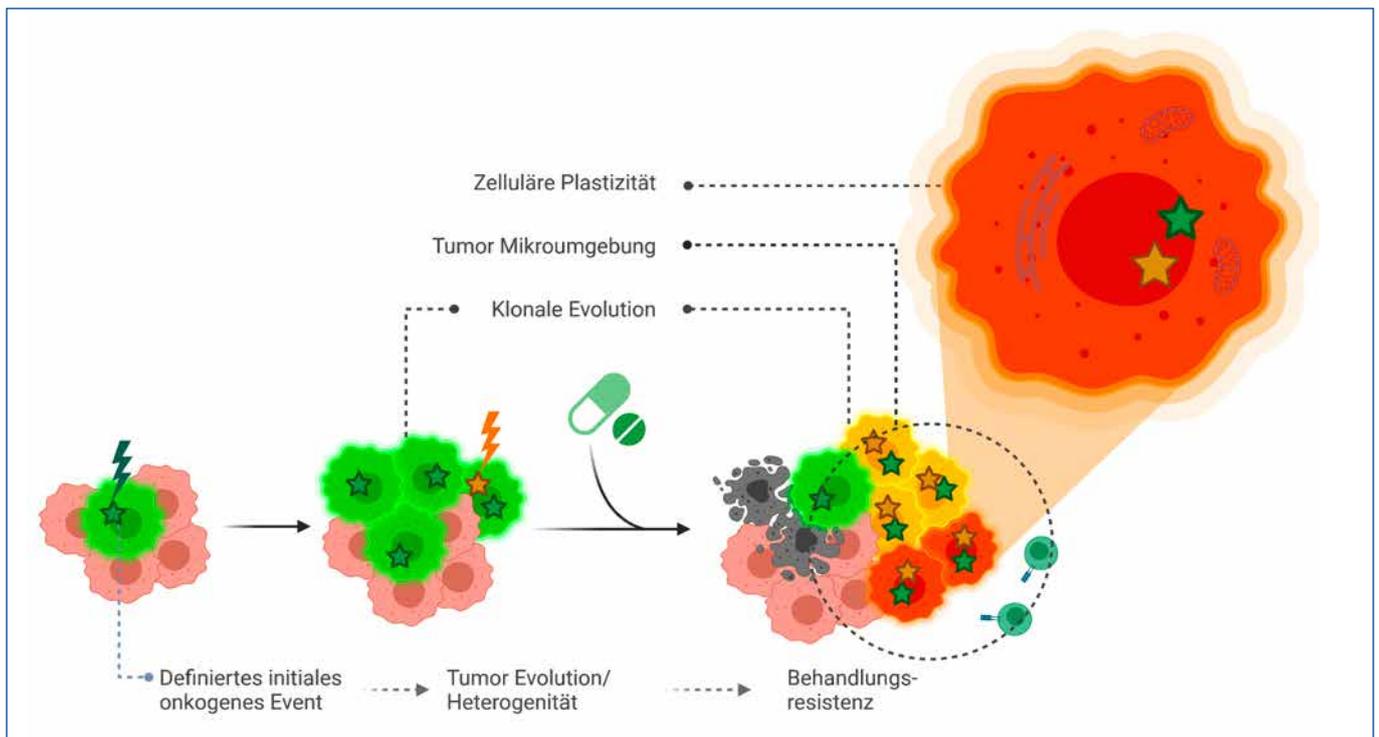


Abb. 1: HEROES-AYA widmet sich grundlegenden Fragen der Tumorerheterogenität mit besonderem Schwerpunkt auf therapiebedingten Veränderungen. Dazu werden Veränderungen und Plastizität der Tumoren unter selektivem Druck mit Analysemethoden untersucht, die einen hochaufgelösten Blick auf genomische, transkriptomische und proteomische Mechanismen und die Interaktion mit der Tumorumgebung werfen. © Created with BioRender.com.

Programmen an den NCT-Standorten Dresden und Heidelberg, innerhalb des Deutschen Konsortiums für translationale Krebsforschung (DKTK) und am DKFZ: MASTER und INFORM, und ihrer jeweiligen Patientenbasis. Dabei handelt es sich um (inter)nationale Registerstudien, in denen Kinder (INFORM) und junge Erwachsene (MASTER) mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mithilfe eines standardisierten Ablaufs molekular untersucht und effektiver behandelt werden. Ihr Ziel ist es, Ansatzpunkte für zielgerichtete Therapien zu finden und die Grundlage für kontrollierte klinische Studien in molekular definierten Patientengruppen zu legen. In beiden Programmen ist die klinische

Bewertung der molekularen Profile und die therapeutische Entscheidungsfindung durch institutionenübergreifende molekulare Tumorboards bereits etabliert. Zum Zeitpunkt der Antragstellung waren 2.000 bzw. 3.500 Patientinnen und Patienten in INFORM bzw. MASTER eingeschrieben. Der Anteil der Fälle mit fusionsbedingten Sarkomen liegt in beiden Programmen bei etwa 30 %, was die klinische Herausforderung im Zusammenhang mit diesen Krankheiten verdeutlicht [7, 8].

Aus klinischer Sicht ist es deshalb das Ziel des Konsortiums, die neu gewonnenen Erkenntnisse schnell in die Klinik zurückfließen zu lassen. Gerade

für Sarkome gibt es deutlich weniger wirksame Therapien als für viele andere Krebsarten, und aufgrund des überwiegend jungen Alters der Patientinnen und Patienten besteht ein erheblicher medizinischer Handlungsbedarf. Deshalb sollen die Erkenntnisse des Konsortiums systematisch in klinischen Studienkonzepten umgesetzt werden. In Zusammenarbeit mit europäischen und deutschen Tumorregistern für Sarkome und den Strukturen von INFORM und MASTER wird der klinische Verlauf der untersuchten Patientinnen und Patienten systematisch nachverfolgt.

Zeigt sich in der Auswertung dieser Daten klinische Wirksamkeit, schließt

sich eine funktionelle Validierung der Ansatzpunkte in einem Teilprojekt von HEROES-AYA an, in dem die gefundenen Mechanismen in patienten-abgeleiteten Kurzzeitkulturen, Organoiden oder anderen Modellen überprüft und genauer untersucht werden. Hier sollen bereits Hinweise auf medikamentöse Interventionsmöglichkeiten gesammelt werden, die das Design einer klinischen Studie unterstützen.

Neue erfolgversprechende Therapieansätze werden mit Hilfe des Rolling-Phase-II-Design [9] möglichst schnell

in die klinische Erprobung überführt. Charakteristisch für das Rolling-Phase-II-Design sind sequenzielle, adaptive Phase-II-Studien mit kurzzeitigen Endpunkten, die in rascher Folge geöffnet werden. Durch die Anbindung des Programms an die Register und die enge Interaktion mit Patientenvertreterinnen und -vertretern soll möglichst allen Patientinnen und Patienten mit fusionsgetriebenen Sarkomen eine Teilnahme an der Studie ermöglicht werden. HEROES-AYA hat es sich zur Aufgabe gemacht, für die häufig schwierig in altersgruppenübergreifende Studien zu fassende,

junge Patientengruppe Pionierarbeit zu leisten und gemeinsame Protokolle und Betreuungsstrukturen zu entwickeln. Gerade auch hier ist die Einbindung von Patientinnen und Patienten, Patientenvertreterinnen und -vertretern immens hilfreich.

Das Projekt HEROES-AYA ist Mitte des Jahres 2022 gestartet und rekrutiert seitdem. Mit ersten Studien wird im Jahr 2025 gerechnet. Neuigkeiten zum Projekt können unter heroes-aya.de abgerufen werden. ■

KONTAKT

Prof. Dr. Hanno Glimm
Abteilung für Translationale Medizinische
Onkologie, Nationales Centrum für
Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)
Fetscherstraße 74 (PF 64),
01307 Dresden
hanno.glimm@nct-dresden.de

LITERATUR

1. Nowell, P. C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 194, 23–28 (1976).
2. Tabin, C. J. et al. Mechanism of activation of a human oncogene. *Nature* 300, 143–149 (1982).
3. Meacham, C. E. & Morrison, S. J. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 501, 328–337 (2013).
4. Greaves, M. & Maley, C. C. Clonal evolution in cancer. *Nature* 481, 306–313 (2012).
5. Vogelstein, B. et al. Cancer genome landscapes. *Science* 339, 1546–1558 (2013).
6. Greaves, M. Evolutionary determinants of cancer. *Cancer Discov.* 5, 806–820 (2015).
7. Horak, P. et al. Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. *Cancer Discov.* [cdisc.0126.2021](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0126) (2021) doi:10.1158/2159-8290.CD-21-0126.
8. van Tilburg, C. M. et al. The Pediatric Precision Oncology INFORM Registry: Clinical Outcome and Benefit for Patients with Very High-Evidence Targets. *Cancer Discov.* 11, 2764–2779 (2021).
9. Edelman, D., Habermehl, C., Schlenk, R. F. & Benner, A. Adjusting Simon's optimal two-stage design for heterogeneous populations based on stratification or using historical controls. *Biom. J. Biom. Z.* 62, 311–329 (2020).

Zusätzliche Etage für die Krebsforschung im Neubau des NCT/UCC Dresden eingeweiht

Anna Kraft

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

Mit der Einweihung des dritten Obergeschosses steht künftig weiterer Raum für die onkologische Forschung im Neubau des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) zur Verfügung. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler forschen hier an innovativen Assistenzsystemen und Bildgebungsmethoden für die Krebschirurgie. Die Basis für die Realisierung der zusätzlichen Etage legten die JPD Stiftung sowie zahlreiche Spenderinnen und Spender.

Das dritte Obergeschoss des NCT/UCC-Neubaus wurde am 13. September feierlich eingeweiht und steht ab sofort für die Krebsforschung bereit. Auf einer Fläche von 980 Quadratmetern entwickeln Informatikerinnen und Informatiker hier künftig intelligente Assistenzsysteme für die Krebschirurgie. Sie sollen Chirurginnen und Chirurgen während der Operation – ähnlich wie ein Navigationssystem im Auto – dabei unterstützen, auf bestem Weg zum Tumor zu gelangen oder dem OP-Team einfache Aufgaben abzunehmen. Expertinnen und Experten aus Biologie, Chemie, Ingenieurwissenschaften und Medizin arbeiten zudem daran, die Bildgebung für die Krebschirurgie mit kurzwelligem Infrarotlicht und fluores-

zierenden Farbstoffen zu revolutionieren. Hierfür wird auf der Etage ein spezielles Laserlabor eingerichtet. Daneben gibt es einen Kommunikations-Bereich, in dem sich Mitarbeitende unterschiedlicher Fachrichtungen begegnen und austauschen können.

Die Basis für die Realisierung der zusätzlichen Etage legten die JPD Stiftung mit einer Spende, sowie die Stiftung Hochschulmedizin Dresden und das Engagement zahlreicher weiterer Spenderinnen und Spender. Darüber hinaus stellte das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) aus seinen Mitteln für das NCT/UCC Dresden insgesamt rund 2,5 Mio. Euro zur Verfügung, die von Bund und Freistaat Sachsen im Verhältnis 90:10 finanziert wurden. Wegen des dringenden Bedarfs an weiteren Flächen war der NCT/UCC-Neubau auf dem Gelände des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden bereits während der Bauphase um ein Geschoss erweitert worden. Bei der Eröffnung des Forschungs- und Behandlungsgebäudes im Herbst 2020 befand sich die zusätzliche Etage noch im Rohbau.

Die nun fertiggestellte Etage ist dem inzwischen verstorbenen Unternehmer



Abb. 1: Ein Fensterbild zu Ehren von Heinz-Jürgen Preiss-Daimler ziert die Fensterfront des dritten Obergeschosses im NCT/UCC-Neubau. © Uniklinikum Dresden/Kirsten Lassig.

und Ehrensponsor der TU Dresden – Heinz-Jürgen Preiss-Daimler – gewidmet. Ein Zitat aus seinem Munde ziert die nördliche Fensterfront: „Mir ist es ein Bedürfnis, etwas zurückzugeben, an die Menschen, die meinen Weg begleitet haben und jeden Tag Patienten mit verschiedenen Schicksalen helfen.“ (Abb. 1)

Prof. Michael Albrecht, Medizinischer Vorstand des Dresdner Uniklinikums:

„Wir sind Heinz-Jürgen Preiss-Daimler mehr als dankbar für sein Engagement. Sein Mäzenatentum und seine Vision einer Heilbarkeit von Krebs sind beispielhaft.“

Prof. Esther Troost, Dekanin der Medizinischen Fakultät der TU Dresden:

„Herr Preiss-Daimler zählt zu den größten Unterstützern der Hochschulmedizin Dresden. Auch durch die Förderung junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Form von Stipendien stellte er vielfach wichtige Weichen für die Zukunft der Medizin.“

Prof. Michael Baumann, Vorstandsvorsitzender des DKFZ:

„Ein wesentliches Ziel des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen ist es, Innovationen schnell zu den Patientinnen und Patienten zu bringen. Das zeigt sich exemplarisch in der Konzeption des NCT/UCC-Neubaus: Methoden, die im dritten Obergeschoss entwickelt werden, können im Experimental-OP und in der Bildgebungsplattform im Erdgeschoss erprobt und nach erfolgreicher Testung in die Klinik übertragen werden.“



Abb. 2: Der NCT/UCC-Neubau auf dem Gelände des Universitätsklinikums Dresden.

© NCT/UCC/Frank Blümner

NCT/UCC-Neubau

Der NCT/UCC-Neubau (Abb. 2) vereint auf vier Etagen und über 3.000 Quadratmetern Nutzfläche Forschende, Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten unter einem Dach. Mit einer einzigartigen Forschungsplattform mit Experimental-OP, modernsten Bildgebungs- und Strahlentherapie-Einheiten sowie molekularen, zellbiologischen und

Laser-Laboren bietet der Neubau optimale Voraussetzungen für klinisch-orientierte Krebsforschung auf internationalem Spitzenniveau. Eine fächerübergreifende Tagesklinik schafft zusätzliche Behandlungsplätze. Für die Errichtung des Gebäudes stellte der Freistaat Sachsen 22 Millionen Euro bereit, weitere gut drei Millionen Euro kamen aus dem Bundeshaushalt sowie aus privaten Spenden. ■

JPD STIFTUNG

Die JPD Stiftung fördert und unterstützt neben der forschenden und praktizierenden Medizin Bildungsprojekte für diverse Altersklassen. Die Stiftung wurde im Jahr 2013 gegründet.

Prof. Sebastian M. Schmidt, Wissenschaftlicher Direktor des HZDR: „

Dresden ist mit dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen europaweit einer von wenigen universitären Standorten, an denen Forschung und Patientenbehandlung unter einem Dach gebündelt sind. Das dritte Obergeschoss schafft dafür wichtige zusätzliche Flächen. Das wird langfristig den schnellen Transfer der Erkenntnisse unserer angewandten Grundlagenforschung zu den Patientinnen und Patienten weiter verbessern.“

Dr. Andreas Sperl, Vorsitzender des Stiftungsvorstandes der Stiftung Hochschulmedizin Dresden:

„Wir fühlen uns dem Ehepaar Preiss-Daimler in Dankbarkeit für ihr langjähriges Engagement sehr verbunden. Sie haben über viele Jahre die Stiftung Hochschulmedizin unterstützt und ermöglichten auch die Anschaffung medizinischer Geräte, beispielsweise eines Lasermikroskops für die schonende Diagnostik bei Verdacht auf Hautkrebs.“

Der onkologische Notfall

Tumorlyse-Syndrom: Eine lebensbedrohliche Komplikation - Prophylaxe und Therapie

Nael Alakel

Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, TU Dresden

In den letzten Jahrzehnten stehen dank des zunehmenden Wissens über die Tumorbiologie mehrere neue Wirkstoffe für die Therapie der malignen Erkrankung zur Verfügung. Außerdem wurden die etablierten Behandlungen kontinuierlich optimiert. Obwohl sich die unterstützende Behandlung stark verbesserte, bleiben die therapiebedingten Komplikationen eine große Herausforderung. Dies führt dazu, dass die therapiebedingte Mortalität für einen hohen Anteil der Todesfälle bei Krebspatientinnen und -patienten verantwortlich ist. Das Tumorlyse-Syndrom (TLS) ist eine der häufigsten Komplikationen in der Krebstherapie. Es wurde erstmals 1929 beschrieben [1]. TLS ist ein lebensbedrohlicher Zustand mit hoher Morbidität und Mortalität, der durch eine abrupte Freisetzung von intrazellulären Metaboliten nach der Lyse von Tumorzellen entsteht. Dies führt zu einer Reihe von metabolischen Ereignissen, insbesondere Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie und Hypokalzämie. Neben Krampfanfällen und Herzrhythmusstörungen ist die akute Nierenschädigung (AKV) das Markenzeichen des TLS, das den klinischen Verlauf bestimmt. Diese Notfälle erfordern sofortige therapeutische Maßnahmen. Besser noch ist eine differenzierte, dem Risikostatus angepasste Prophylaxe vor Beginn der Tumorbehandlung.

Inzidenz

Die gemeldete Inzidenz des TLS schwankt aufgrund der Variabilität der Patientenpopulationen, die in TLS-Studien und Fallberichten analysiert wurden. Außerdem variiert die Prävalenz zwischen verschiedenen malignen Erkrankungen, verwendeten Krebstherapien und prophylaktischen Maßnahmen. Es

ist zwingend notwendig, zwischen dem asymptomatischen TLS, das durch Laboranomalien gekennzeichnet ist, und dem symptomatischen klinischen Syndrom zu unterscheiden, das erfreulicherweise weniger häufig auftritt. In den meisten Studien wurden Laboranomalien bei 42–70 % der Patientinnen und Patienten festgestellt, während das klinische TLS bei nur 3–6 % der Betroffenen auftrat. [2, 3]

Durch die hohe Rate des Zellumsatzes und der Empfindlichkeit gegenüber zytotoxischen Therapien ist die Inzidenz bei den hämatologischen Malignomen höher. Allerdings wurde in letzter Zeit eine erhöhte Inzidenz von TLS bei verschiedenen Formen von soliden Malignomen berichtet. Ein Grund dafür ist die Etablierung zielgerichteter Therapien mit hoher Wirksamkeit bei soliden Tumoren [4-6]. Wie bereits erwähnt, tritt TLS hauptsächlich nach konventioneller Chemotherapie auf. Allerdings können auch Kortikosteroide, Bestrahlung, hormonelle oder Immuntherapie ein signifikantes TLS verursachen. Seltener kann ein spontanes TLS vor Beginn einer Krebstherapie auftreten. Auch invasive Verfahren wie Biopsien, Embolisierungen, und Tumorresektionen können zu TLS führen.

Klinische Manifestationen und Klassifizierung

Das TLS resultiert aus der schnellen Freisetzung von intrazellulären Bestandteilen nach dem Zerfall von Tumorzellen. Dies führt in der Folge zu einer Vielzahl von biochemischen Veränderungen, die unterschiedliche klinische Manifestationen des TLS herbeiführen können. Kalium wird hauptsächlich intrazellulär gespeichert, entsprechend kann ein exzessiver und übermäßiger Zerfall von

Tumorzellen zu einer Hyperkaliämie führen. Hyperkaliämie ist in der Regel die erste und schwerwiegendste Erscheinung beim TLS und kann zu Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Tod führen.

Hyperphosphatämie führt zur Bildung von Kalziumphosphatkomplexen, die sich in Geweben und den Nierentubuli ablagern. Die daraus resultierende sekundäre Hypokalzämie kann Hypotonie, Tetanie und Muskelkrämpfe sowie Hyperkaliämie und Herzrhythmusstörungen hervorrufen.

Die Nukleinsäuren werden zu Hypoxanthin, dann zu Xanthin und schließlich durch die Xanthinoxidase in der Leber zu Harnsäure. Ein erhöhter Harnsäurespiegel im Serum kann zu Uratkristallisation und Einschränkung der Nierenfunktion führen. Dies, zusammen mit der Ablagerung von Kalziumphosphatkomplexen, führt zu AKV. Darüber hinaus können erhöhte Serumharnsäurespiegel eine AKV durch kristallunabhängige Mechanismen auslösen, wie die Nierenarterienstenose, Abnahme des Stickstoffmonoxids in den Endothelzellen und Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems [7].

Die am weitesten verbreiteten und akzeptierten Diagnosekriterien und Klassifizierungen wurden von Cairo und Bishop vorgeschlagen [8]. Man unterscheidet asymptomatisches Labor-TLS (LTLS) und klinisches TLS (CTLS) (Tab. 1).

Prophylaxe und Therapie

TLS ist eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation der antineoplastischen Therapie. Daher ist die Stratifizierung auf der Grundlage des Risikos, ein TLS zu

entwickeln, von enormer Bedeutung [9]. Patientenbezogene Faktoren, wie vorbestehende Nierenfunktionsstörung und Hyperurikämie, und krankheitsbezogene Faktoren, wie Tumortyp, Tumorlast (repräsentiert durch Tumorstadium, Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) und LDH-Spiegel) werden berücksichtigt, so dass die Erkrankten in drei Risikogruppen eingeteilt werden.

Es könnte sinnvoll sein, bei hochgradig chemosensiblen Krebsarten und hoher Tumorlast, die Therapie mit einer milderen Vorphase zu beginnen. Bei Patientinnen und Patienten mit mittlerem und hohem Risiko für TLS ist eine intensive Hydratation empfohlen, um die Urinausscheidung mindestens über 100 ml/h 24 Stunden vor Beginn und während der gesamten Dauer der Behandlung zu halten. Im Falle einer geringen Urinausscheidung nach Erreichen eines optimalen Hydratationszustandes wird der Einsatz von Schleifendiuretika empfohlen. Thiaziddiuretika, die den Harnsäurespiegel erhöhen und mit Allopurinol interagieren, sollten vermieden werden. Bei asymptomatischer Hypokalzämie sollte Kalzium nicht substituiert werden, um eine Kalziumphosphatablagerung in den Nieren zu vermeiden. Dagegen wird die symptomatische Hypokalzämie mit Kalziumglukonat behandelt. Betroffene mit einem Kaliumspiegel von über 6 mmol/L werden engmaschig überwacht und sofortige Maßnahmen zur Kaliumsenkung eingeleitet. Die Behandlung der Hyperphosphatämie ist schwierig, insbesondere, wenn sie von AKV begleitet wird. Orale Phosphatbinder sind weniger wirksam und ihre orale Verabreichung könnte in diesen Fällen schwierig sein. Eine signifikante Hyperphosphatämie wird am bes-

Asymptomatisches Labor-TLS:	
Harnsäure	> 476 µmol/l oder > 25 % Zunahme
Kalium	> 6 mmol/l oder > 25 % Zunahme
Phosphat	> 2,1 mmol/l oder > 25 % Zunahme
Kalzium	< 1,75 mmol/l oder 25 % Abnahme
Klinisches TLS: zusätzlich zum Labor-TLS vorhanden	
Nierenversagen und/oder	
Kardiale Arrhythmie/Asystolie und/oder	
Krampfanfälle	

Tab. 1: Diagnostische Kriterien des TLS

ten mit einer Nierenersatztherapie behandelt. Bei persistierender Hyperkaliämie trotz adäquater Therapie, schwerer Azidose und Volumenüberladung, die nicht auf eine diuretische Therapie ansprechen, wird eine Nierenersatztherapie in Erwägung gezogen.

Die Alkalisierung des Urins wurde in der Vergangenheit bei der Behandlung des TLS empfohlen, da sie die Löslichkeit der Harnsäure im Urin erhöhen kann. In letzter Zeit häufen sich jedoch Hinweise darauf, dass die Alkalisierung des Urins mit einer Ablagerung von Kalziumphosphat in den Nierentubuli verbunden ist, insbesondere bei bestehender Hyperphosphatämie. Daher wird eine Alkalisierung des Urins bei der TLS-Prophylaxe und -Therapie nicht mehr empfohlen [10].

Antihyperurikämische Therapie

Die Hyperurikämie spielt bei der Entwicklung von AKV eine Schlüsselrolle. Neben der Flüssigkeitszufuhr ist der Einsatz von harnsäuresenkenden Medikamenten zur Vorbeugung und Behandlung der Hyperurikämie von entscheidender Bedeutung. Allopurinol (Xanthinoxidase-Hemmer),

Febuxostat und Rasburicase (rekombinante Uratoxidase) sind die am häufigsten verwendeten antihyperurikämischen Wirkstoffe.

Allopurinol

Allopurinol verhindert die Umwandlung von Hypoxanthin in Xanthin und von Xanthin in Harnsäure. Die renale Clearance von Hypoxanthin und Xanthin ist zehnmal höher als die von Harnsäure. Allopurinol hat mehrere Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, insbesondere mit 6-Mercaptoprin, Thiazid-Diuretika, Azathioprin, Cyclosporin, Cyclophosphamid und Amoxicillin. Es ist notwendig, die Dosis anzupassen oder die Serumspiegel dieser Medikamente zu kontrollieren. Die Dosis von Allopurinol muss bei Niereninsuffizienz ebenfalls angepasst werden. Die Behandlung mit Allopurinol sollte mindestens 24 Stunden vor Beginn einer Krebstherapie begonnen und bis Normalisierung der Harnsäurewerte fortgesetzt werden. Allopurinol kann jedoch den bereits erhöhten Harnsäurespiegel nicht senken und führt zu einem Anstieg der Serumspiegel von Xanthin und Hypoxanthin, was zu einer Xanthin-Nephropathie führen kann.

	Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko	Hochrisiko
Diagnostische Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> Keine spezifischen Maßnahmen erforderlich 	<ul style="list-style-type: none"> Tägliche Laborkontrollen (Elektrolyte und Nierenfunktion) vor und während der ersten 7 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> Laborkontrollen 2-mal täglich (Elektrolyte und Nierenfunktion) vor und während der ersten 7 Tage
Prophylaktische Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> Moderate Flüssigkeitszufuhr parenteral 	<ul style="list-style-type: none"> Großzügige Flüssigkeitszufuhr parenteral Urinausscheidung > 100 ml/h halten Therapie mit Allopurinol oder Febuxostat 24 h vor Beginn der Chemotherapie bis Normalisierung der Harnsäure 	<ul style="list-style-type: none"> Großzügige Flüssigkeitszufuhr parenteral Urinausscheidung > 100 ml/h halten Einzelgabe von 6 mg Rasburicase. Wiederholung bei Bedarf
Therapeutische Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> Verlegung auf Überwachungsstation/Intensivstation Laborkontrollen (Elektrolyte und Nierenfunktion) alle 4–6 Stunden Frühe Einbindung der Nephrologie und bei Bedarf Initiierung der Nierenersatztherapie Großzügige Flüssigkeitszufuhr parenteral Einzelgabe von 6 mg Rasburicase. Wiederholung bei Bedarf 		

Tab. 2: Empfohlene Prophylaxe und Therapie des TLS

Daher sollte die Therapie mit Allopurinol bei niedrigem oder mittlerem Risiko für TLS eingeschränkt werden. Im Falle eines etablierten TLS werden andere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen.

Febuxostat

Febuxostat ist ein selektiver Xanthinoxidase-Hemmer, der 2004 entwickelt wurde und den Harnsäurespiegel wirksam senken kann. Febuxostat wird über die Galle ausgeschieden und erfordert keine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen. Eine randomisierte, doppelblinde Studie ergab, dass Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol eine signifikant höhere Senkung des Harnsäurespiegels erreichen kann [11]. Auf Grundlage dieser Studie wurde Febuxostat zur Prävention und Behandlung von Hyperurikämie zugelassen. Somit stellt Febuxostat eine attraktive Alternative zu Allopurinol bei

Niereninsuffizienz oder Überempfindlichkeit gegen Allopurinol dar.

Rasburicase

Rasburicase ist ein rekombinantes, hochgereinigtes Uratoxidase-Enzym, das zur Prävention und Therapie von Hyperurikämie im Kindes- und Erwachsenenalter zugelassen ist. In vielen klinischen Studien zeigte sich eine im Vergleich zu Allopurinol stärkere und schnellere Senkung der Harnsäure [12, 13]. Im Gegensatz zu Allopurinol reduziert Rasburicase eine vorbestehende Hyperurikämie schnell und führt nicht zu einer Xanthin-Anreicherung. Daher eignet es sich für Erkrankte mit vorbestehender Hyperurikämie, mit hohem Risiko für TLS oder mit spontanem TLS. Eine Dosisanpassung bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist nicht erforderlich. Rasburicase hat eine Halbwertszeit von 17 bis 21 Stunden

und bewirkt eine schnelle (innerhalb von 4 Stunden) und deutliche Senkung der Plasmaharnsäure. Es ist wichtig zu beachten, dass das Medikament ex vivo bei Raumtemperatur weiterwirken kann und daher zu falsch-niedrigen Harnsäuremessungen führen kann, wenn das Blut nicht sofort nach der Entnahme gekühlt ins Labor transportiert wird. Obwohl die zugelassene Dosis von Rasburicase bei 0,15–0,20 mg/kg/Tag über mehrere Tage liegt, gibt es jedoch zunehmende Beweise für die Durchführbarkeit und Wirksamkeit fester Einzeldosen von 3–4,5 mg, unabhängig vom Patientengewicht. Die Einzelgaben von Rasburicase sind genauso wirksam wie die Verabreichung über mehrere Tage. [14–16]

Eine Übersicht über die empfohlene Prophylaxe und Therapie des TLS ist in Tabelle 2 zusammengefasst. [17] ■

REFERENZEN

1. Bedrna J, Polcák J. Akuter harnleiterverschluss nach bestrahlung chronischer leukämien mit röntgenstrahlen. *Med Klin*. 1929;25:1700-1701.
2. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med*. 1993;94(2):133-139.
3. Kedar A, Grow W, Neiberger RE. Clinical versus laboratory tumor lysis syndrome in children with acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 1995;12(2):129-134.
4. Kushner BH, LaQuaglia MP, Modak S, Cheung N-K V. Tumor lysis syndrome, neuroblastoma, and correlation between serum lactate dehydrogenase levels and MYCN-amplification. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(1):80-82. doi:10.1002/mpo.10287
5. Ascani S. Difficult Diagnostic and Therapeutic Cases: CASE 1. True Thymic Hyperplasia in a Patient Treated for T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):953-954. doi:10.1200/JCO.2004.03.198
6. Masson Regnault M, Ofaiche J, Boulinguez S, et al. Tumor lysis syndrome: an unexpected adverse event associated with ipilimumab. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. Published online 2016:1-2. doi:10.1111/jdv.13733
7. Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: Evaluation, prevention, and management. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(5 SUPPL. 3):S1-S13. doi:10.1053/j.ajkd.2009.10.056
8. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004;127(1):3-11. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x
9. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus. *Br J Haematol*. 2010;149(4):578-586. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08143.x
10. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJA, Rule S, on Behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2015;169(5):661-671. doi:10.1111/bjh.13403
11. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, et al. FLORENCE: A randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol*. 2015;26(10):2155-2161. doi:10.1093/annonc/mdv317
12. Pui CH. Rasburicase: a potent uricolytic agent. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3(4):433-442. doi:10.1517/14656566.3.4.433
13. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: Efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone - Results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4207-4213. doi:10.1200/JCO.2009.26.8896
14. Trifilio SM, Pi J, Zook J, et al. Effectiveness of a single 3-mg rasburicase dose for the management of hyperuricemia in patients with hematological malignancies. *Bone Marrow Transpl*. 2011;46(6):800-805. doi:10.1038/bmt.2010.212
15. Ueng S. Rasburicase (Elitek): a novel agent for tumor lysis syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18(3):275-279. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1200736&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Vadhan-raj S, Fayad LE, Fanale MA, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1640-1645. doi:10.1093/annonc/mdr490
17. Alakel N, Middeke JM, Schetelig J, Bornhäuser M. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *Onco Targets Ther*. 2017;10. doi:10.2147/OTT.S103864

KONTAKT

Dr. Nael Alakel
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
nael.alakel@ukdd.de

MOVE-ON(KO)

Sport- und Bewegungstherapie als integraler Bestandteil der onkologischen Routineversorgung

Joachim Wiskemann¹, Jana Müller¹, Elke Jäger³, Katharina Graf²

¹ AG Onkologische Sport- und Bewegungstherapie, Abteilung Medizinische Onkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen und Universitätsklinikum Heidelberg

² Institut für onkologische Sport- und Bewegungstherapie, Krankenhaus Nordwest, Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen, Frankfurt am Main

³ Klinik für Onkologie und Hämatologie, Krankenhaus Nordwest, Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen, Frankfurt am Main

Einführung und Evidenzlage – Bewegung und Krebs

Evidenz aus über 700 randomisiert kontrollierten Studien mit ca. 50.000 Patientinnen und Patienten belegt, dass regelmäßige körperliche Aktivität, speziell in Form von strukturierter bedarfsorientierter Sport- und Bewegungstherapie, über das gesamte onkologische Erkrankungs-/Behandlungskontinuum ein hochwirksames Supportivum darstellt. [1,2] Fachgesellschaften fordern daher entsprechende, patientenorientierte interdisziplinäre Konzepte zur Förderung und Umsetzung von Bewegungstherapie zu entwickeln bzw. zu optimieren und in die onkologische Versorgung zu integrieren. [1–3] Auch national spiegeln sich diese Forderungen in den S3-Leitlinien zur Supportivtherapie sowie für das Prostata- und Mammakarzinom wider. Seit wenigen Jahren liegen zudem internationale Leitlinien und Konsensus-Empfehlungen vor [1,3,4], welche einen multiprofessionellen Ansatz für die Bewegungsförderung im Kontext der Onkologie empfehlen sowie eine Orientierung für die Planung und Durchführung einer bedarfsorientierten Bewegungstherapie liefern.

Dennoch zeigen nationale wie internationale Studien, dass Krebskranke überwiegend nicht ausreichend körperlich aktiv sind. [5, 6] Betroffene werden im Rahmen ihrer onkologischen Behandlung nur selten über den Nutzen und die Möglichkeiten von Bewegungstherapie informiert. [7, 8] Zudem beschreiben Patientinnen und Patienten wie auch

onkologische Fachkräfte vielfältige krankheits- und therapiebezogene sowie strukturelle Barrieren [9,10], die einer regelmäßigen Umsetzung von Beratung zu körperlicher Aktivität im Weg stehen und die Notwendigkeit einer qualifizierten Beratung und Weiterleitung für eine Bewegungsförderung implizieren. [11–13] Oftmals schätzt das medizinische Fachpersonal die Ressourcen/Belastbarkeit des Betroffenen zur Durchführung einer Bewegungstherapie falsch ein und berichtet eine unzureichende Verfügbarkeit an adäquaten Informationen und Ansprechpersonen. [8, 11, 14] Onkologischen Einrichtungen und deren Personal fehlt es für eine patientenorientierte Beratung zudem an bewegungsspezifischer Fachexpertise und Beratungskompetenz, zeitlichen/personellen Ressourcen im Klinikalltag und passender Infrastruktur sowie Kenntnissen zu qualifizierten Ansprechpartnerinnen und -partnern für die Weiterbetreuung oder die wohnortnahe Umsetzung von Bewegungstherapie. [7, 9]

MOVE-ON(KO) – Die Implementierungsstrategie

Ziel des Projektes „Multiprofessionelle Versorgungsstruktur und Netzwerk zur Förderung von bedarfsorientierter, wohnortnaher Bewegungstherapie von onkologischen Patienten“ (Kurzbezeichnung: MOVE-ON(KO)) ist es, eine bislang fehlende, relevante multiprofessionelle Versorgungsstruktur zur Bewegungsförderung und -therapie als Schnittstelle zwischen onkologischer Versorgung und vorhandenen bzw. sich

im Entwicklungsprozess befindlichen bewegungstherapeutischen Angeboten in der Fläche zu implementieren. Über bedarfs- und nebenwirkungsorientierte Versorgungspfade soll möglichst vielen Betroffenen der Zugang zu bedarfsorientierten und wohnortnahen qualitätsgesicherten Bewegungstherapie-Angeboten und damit zum supportiven Potenzial von Bewegung ermöglicht werden.

MOVE-ON(KO) wird von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Förderschwerpunktes „Modellhafte Implementierung von Strukturen für Sport- und Bewegungstherapie bei Krebspatienten“ ab Februar 2023 mit 2,9 Mio. Euro gefördert und wird in drei deutschen Modellregionen (Berlin-Dresden, Rhein-Main-Neckar und Schwarzwald), gemeinsam mit sieben onkologischen Spitzenzentren (CCCs) – in Freiburg, Tübingen, Berlin, Dresden, Mainz, Frankfurt und Heidelberg – die Machbarkeit der nachhaltigen Implementierung von Sport- und Bewegungstherapie für Krebserkrankte untersuchen. Ziel ist es, die Sport- und Bewegungstherapie und entsprechende Beratung im onkologischen Kontext zu einer mit Krankenkassen abrechnungsfähigen Routine zu machen. MOVE-ON(KO) wird durch das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg (Studienleiter: PD Dr. Joachim Wiskemann) koordiniert.

Zur Erreichung der Ziele gliedert sich das MOVE-ON(KO)-Programm in verschiedene, aufeinander aufbauende Teilprojekte und Implementierungsschritte,

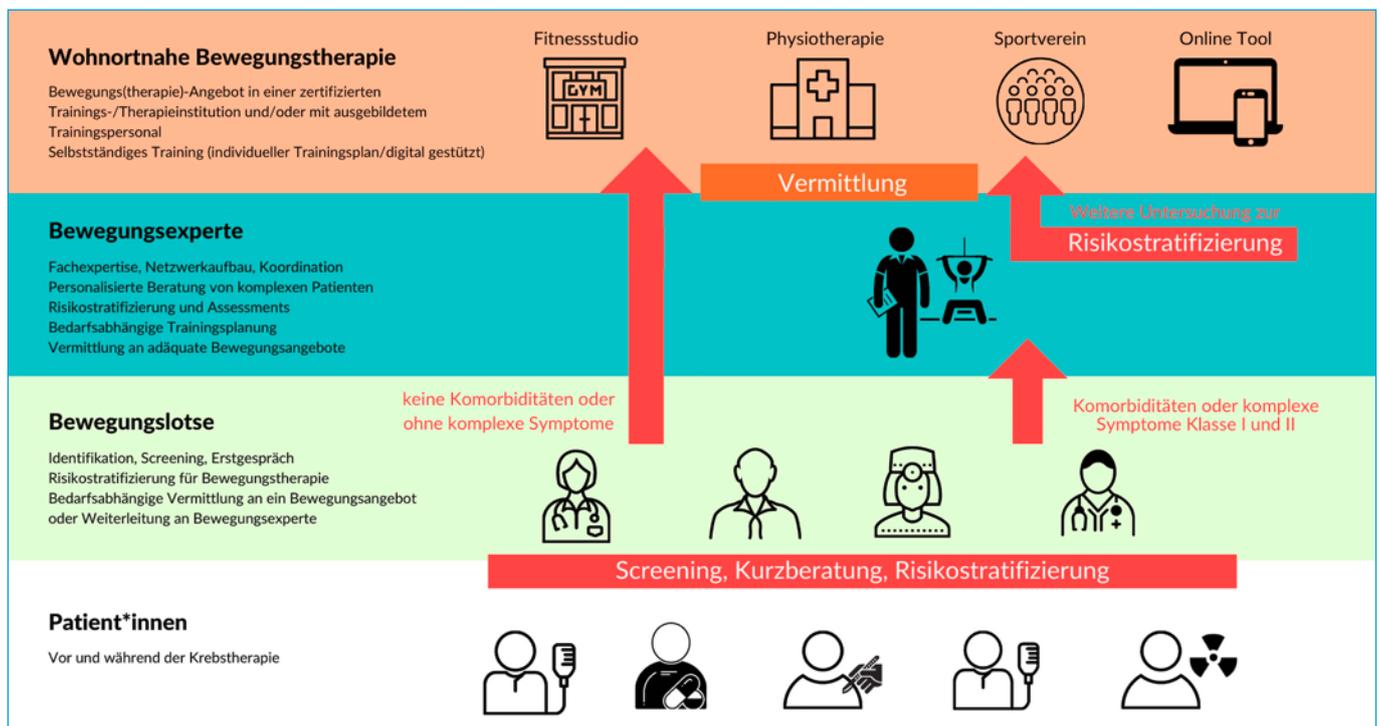


Abb. 1: MOVE-ON(KO)-Pfad

welche kooperativ im Konsortium ausdifferenziert und kontinuierlich mit Zielgruppen-Vertreterinnen und -Vertretern, relevanten onkologischen und bewegungsspezifischen Fachgesellschaften sowie Krankenkassen-Vertreterinnen und -Vertretern abgestimmt werden. In Projektjahr 1 werden relevante Grundlagen für die Versorgungsstruktur/-qualität durch die Entwicklung innovativer Fortbildungsformate für onkologisches Fachpersonal (Bewegungslotsinnen und -lotsen) sowie Bewegungsfachkräfte (Bewegungsexpertinnen und -experten) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft und der DGHO sowie Fachverbänden aus dem Bereich der Sport (DOSB) und Bewegungstherapie (Deutscher Verband für Gesundheitssport und Sporttherapie, Netzwerk OnkoAktiv, Deutsche Hoch-

schule für Prävention und Gesundheitsmanagement) als auch Sportmedizin (Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention) geschaffen. Dieser und auch alle weiteren Entwicklungsprozesse werde zudem immer durch Patientenvertreterinnen und -vertreter verschiedener Selbsthilfegruppen begleitet und mitgestaltet. Über ein nutzerfreundliches, öffentliches evidenzbasiertes Informationsportal (Webseite) wird ein niedrigschwelliger Zugang zu qualitätsgesicherten und unabhängigen bewegungsbezogenen Gesundheitsinformationen mit spezifischen Bereichen für Patientinnen, Patienten und Fachpersonal geschaffen, um die gut informierte Kommunikation zwischen Betroffenen und Fachpersonal sowie die bewegungsbezogene Gesundheitskompetenz zu fördern. Parallel wird eine spezifische

Telemedizin-Plattform als zentrales Element zur Beratungs-, Kommunikations-, Dokumentations- und Vermittlungsunterstützung in Bewegungsprogramme ausdifferenziert und implementiert.

Ab Projektjahr 2 werden evidenz- und dialogbasierte, nebenwirkungsorientierte Versorgungspfade mit aufeinander abgestimmten Screenings-, Beratungs- und Vermittlungselementen zunächst in den beteiligten CCCs implementiert und anschließend (Projektjahr 3 und 4) in adaptierter Form und unter Koordination des jeweiligen lokalen CCCs mit regionalen onkologischen Versorgern in die Fläche disseminiert. In Zusammenarbeit von Bewegungslotsen, onkologischem Fachpersonal und Bewegungsexperten können Betroffene hierüber für Bewegung und Bewegungstherapie sensibilisiert,

personalisiert und nebenwirkungsorientiert beraten und in adäquate, qualitätsgesicherte Bewegungstherapie-Angebote wohnortnah vermittelt werden (Abb. 1). Alle Prozesse werden dabei über die Telemedizin-Plattform unterstützt und die Patientin bzw. der Patient aktiv involviert. Die Versorgungspfade werden zudem an ausgewählten Modell-Standorten für das spezifische Setting der pädiatrischen Onkologie adaptiert und umgesetzt.

MOVE-ON(KO) wird fortlaufend formativ und summativ hinsichtlich der Imple-

mentierbarkeit unter Berücksichtigung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität evaluiert und bei Bedarf adaptiert. Verantwortlich für Implementierung und Evaluation sind Frau Prof. Lena Ansmann (derzeit Universität Osnabrück, zukünftig Universitätsklinikum Köln) und Prof. Dr. Michel Wensing (Universitätsklinikum Heidelberg). Auf Basis der Projekterfahrungen und der Evaluation wird zum Abschluss des MOVE-ON(KO)-Projektes ein Konzept mit Empfehlungen zur Übertragbarkeit des Konzeptes auf andere Regionen sowie zum Transfer in die Regelversorgung abgeleitet. ■

KONTAKT

PD Dr. Joachim Wiskemann
 AG Onkologische Sport- und Bewegungstherapie
 Abteilung Medizinische Onkologie
 Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
 Universitätsklinikum Heidelberg
 Im Neuenheimer Feld 460
 69120 Heidelberg
 Telefon 06221 565904
 joachim.wiskemann@nct-heidelberg.de

REFERENZEN

- Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al: Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 51:2375-2390, 2019
- Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM, et al: Exercise is medicine in oncology: engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA: a cancer journal for clinicians* 69:468-484, 2019
- Cormie P, Atkinson M, Bucci L, et al: Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care. *Medical Journal of Australia* 209:184-187, 2018
- Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, et al: Survivorship, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 16:1216-1247, 2018
- Sudeck G, Geidl W, Abu-Omar K, et al: Do adults with non-communicable diseases meet the German physical activity recommendations? *German Journal of Exercise and Sport Research*:1-11, 2021
- Thraen-Borowski KM, Gennuso KP, Cadmus-Bertram L: Accelerometer-derived physical activity and sedentary time by cancer type in the United States. *PLoS one* 12:e0182554, 2017
- Alderman G, Semple S, Cesnik R, et al: Health Care Professionals' Knowledge and Attitudes Toward Physical Activity in Cancer Patients: A Systematic Review, *Seminars in oncology nursing*, Elsevier, 2020, pp 151070
- Höh J-C, Schmidt T, Hübner J: Physical activity among cancer survivors—what is their perception and experience? *Supportive Care in Cancer* 26:1471-1478, 2018
- Hausmann A, Gabrian M, Ungar N, et al: What hinders healthcare professionals in promoting physical activity towards cancer patients? The influencing role of healthcare professionals' concerns, perceived patient characteristics and perceived structural factors. *European journal of cancer care* 27:e12853, 2018
- Hausmann A, Ungar N, Tsiouris A, et al: The Influence of Cancer Patient Characteristics on the Recommendation of Physical Activity by Healthcare Professionals. *International journal of behavioral medicine* 27:65-78, 2020
- Clifford BK, Mizrahi D, Sandler CX, et al: Barriers and facilitators of exercise experienced by cancer survivors: a mixed methods systematic review. *Supportive Care in Cancer* 26:685-700, 2018
- Wiskemann J, Köppel M, Volland A, et al: Implementation von Sport- und Bewegungstherapie in die onkologische Routineversorgung. *TumorDiagnostik & Therapie* 41:306-310, 2020
- Graf K, Vogt L, Middelmann F, et al: Ambulante Rehabilitationssportangebote für Krebspatienten: Eine Befragungsstudie zu Barrieren und Zugangswegen. *TumorDiagnostik & Therapie* 41:311-317, 2020
- Avancini A, Tregnago D, Rigatti L, et al: Factors Influencing Physical Activity in Cancer Patients During Oncological Treatments: A Qualitative Study. *Integrative Cancer Therapies* 19:1534735420971365, 2020

Brust-Tomosynthese: Besser als Mammographie?

Katrin Manegold
Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

Nach wie vor ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung und die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland [1]. Früherkennungsuntersuchungen können dazu beitragen, dass Brustkrebs früher erkannt und behandelt wird. Derzeit wird diskutiert, ob die digitale Brust-Tomosynthese (DBT) der konventionellen Mammographie im Screening überlegen ist [2].

Schichtbild statt 2D-Bild

Die digitale Brust-Tomosynthese (DBT) ist eine technische Weiterentwicklung der digitalen Mammographie (Abb.1).

Bei der konventionellen zweidimensionalen (2D-)Mammographie werden üblicherweise zwei Röntgenbilder der komprimierten Brust erstellt: eine Aufnahme von oben nach unten (cc: cranio-caudal) und eine Schrägaufnahme von innen nach außen (mlo: medio-lateral oblique).

Dagegen werden bei der Mamma-Tomosynthese bei jeder Einstellung mehrere Niedrigdosisaufnahmen aus verschiedenen Winkeln aufgenommen. Dafür bewegt sich die Röntgenröhre in einem Bogen um die komprimierte Brust. Die Aufnahmen können in den Standardprojektionen (cc, mlo), aber auch in Zusatzprojektionen erfolgen.

Aus den gewonnenen Daten werden anschließend dünne Schichtbilder errechnet. So entsteht der Eindruck eines lückenlosen dreidimensionalen (3D-) Datensatzes der Brust.

Weniger Überlagerungen

Da Strukturen außerhalb der gewählten Schicht ausgeblendet werden, sind

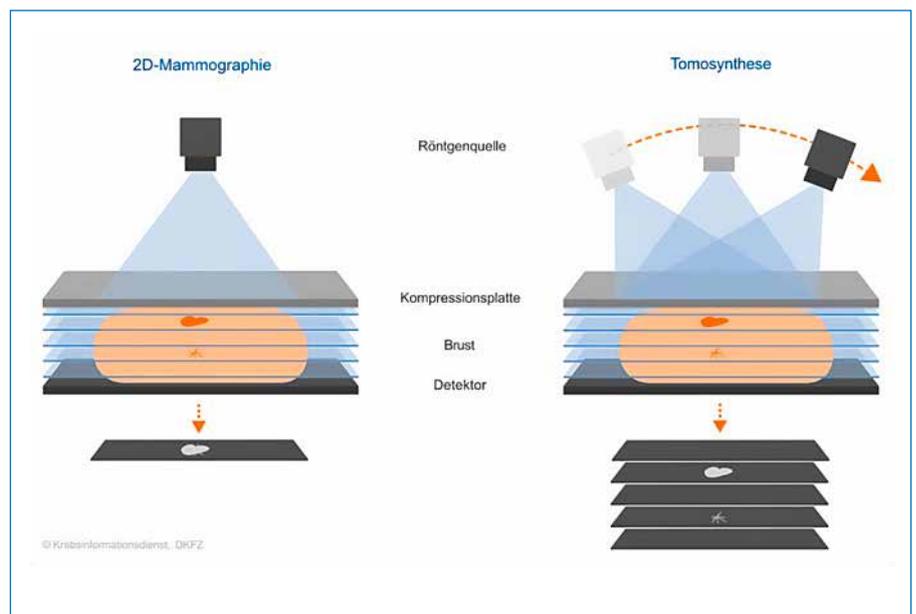


Abb. 1: Mammographie- und Tomosynthesetechnik im Vergleich. © Krebsinformationsdienst, DKFZ

kleinere Veränderungen, sternförmige Verdichtungen und Architekturstörungen oft besser zu erkennen. Sie werden bei der konventionellen Mammographie unter Umständen von normalem Drüsengewebe überlagert und verdeckt.

Vor allem bei Frauen mit dichterem, unregelmäßigem Brustdrüsengewebe könnte die digitale Tomosynthese so die diagnostische Sicherheit verbessern [3].

Übersichtsaufnahmen weiter notwendig

Konventionelle Übersichtsaufnahmen werden jedoch weiterhin gebraucht: Um die Strahlenbelastung durch eine zusätzliche digitale Mammographie zu vermeiden, lässt sich ein Übersichtsbild auch aus den Tomosynthesedaten errechnen. Diese sogenannte synthetische 2D-Mammographie entspricht den Projektionsaufnahmen der konventionellen Mammographie. Trotz etwas geringerer

Bildqualität kann sie in Verbindung mit der Tomosynthese die konventionelle Mammographie ersetzen [4].

Tendenziell höhere Strahlenbelastung

Auch wenn die Strahlenbelastung pro Einzelaufnahme geringer ist als bei der Mammographie, ist die mittlere Dosisbelastung der Brustdrüse bei der Tomosynthese in der Regel etwas höher [5, 6, 7]. Um eine Doppelexposition zu vermeiden, sollte die Tomosynthese nicht mit einer konventionellen digitalen Mammographie kombiniert werden [8, 9].

Ablauf und Kosten

Die Tomosynthese erfolgt an einem digitalen Mammographiegerät mit integrierter Tomosynthesefunktion. Ablauf und Dauer der Untersuchung unterscheiden sich nicht wesentlich von der Mammographie. Auch bei der Tomosynthese wird die Brust üblicherweise komprimiert, um

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserte Detektion invasiver Karzinome • Weniger falsch-positive Befunde, geringere Recall-Rate • Höherer positiver prädiktiver Wert 	<ul style="list-style-type: none"> • Tendenziell höhere Strahlenbelastung als bei 2D-Mammographie • Höherer Zeitaufwand für die Bildbeurteilung • Höherer Speicherplatzbedarf • Insgesamt höhere Kosten • Einfluss auf Brustkrebssterblichkeit bisher nicht belegt

Tab. 1: Vor- und Nachteile der Tomosynthese plus synthetischer Mammographie im Screening [4, 12].

die Bildqualität zu verbessern und die Strahlenbelastung der Brustdrüse zu senken. Die Untersuchungskosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen in der Regel nicht übernommen.

Tomosynthese zur Brustkrebsfrüherkennung

Aktuelle Metaanalysen zeigen, dass sich durch die Kombination aus Tomosynthese und synthetischer Mammographie etwa doppelt so viele invasive Karzinome erkennen lassen wie mit der Mammographie alleine. Gleichzeitig sinkt die Zahl der Wiedereinbestellungen wegen falsch-positiver Befunde [4, 10].

Jedoch ist nicht klar, ob sich die höhere Detektionsrate im Screening auch auf die Brustkrebssterblichkeit auswirkt: Andernfalls würde die Untersuchung nur den Diagnosezeitpunkt vorverlegen, ohne das Überleben der Betroffenen zu verbessern.

Ob ein Screening mit Tomosynthese die Brustkrebssterblichkeit senkt, wird in einer großen prospektiven US-amerikanischen Studie untersucht (TMIST/EA1151-Studie, NCT03233191) [11]. Studienergebnisse sind jedoch erst in einigen Jahren zu erwarten.

Weitere Nachteile der Tomosynthese sind der vergleichsweise höhere Zeitaufwand für die Befundung und die insgesamt höheren Kosten [4, 5, 12]. Tabelle 1 fasst wichtige Vor- und Nachteile zusammen.

ToSyMa: Begleitstudie im deutschen Mammographie-Screening

Im Rahmen des deutschen Mammographie-Screening-Programms untersucht eine prospektiv randomisierte Studie, wie sich ein Brustkrebs-Screening mit Tomosynthese und synthetischer Mammographie auf Detektionsrate und Intervallkarzinomrate auswirkt (ToSyMa-Studie, NCT03377036). Erste Ergebnisse zeigen, dass die Kombination aus Tomosynthese und synthetischer Mammographie signifikant mehr invasive Karzinome entdeckt als die 2D-Mammographie (7,1 vs. 4,3/1.000 gescreenten Frauen) [5]. Wie sich die Tomosynthese auf die Zahl der Intervallkarzinome auswirkt, lässt sich noch nicht abschätzen.

Einsatz aus Strahlenschutzgründen beschränkt

Bisher gilt der Zusatznutzen der Tomosynthese für die Brustkrebsfrüherkennung und die primäre Diagnostik bei Brustkrebsverdacht als zu gering, um die

höhere Strahlenbelastung zu rechtfertigen. Daher ist ihr Einsatz für diese Zwecke außerhalb von Studien in Deutschland nicht erlaubt [13, 14].

Fazit

Bei der digitalen Brusttomosynthese wird auf der Basis mehrerer niedrig-dosierter Röntgenbilder aus verschiedenen Winkeln eine Serie dünner Schichtaufnahmen errechnet. In Kombination mit der Mammographie kann die Tomosynthese Sensitivität und Spezifität der Brustkrebsdiagnostik verbessern.

Bisher ist offen, ob die Tomosynthese – ähnlich wie die Mammographie – als Screeninguntersuchung die Brustkrebsmortalität senkt. Ergebnisse großer prospektiver Studien zu dieser Frage stehen noch aus.

Aus strahlenschutzrechtlichen Gründen ist die Tomosynthese in Deutschland bisher außerhalb von Studien weder zur Brustkrebsfrüherkennung noch zur primären Brustkrebsdiagnostik erlaubt. ■

REFERENZEN

1. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021. ISBN 978-3-89606-309-0.
2. Houssami N. Should tomosynthesis replace mammography for breast cancer screening? *Lancet Oncol.* 2022 May;23(5):554-555. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00215-7.
3. Heywang-Köbrunner SH, Jänsch A, Hacker A, Weinand S, Vogelmann T. Tomosynthesis with synthesised two-dimensional mammography yields higher cancer detection compared to digital mammography alone, also in dense breasts and in younger women: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2022 Jul;152:110324. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110324.
4. Heywang-Köbrunner SH, Jänsch A, Hacker A, Weinand S, Vogelmann T. Digital breast tomosynthesis (DBT) plus synthesised two-dimensional mammography (s2D) in breast cancer screening is associated with higher cancer detection and lower recalls compared to digital mammography (DM) alone: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2022 Apr;32(4):2301-2312. doi: 10.1007/s00330-021-08308-8.
5. Heindel W, Weigel S, Gerß J, Hense HW, Sommer A, Krischke M, Kerschke L; TOSYMA Screening Trial Study Group. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2022 May;23(5):601-611. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00194-2.
6. Gennaro G, Bernardi D, Houssami N. Radiation dose with digital breast tomosynthesis compared to digital mammography: per-view analysis. *Eur Radiol.* 2018 Feb;28(2):573-581. doi: 10.1007/s00330-017-5024-4.
7. Teoh KC, Manan HA, Mohd Norsuddin N, Rizuana IH. Comparison of Mean Glandular Dose between Full-Field Digital Mammography and Digital Breast Tomosynthesis. *Healthcare (Basel).* 2021 Dec 19;9(12):1758. doi: 10.3390/healthcare9121758.
8. European Commission Initiative on Breast Cancer. European guidelines on breast cancer screening and diagnosis. Breast cancer screening. Use of tomosynthesis. Stand 17.06.2022. Abfrage am 19.08.2022.
9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2022.1. Stand 13.04.2022.
10. Alabousi M, Wadera A, Kashif Al-Ghita M, Kashif Al-Ghetaa R, Salameh JP, Pozdnyakov A, Zha N, Samoilov L, Dehmoobad Sharifabadi A, Sadeghirad B et al. Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography, and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jun 1;113(6):680-690. doi: 10.1093/jnci/djaa205.
11. NIH ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233191>.
12. Canadian Association of Radiologists/Canadian Society of Breast Imaging. Position Statement on the Utilization of Digital Breast Tomosynthesis in Mammography Screening. Stand 28.07.2021. <https://car.ca/wp-content/uploads/2021/07/Canadian-Association-of-Radiologists-Canadian-Society-of-Breast-Imaging-Position-Statement-on-the-Utilization-of-Digital-Breast-Tomosynthesis-in-Mammograph.pdf>. Abfrage am 19.08.2022.
13. Strahlenschutzkommission (SSK). Cone Beam-Computertomographie (CBCT) und Mammatomosynthese. Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Verabschiedet in der 277. Sitzung am 02./03.07.2015. http://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2015/2015-07-03%20Empf%20CBCT%20und%20Mammatomosynthese.pdf?__blob=publicationFile.
14. Bundesamt für Strahlenschutz. Beschlussfassung vom 28.06.2022 zur Vorprüfung 2022. https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/Bfs/DE/fachinfo/ion/frueherkennung-vorpruefung2022.pdf?__blob=publicationFile&v=3.

KONTAKT

Dr. Katrin Manegold
Krebsinformationsdienst
Deutsches Krebsforschungszentrum

Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
Telefon 06221 42-2189
k.manegold@dkfz.de

NCT/UCC – Forschung kompakt

Frank Buchholz

Leiter für translationale Forschung am NCT/UCC Dresden

Therapeutische Ansätze bei der Behandlung von Krebserkrankungen umfassen nichtinvasive als auch invasive Maßnahmen, wobei letztere häufig mit einem notwendigen operativen Eingriff einhergehen. Ungeachtet dessen, dass viele Eingriffe sehr gut etabliert sind und routiniert vorgenommen werden, kann es zu Chirurgie-bedingten Komplikationen kommen, welche zu Verzögerungen im postoperativen Heilungsverlauf führen, oder aber auch mit einer perioperativen Sterblichkeit assoziiert sein können.

Zur Reduzierung dieser Risikofaktoren innerhalb eines chirurgischen Eingriffs ist es nicht nur wichtig, die ursächlichen Zusammenhänge hinsichtlich eingetretener Komplikationen zu identifizieren, sondern auch innovative neue Operationsansätze zu prüfen, um mögliche, negative Begleiterscheinungen und somit Risiken zu minimieren. Die Heranziehung der Methodik einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT; randomized controlled trial) stellt hierbei in der medizinischen Forschung ein her-

vorragendes Evidenz-Werkzeug dar, mit welchem ein empirischer Nachweis der Wirksamkeit neuer medizinischer Behandlungen bzw. Ansätze gezielt erlangt werden kann. Forschende Chirurginnen und Chirurgen der Hochschulmedizin Dresden konnten dies beeindruckend anhand notwendiger Operationen an der Bauchspeicheldrüse zeigen, indem sie innerhalb eines multizentrisch angelegten RCTs eine neue Vorgehensweise im operativen Prozess erfolgreich testen konnten.

PANDA - Pankreatoduodenektomie mit oder ohne Ligamentum teres hepatis-Wrapping der Arteria gastroduodenalis zur Vermeidung einer postoperativen Blutung

Operationen an der Bauchspeicheldrüse gehören zu den komplexesten Operationen in der Bauchhöhle. In Deutschland werden jährlich ca. 12.000 Operationen an der Bauchspeicheldrüse durchgeführt [1]. Diese Eingriffe sind am häufigsten notwendig um gut- und bösartige Tumoren an der Bauchspeicheldrüse zu entfernen. Eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen nach diesen Operationen sind die s.g. Pankreasfisteln – in diesem Fall gelangen Verdauungsenzyme, welche von der Bauchspeicheldrüse produziert werden, frei in die Bauchhöhle. Das führt zur lokalen Entzündung oder sogar zur Selbstverdauung vom Rest der Bauchspeicheldrüse und umgebender Gewebsstrukturen. In der Folge kann dieser Entzündungsprozess in einer Blutung durch Arrosion (Andauung) von Blutgefäßen im Operationsgebiet (sog. Arrosionsblutung) resultieren. Diese kann nach ca. 5 % der Operationen auftreten.

Die Chirurginnen und Chirurgen sind bestrebt, durch ständige Untersuchungen der Entstehungsmechanismen und Verbesserung der Operationstechniken, die Komplikationen zu vermeiden, bzw. rechtzeitig zu erkennen und zu bekämpfen. Die Arrosionsblutung kann aufgrund der hohen Blutverluste innerhalb von kurzer Zeit für die Patientinnen und Patienten potenziell lebensbedrohlich sein. Die am häufigsten betroffenen Gefäße sind die Leberarterie, ihre Äste (insbesondere die Gastroduodenalarterie, welche bei der Operation abgesetzt und kurz nach ihrem Abgang verschlossen wird – z.B. mit Naht und/oder Titan-/Kunststoffclips) und die Milzarterie.

Die PANDA-Studie der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie mit Hauptprüfer Professor Dr. Thilo Welsch untersuchte, ob eine zusätzliche Abdeckung (Wrapping) der Leber- und

Gastroduodenalarterie (Arteria gastroduodenalis, GDA) mit körpereigenem Gewebe während der Operation das Auftreten dieser seltenen aber lebensbedrohlichen Komplikation verringern kann. Dazu wurde das Ligamentum teres hepatis, eine bandartige, körpereigene Struktur im Bauchraum, um das Gefäß geschlungen. Dies gehörte normalerweise nicht zum Standardablauf der Operation. Dadurch sollen die Arteria gastroduodenalis (GDA) und/oder die Arteria hepatica (HA) vor der Arrosionsblutung geschützt werden und eine Nachblutung verhindert werden.

In dieser randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie wurden Patientinnen und Patienten, bei denen eine elektive, offene partielle Pankreatoduodenektomie (PD) mit Pankreatojejunostomie (Bauchspeicheldrüsenoperation) durchgeführt wurde, nach dem

Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 einer OP mit (Intervention) oder ohne Wrapping (Kontrolle) in dem Zeitraum zwischen November 2015 und April 2020 unterzogen. Für das Wrapping der Gefäße wurde das gestielte Ligamentum teres hepatis herangezogen. Das primäre Ziel der Studie bestand in der Untersuchung der Rate an Arrosionsblutungen innerhalb von 3 Monaten nach der Operation. Sekundäre Ziele waren die Analyse der Raten der mit der Operation verbundenen postoperativen Komplikationen, z. B. der postoperativen Pankreasfistel (POPF) und der postoperativen Blutung (Postpancreatectomy hemorrhage, PPH).

445 Patientinnen und Patienten wurden deutschlandweit an 8 Kliniken randomisiert. Daten von 417 Betroffenen konnten ausgewertet werden. Unter den Patientinnen und Patienten, die in die Analyse

(modifizierte Intention-to-treat-Analyse) einbezogen wurden, waren 207 in der Interventionsgruppe und 210 in der Kontrollgruppe. Der primäre Endpunkt, eine Blutung aus einem Gefäß, wurde bei 2,9 % (6/207) in der Interventionsgruppe im Vergleich zu 7,1% in der Kontrollgruppe (15/210; OR 0,388, 95 % CI [0,148–1,021], $p=0,071$) beobachtet. Die Analyse nach Protokoll ergab eine signifikante Reduktion in der Interventionsgruppe (OR 0,261, 95 % CI [0,085–0,801], $p=0,017$). Eine weiche Pankreastextur (43 %) und die Rate klinisch relevanter POPF waren gleichmäßig (20 %) auf die Gruppen verteilt. Die Rate aller klinisch relevanten PPH war nicht signifikant unterschiedlich (9,7 % [Intervention] versus 14,8 % [Kontrolle]). Die Sterblichkeit mit jeweils 19 und 11 Erkrankten für die Interventions- und Kontrollgruppe, zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Die PANDA-Studie ist die erste randomisierte Studie, welche Ergebnisse zur Prävention einer Arrosionsblutung nach Bauchspeicheldrüsen-OP liefert. Durch ihr multizentrisches, randomisiertes Design und eine strenge prospektive Bewertung der Ergebnisse wurde eine hohe Qualität der analysierten Daten gewährleistet.

Die grenzwertig signifikanten Daten deuten darauf hin, dass die Benutzung von Ligamentum teres hepatis zum Abdecken bzw. Wrapping der Gefäße mögliche Blutungen reduzieren kann. Daher sollte dieser während Operationen der Bauchspeicheldrüse zur Vorbeugung dieser Komplikation in Betracht gezogen werden [2, 3]. [Registrierungsnummer NCT02588066 (Clinicaltrials.gov)]. ■

REFERENZ

1. DESTATIS; Statistisches Bundesamt
2. Thilo Welsch, Benjamin Müsle, Sandra Korn, Dorothee Sturm, Ulrich Bork, Marius Distler, Xina Grählert, Anna Klimova, Nicole Trebesius, Axel Kleespies, Stefan Kees, Stefan Beckert, Daniel Reim, Helmut Friess, Malik Elwerr, Jörg Kleeff, Octavian Popescu, Hubertus Schmitz-Winnenthal, Monika Janot-Matuschek, Waldemar Uhl, Georg F Weber, Maximilian Brunner, Henriette Golcher, Robert Grützmann, Jürgen Weitz; Pancreatoduodenectomy with or without prophylactic falciform ligament wrap around the hepatic artery for prevention of postpancreatectomy haemorrhage: randomized clinical trial (PANDA trial); *British Journal of Surgery*; Volume 109; January 2022, Pages 37–45, <https://doi.org/10.1093/bjs/znab363>
3. Benjamin Müsle, Ann Wierick, Marius Distler, Jürgen Weitz, Thilo Welsch; Falciform ligament wrap for prevention of gastroduodenal artery bleed after pancreatoduodenectomy; *Journal of Surgical Research*; Volume 207; 2017; Pages 215–222, <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.08.087>.

KONTAKT

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

Prof. Dr. Jürgen Weitz
Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und
Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon 0351 458-2742
juergen.weitz@ukdd.de

Der andere Focus*

O du fröhliche – Mitarbeitende am NCT/UCC musizieren zur Weihnachtszeit für Patientinnen und Patienten

Gespräch mit Anett Schöne und Luise Ramsch

Anna Kraft

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



Anett Schöne (links) und Luise Ramsch © NCT/UCC

Das Weihnachtskonzert für Patientinnen und Patienten hat am NCT/UCC seit vielen Jahren Tradition. Statt externer Musikerinnen und Musiker, lassen seit 2020 alljährlich Mitarbeitende ihre Instrumente und Stimmen erklingen, um Patientinnen und Patienten in der Vorweihnachtszeit eine ganz besondere Freude zu machen. Von Anfang an mit dabei waren Anett Schöne, Arzthelferin in der NCT/UCC-Ambulanz, und Luise Ramsch, Gesundheits- und Krankenpflegerin in der NCT/UCC-Tagesklinik. Wir sprachen mit ihnen über die Gründe für ihr 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.

Wieso wirken Sie an den Weihnachtskonzerten für Patientinnen und Patienten mit?

Anett Schöne: Singen, gerade auch vor Publikum, macht mir viel Spaß. Für viele Patienten ist die Weihnachtszeit eine schwierige Zeit, vor allem für diejenigen, die keine Familie haben. Da ist es besonders schön, ihnen diese Freude bereiten zu können.

Luise Ramsch: Privat nehme ich die Geige derzeit nicht regelmäßig in die Hand. Da ist es schön, einen konkreten Anlass für das Musizieren zu haben. Außerdem mag ich die leuchtenden Augen im Publikum.

Wie ist die Idee entstanden, die Weihnachtskonzerte aus dem Kollegenkreis heraus zu gestalten?

Luise Ramsch: In der Vergangenheit habe ich schon bei Treppenkonzerten für Patienten in der Klinik für Psychotherapie und Psychosomatik mitgewirkt und hatte vor, etwas Ähnliches auch am NCT/UCC zu etablieren.

Anett Schöne: Ich hatte schon einmal bei einer Kollegen-Weihnachtsfeier gesungen, so dass alle wussten, dass ich das gerne mache. Schlussendlich sind mehrere Personen zur gleichen Zeit auf den Gedanken gekommen.

Wie bereiten Sie sich auf das Konzert vor?

Anett Schöne: Wir haben viele musikalische Kolleginnen und Kollegen, auch von ärztlicher Seite und in weiteren Berufsgruppen. Es war deshalb jeweils ohne größere Proben möglich, uns in einem kleinen gut harmonierenden Ensemble zusammenzufinden.

Luise Ramsch: Natürlich muss vorher auch jemand Noten heraussuchen, die für die jeweilige Besetzung passen. Dieses Jahr wird voraussichtlich auch ein Patient an dem Konzert mitwirken, der Opernsänger ist. Er bringt dann sicher auch Vorschläge für die Stückauswahl mit ein.

In den vergangenen zwei Jahren mussten die Konzerte Corona-bedingt als Videos aufgezeichnet werden...

Luise Ramsch: ...ja, das war schade. Für gewöhnlich ist ja das Live-Konzert im Klinikum mit anschließendem Kaffeetrinken ein besonderes Erlebnis, das auch den Austausch zwischen Patienten und Mitarbeitern fördert.

Anett Schöne: Gleichzeitig waren wir natürlich froh, in der für viele besonders schweren Corona-Zeit mit den virtuellen Konzerten eine hoffnungsvolle Note setzen zu können. Dieses Jahr können wir hoffentlich wieder in Präsenz musizieren.

Wie sind Sie zur Musik gekommen?

Anett Schöne: Ich habe mit sechs Jahren angefangen im Schulchor zu singen, war anschließend im Jugend- und Erwachsenenchor. Heute singe ich in einer Band und trete auch bei Hochzeiten auf. Die Musik ist ein wichtiger Teil meines Lebens.

Luise Ramsch: Mich begleitet die Geige, seit ich vier Jahre alt bin. Teilweise sehr intensiv – etwa in der Spezialschule für Musik oder im Landesjugendorchester. Nachdem ich mich entschieden hatte, keine professionelle Musikerkarriere einzuschlagen, habe ich länger mit dem



Virtuelles Weihnachtskonzert im NCT/UCC-Neubau 2020 © NCT/UCC

Geigespielen pausiert. Jetzt macht es umso mehr Spaß, das Instrument wieder öfter auszupacken.

Wie ist Ihr Verhältnis zu den Patientinnen und Patienten?

Luise Ramsch: Viele Patienten kommen über einen längeren Zeitraum täglich zu uns. Da ist man nah dran an allen Höhen und Tiefen. Die meisten Patienten kennen wir sehr gut. Mit dem Konzert möchten wir auch ein besonderes Zeichen der Wertschätzung setzen.

Anett Schöne: Wir haben uns für den Pflegeberuf entschieden, um Menschen zu helfen. Uns liegt viel daran, dass es den Patienten gut geht. Deshalb bemühen wir uns täglich um eine positive Atmosphäre und freuen uns, mit dem Konzert einen besonders schönen Akzent im Jahresverlauf setzen zu können. ■

TIPP

NCT/UCC-Weihnachtskonzerte zum Nachschauen und -hören unter:
www.nct-dresden.de/weihnachten

Website von Anett Schöne:
www.hochzeitsgesang-dresden.de

Bildband:

0,8 mm – Ist doch nur Hautkrebs?!

Ab einer Tumordicke von 0,8 Millimetern kann ein Melanom metastasieren. Darauf verweist der Titel des Fotobands, der von der Patientenorganisation „Melanom Info Deutschland - MID e.V.“ gestaltet wurde. 50 Betroffene und Angehörige gewähren einen Einblick in ihr Leben und wie es sich durch die Diagnose Hautkrebs verändert hat. Ganz offen erzählen sie, wie sie den Moment erlebt haben, in dem sie das Wort „Krebs“ zum ersten Mal mit sich oder einem geliebten Menschen in Verbindung bringen mussten. Auch Sarah Richter von der Stiftung Hochschulmedizin berichtet von den anfänglichen Schwierigkeiten, ihre Melanom-Diagnose einzuordnen, und ihrem anschließenden Engagement in der Selbsthilfe.



Das Buch informiert auch über moderne Möglichkeiten der Selbsthilfe und enthält einen Informations- und Glossarteil. Die Bilder stammen von der Fotografin Carolin Windel.

Das Buch kostet 29,90 € und kann über die Website www.melanominfo.com bestellt werden.

Sporttherapeutisches Zentrum am NCT/UCC

Das Sporttherapeutische Zentrum am NCT/UCC bietet Patientinnen und Patienten während ihrer ambulanten Krebstherapie die Möglichkeit, bis zu dreimal wöchentlich an Koordinations- und Krafttrainingskursen teilzunehmen. Darüber hinaus beraten die Mitarbeitenden Patientinnen und Patienten zu Bewegung und Krebs und vermitteln über das Netzwerk OnkoAktiv an wohnortnahe qualifizierte Trainingseinrichtungen. Das Team aus Sportwissenschaftlerinnen sowie Physiotherapeutinnen und -therapeuten arbeitet hierbei jeweils eng mit den betreuenden Onkologinnen und Onkologen zusammen und stimmt alle Angebote individuell auf die Bedürfnisse und die körperliche Verfassung der jeweiligen Patientin oder des Patienten ab. Künftig soll im Sporttherapeutischen Zentrum auch eine Fläche für individuelles Krafttraining an Geräten aufgebaut werden.

Das Zentrum wurde 2021 mit Unterstützung der Stiftung Hochschulmedizin Dresden gegründet. Kooperationspartner innerhalb des Zentrums sind die Abteilung Sportmedizin des UniversitätsCentrums für Orthopädie, Unfall- & Plastische Chirurgie (OUPC) und das Universitäts-Physiotherapie-Zentrum (UPZ).

Weitere Informationen: www.nct-dresden.de/stz



© Uniklinikum Dresden/Marc Eisele

Informationsangebot:

Aktiv leben mit Krebs

Was können Betroffene während oder nach einer Krebserkrankung selbst tun, um ihre Gesundheit und Lebensqualität zu verbessern? Wissenschaftlich fundierte Antworten auf diese Frage finden Interessierte ab sofort in der kostenfreien Broschüre „Aktiv leben mit Krebs“ sowie auf der Website www.aktivmitkrebs.de.



Im Zentrum stehen die Themen Bewegung, Ernährung, Nichtrauchen und Sonnenschutz. Ein individueller Test und zahlreiche Praxis-Tipps helfen bei der Auswahl relevanter Inhalte und bei deren Umsetzung im Alltag. Das Programm richtet sich insbesondere an Betroffene in Regionen, in denen es nur wenige Kurse und Beratungsangebote zu einem gesunden Lebensstil für Krebs Erkrankte und ehemalige Patientinnen und Patienten gibt.

Entwickelt wurde das durch die Deutsche Krebshilfe geförderte Informationsangebot vom Präventionszentrum des NCT/UCC und vom Fachgebiet Gesundheitswissenschaften der Brandenburgischen Technischen Universität Cottbus-Senftenberg (BTU).

Website: www.aktivmitkrebs.de.

Kostenfreie Bestellung der Broschüre unter <https://t1p.de/aktiv-leben-mit-krebs>



Kinder spielerisch für Sonnenschutz begeistern

Sonnenschutz im Familienalltag umzusetzen, ist nicht immer leicht und stressfrei. Daher bietet die Kampagne „Clever in Sonne und Schatten“ der Deutschen Krebshilfe spezielle Materialien für Familien mit Kindern im Kitaalter. Die kostenfreie Online-Broschüre „Der Sonnenschutz-Koffer für Familien“ mit vielen Bastel-, Spiel- und Experimentideen sowie kurze Filme nach dem Vorbild von Dingsda laden Eltern und Kinder dazu ein, mit viel Spaß zu erkunden, wie Sonnenschutz funktioniert, wofür wir die Sonne brauchen und was die Haut alles kann. Entwickelt wurden die Materialien vom Präventionszentrum des NCT/UCC, mit freundlicher Unterstützung durch die BAHN-BKK.

Alle Materialien zum Sonnenschutz für Familien mit Kindern im Kitaalter sind erhältlich unter: www.cleverinsonne.de

Prof. Dr. rer. nat. Oliver Bruns

geboren am 06.01.1980 in Hamburg



© Andreas Heddergott

- Seit 2022** Professor für Funktionelle Bildgebung in der Operativen Onkologie am NCT/UCC
- 2022–2024** Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des BetterView Verbundes (Projektvolumen: 4,1 Mio. Euro)
- 2021–2023** Koordination eines von der Chan-Zuckerberg-Initiative (CZI) mit einer Millionen Dollar gefördertes Konsortium
- 2018–2023** Emmy-Noether-Förderung durch die DFG (1,7 Mio. Euro)
- Seit 2018** Principal Investigator am the Helmholtz Pioneer Campus / Emmy-Noether-Gruppenleiter
- 2015–2017** Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Massachusetts Institute of Technology (MIT)
- 2011–2015** Postdoc am Massachusetts Institute of Technology (MIT)
- 2011–2013** Long-Term Fellowship der European Molecular Biology Organisation (EMBO)
- 2010** Karl-Heinz Hölzer-Auszeichnung für interdisziplinäre Forschung
- 2010** DAAD-Stipendium
- 2009–2011** Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Heinrich-Pette-Institut Hamburg
- 2008** Preis für Nachwuchsforscher, 77. Europäischer Atherosklerosekongress
- 2007** Preis für Nachwuchsforscher, 30. Tagung des Europäischen Lipoprotein-Clubs
- 2006–2009** Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes
- 2005–2009** Promotion am Universitätsklinikum und am Institut für physikalische Chemie in Hamburg
- 2006** Auszeichnung für die beste Diplomarbeit in Biochemie/ Molekularbiologie
- 2004–2008** Sprecher des Studentenausschusses der GBM (Gesellschaft für Biochemie)
- 2000–2005** Studium der Biochemie und Molekularbiologie an der Universität Hamburg

Prof. Dr. med Till Plönes

geboren am 04.07.1976 in Saarlouis



© privat

seit 2022	W2-Professur für Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
2018–2022	Leitender Oberarzt Ruhrlandklinik Essen, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum
2021	Mitglied im Lungentransplantationsteam, Univ.-Klinik Essen
2021	Mitglied im Robotic Surgical Team
2019	Mitglied der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Duisburg-Essen
2018	Habilitation: „Besonderheiten des Metastasierungsverhaltens des pulmonalen Adenokarzinoms in Bezug zum klinischen Alltag“
2018	Studienarzt nach AMG
2016–2018	Oberarzt Ruhrlandklinik Essen, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum
2016	Aufbau des Mesotheliom- und HITOC-Programmes
2013–2016	Assistenzarzt der Lungenklinik Köln Merheim
2010–2012	Postdoc im SFB 850 „Control of Cell Motility in Morphogenesis, Cancer Invasion and Metastasis“, TP Z1 „Validation of Mechanisms Involved in Invasion and Metastasis in Human Cancer“
2010–2012	Abteilung für Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau
2009	Rotationsassistent auf der Intensivstation für Viszeral-, Transplant- und Thoraxchirurgie, Universitätsspital Zürich
2008–2009	Assistenzarzt in der Klinik für Thoraxchirurgie, Universitätsspital Zürich
2006–2008	Assistenzarzt in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und minimalinvasive Chirurgie des akademischen Lehrkrankenhauses St. Hildegardis, Mainz
2007	Promotion: „Differenzierung von Meningeomen mittels Diffusion Tensor Imaging“
1998–2005	Studium der Humanmedizin an der Universität Mainz

Sie wollen mit dem Rauchen aufhören?

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

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

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

Gemeinsam fällt der Rauchstopp leichter!



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

**Carl Gustav Carus
Management GmbH**



**Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus**
DIE DRESDNER.



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

VAMED rehaklinik
SCHWEDENSTEIN

Diagnose „Krebs“ – und alles ist anders.

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

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

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. Bei Interesse zur Teilnahme wenden Sie sich bitte an die genannten Kontaktadressen.

DESTINY-Lung04: Randomisierte, multizentrische, unverblindete, Phase-3-Studie zur Prüfung der Effektivität und Sicherheit von Trastuzumab Deruxtecan als Erstlinientherapie des nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit Mutationen in Exon 19 oder 20 von HER2.

Ziel:

Bei über der Hälfte der Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs bestehen bereits bei der ersten Diagnose Metastasen in anderen Organen. Damit ist die Erkrankung nicht heilbar. Überleben und Lebensqualität können durch Medikamente zum Teil aber erheblich verlängert werden. In den letzten Jahren ist die Therapie insbesondere durch molekular-pathologische Untersuchungen am Tumormaterial verbessert worden, durch die sich genetische Fehler finden lassen, die für die Umwandlung von normalem Lungengewebe in Lungenkrebs verantwortlich sind. Bei ca. 3 % aller Lungenkrebserkrankungen handelt es sich dabei um Mutationen im Gen HER2 (NSCLC mit HER2-Mutation).

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) ist ein sog. Antikörper-Drug-Konjugat. Es besteht aus einem Antikörper gegen HER2, mit dem es Krebszellen mit HER2-Mutationen im Körper aufspüren kann, und einer Chemotherapie, die direkt an den Antikörper gebunden ist. T-DXd bindet an HER2 und wird danach in die Zelle aufgenommen. Auf diese Weise gelangt die Chemotherapie ganz gezielt in die Tumorzellen. In der einarmigen DESTINY-Lung01-Studie wurde bereits gezeigt, dass T-DXd beim NSCLC mit HER2-Mutationen nach vorangegangener medikamentöser Krebstherapie zu einer Verkleinerung des Tumors und wahrscheinlich auch zu einem längeren Überleben führen kann. Das Medikament gilt als sicher und ist bereits zur Behandlung von Brustkrebs von den europäischen Behörden zugelassen worden. In der aktuellen DESTINY-Lung04-Studie erhalten nun Patientinnen und Patienten mit NSCLC und HER2-Mutation, die bisher keine Krebstherapie erhalten haben, zufällig entweder T-DXd oder die bisher übliche Standardtherapie, eine Immun- und Chemotherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platindoublette.

Einschlusskriterien (Auswahl):

- Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom; Nicht-Plattenepithelkarzinom
- Stadium III oder IV, sofern keine kurative Behandlungsoption besteht
- Keine Vorbehandlung mit medikamentöser Tumortherapie für die fortgeschrittene Erkrankung. Adjuvante oder neoadjuvante Therapien sind erlaubt.
- HER2-Mutationen in Exon 19 oder 20
- ECOG-Performance-Status: 0-1

Ausschlusskriterien (Auswahl):

- Andere Mutationen, die eine zielgerichtete Therapie erlauben (insbesondere EGFR und ALK)
- Symptomatische Hirnmetastasen; Leptomenigeosis
- Aktive interstitielle Lungenerkrankung oder mit Steroidbedarf in der Vergangenheit
- Multiple Zweitumore in den letzten 3 Jahren außer weißer Hautkrebs, Carcinoma-in-situ oder solider Tumor mit adäquater kurativer Therapie.

- Studientherapie:**
- Interventionsarm: T-DXd 5,4mg/kg-Infusion alle 3 Wochen ambulant.
 - Kontrollarm: Pembrolizumab/Cis- oder Carboplatin/Pemetrexed alle 3 Wochen ambulant für 4 Zyklen. Danach Pembrolizumab/Pemetrexed alle 3 Wochen ambulant.
 - Beide Therapien erfolgen bis der Tumor wieder wächst (Progressive Disease) oder bis zum Auftreten nicht vertretbarer Nebenwirkungen.

Kontakt: Studienleiter: Prof. Dr. med. Martin Wermke
Med. Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
nNGM-Netzwerkzentrum Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
E-Mail: ngminfo@ukdd.de

FIGHT-302-Studie: Eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pemigatinib im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin in der Erstlinientherapie von Teilnehmenden mit nicht resektablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit FGFR2-Translokation

Ziel/Hintergrund: Ziel dieser Studie ist der Vergleich möglicher positiver und/oder negativer Auswirkungen des Prüfmedikaments Pemigatinib, einem Tyrosinkinaseinhibitor, mit der Wirkung der Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom und FGFR2-Translokation in der Erstlinientherapie. Pemigatinib ist bereits seit 2021 zugelassen in der Zweitlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom und FGFR2-Fusion oder -Rearrangement. Als Tyrosinkinaseinhibitor hemmt es das Tumorstadium durch Bindung an den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, der bei Nachweis von Translokation aktiviert wurde und somit als Treibermutation definiert werden kann.

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Teilnehmende über 18 Jahre, ECOG 0-1
 - Histologisch oder zytologisch nachgewiesenes und bislang unbehandeltes Cholangiokarzinom, welches nicht resektabel und/oder metastasiert ist (Stadium IV nach AJCC 2010)
 - Im CT oder MRT messbare Läsion nach RECIST 1.1-Kriterien
 - Dokumentierte FGFR2-Rearrangement
-

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Patientinnen und Patienten, die bereits eine Systemtherapie erhalten haben (abgeschlossene adjuvante/neoadjuvante Therapie mind. 6 Monate vor Einschluss ist möglich, ebenso TACE/RFA)
 - Leberzirrhose CHILD-Pugh B und C
 - Klinisch signifikante Hornhauterkrankungen oder Retinopathien
 - wesentliche Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, sowie bekannte Calcium- oder/und Phosphat-Haushaltsstörungen
 - Klinisch relevante EKG-Veränderungen wie z.B. QT-Zeit-Verlängerungen
-

Kontakt: PI: Prof. Dr. G. Folprecht
Stv. PI: Dr. med. U. Ubbelohde
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon: 0351 458-19149, E-Mail: ulrike.ubbelohde@ukdd.de

Effektivität und Toxizität einer perkutanen hochdosierten Strahlentherapie bei Patienten mit Oligometastasen eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (OLI-CR-P-Studie)

Ziel: Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom kann es trotz Androgendeprivation (ADT) zu einem PSA-Anstieg kommen, es besteht ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom. Der Standard in dieser Situation ist die Umstellung der palliativ-systemischen Therapie (erweiterte Hormontherapie oder Chemotherapie mit Docetaxel). Bei einem Anteil dieser Patienten können mit einem PSMA-PET-CT einzelne PET-positive Metastasen des Prostatakarzinoms erkannt werden (Oligometastasierung).
Im Rahmen der OLI-CR-P-Studie wird eine lokal ablativ, stereotaktische Strahlentherapie der einzelnen Metastasen unter Beibehaltung der bisherigen Androgendeprivation geprüft. Das Ziel dieser multizentrischen, randomisierten Studie ist es, die Effektivität und Toxizität einer perkutanen hochdosierten Strahlentherapie bei Patienten mit Oligometastasen eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms im Vergleich zu einer Beobachtungsgruppe, bei der zunächst eine unveränderte systemische Therapie erfolgt, zu untersuchen. Die Bestrahlung kann sowohl stereotaktisch hypofraktioniert, als auch konventionell fraktioniert erfolgen.
Es sollen insgesamt 66 Patienten rekrutiert werden. Es soll gezeigt werden, dass ein Jahr nach Studieneinschluss die Rate an Patienten ohne PSA-Progression von 50 % (Arm B) auf 90 % (Arm A) ansteigt.

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

- Arm A: Lokal-ablative Bestrahlung aller PET-positiven Oligometastasen unter unveränderter Beibehaltung der ADT
- Arm B: Fortführung der PSA-gestützten Nachsorge unter Beibehaltung der ADT bis zu einem PSA-Anstieg um 2 ng/ml.

Bei einem PSA-Anstieg um 2 ng/ml über den Nadir erfolgt ein weiteres PSMA-PET-CT und es wird erneut eine lokal-ablative Bestrahlung geprüft.

Einschlusskriterien:

- Patient im guten Allgemeinzustand (WHO 0-1)
- Histologisch gesichertes Prostatakarzinom
- Z. n. definitiver Lokaltherapie, z.B. radikaler Prostatektomie oder definitiver Strahlentherapie (auch nach neo-/-adjuvanter Hormontherapie, nach postoperativer Strahlentherapie).
- PSA-Progression unter laufender (auch erweiterter) Androgendeprivation (definiert als drei konsekutiv steigende PSA Werte im Abstand von > 4 Wochen und Testosteron im Kastrationsbereich <50ng/dl oder <1,73nmol/l).
- Minimale Dauer der Androgendeprivation 6 Monate vor Studieneinschluss
- vorliegendes komplettes Staging (max. 6 Wochen alt), bevorzugt mittels PET-Hybridbildgebung mit prostataspezifischem PET-Tracer
- Bildgebender Nachweis einzelner aktiver oder progredienter Metastasen (max. 5, je nach Lage), die einer lokal ablativen Strahlentherapie zugänglich sind (eine histologische Sicherung der MET wird nicht gefordert)
- Keine parallele Teilnahme an weiteren klinischen Therapiestudien bis 4 Wochen vor und nach der Strahlentherapie
- Individuelle Falldiskussion in einem interdisziplinären Tumorboard
- Einwilligungsfähigkeit des Patienten und schriftliches Einverständnis

Ausschlusskriterien:

- Schwere Begleiterkrankung, die die weitere Lebenserwartung nach Einschätzung des Arztes auf < 5 Jahre limitiert
- PSA > 20ng/ml, Testosteron > 50 ng/dl (oder > 1,73nmol/l)
- Viszerale Metastasierung (z.B. Lunge, Leber, Hirn)
- mangelnde Compliance
- fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten
- vorangegangene Taxan-haltige Chemotherapie

Kontakt: Studienleiter: Dr. med. Tobias Hölscher
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon: 0351 458 2238, Fax: 0351 458 7308, E-Mail: str.studien@ukdd.de

RECOPS-Studie – Effekt einer zusätzlichen Braun-Fußpunkt-Anastomose nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion (PPPD)

Ziel: Operationen an der Bauchspeicheldrüse gehören zu den Hochrisikoeingriffen am Magen-Darm-Trakt. Zu den häufigsten schwerwiegenden Komplikationen gehören Postoperative Pankreasfisteln (POPF) und Magenentleerungsstörungen (delayed gastric emptying, DGE). Das Ziel dieser multizentrischen, randomisierten und doppelt-verblindeten Studie ist zu untersuchen, ob durch Veränderung der Operationstechnik die Häufigkeit von POPF und DGE bei Patientinnen und Patienten, die sich einer PPPD unterziehen, reduziert werden kann. Die klassische Rekonstruktion (Rekonstruktion der Magen-Darm-Passage durch Nahtverbindung von Bauchspeicheldrüse und Gallengängen zum Jejunum wird mit einer Erweiterung der Technik mit zusätzlicher Nahtverbindung zwischen zwei Dünndarm-Schlingen, Braun-Fußpunkt-Anastomose) verglichen. Durch die zusätzliche Darmverbindung wird die Stase von Pankreas- und Gallensaft in den Verbindungen zur Bauchspeicheldrüse (Pankreatikojejunostomie) und Gallengängen (Hepatikojejunostomie) reduziert, was zur Senkung von POPF und DGE führen kann.

Einschlusskriterien:

- gutartige oder bösartige Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, des distalen Gallengangs und des Zwölffingerdarms, die eine PPPD erfordern
- Chirurgische Rekonstruktion nach Child, definiert als Pankreatikojejunostomie, gefolgt von Hepatikojejunostomie, gefolgt von Duodenojejunostomie
- Alter ≥ 18 Jahre
- Fähigkeit, den Charakter und die individuellen Konsequenzen der Studie zu verstehen und die Einverständniserklärung zu unterschreiben

Ausschlusskriterien:

- Klassische Kausch-Whipple-Resektion
- PPPD mit des Tr. coeliacus oder der A. hepatica
- PPPD und multiviszzerale Resektionen
- Distale Pankreatektomie
- Enukleation
- Vorangegangene größerer GI-Operation in der Anamnese
- Schwangere oder stillende Frauen
- Geplante Relaparotomie bis zu 30 Tage nach der Erstoperation
- Notfall-Operation

Studienablauf: Intraoperativ erfolgt die Randomisierung in die beiden Behandlungsarme: In der Interventionsgruppe erhalten die Patientinnen und Patienten die PPPD mit Child-Rekonstruktion und Braunschauer Fußpunkt-anastomose, die Kontrollgruppe erhält die PPPD mit Child-Rekonstruktion. In beiden Gruppen werden prä- und postoperativ die Lebensqualität anhand standardisierter Fragebögen zusammen mit Daten zum Auftreten von POPF, DGE und weiteren Komplikationen erfasst. Das Follow-up endet nach 90 Tagen mit einer telefonischen Visite. Die Studie ist Patienten- und Beobachter-verblindet.

Kontakt: Studienleiter: Prof. Dr. med. Marius Distler
Studienzentrum der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon: 0351 4584098, Fax: 0351 4587273, E-Mail: studienzentrum-vtg@ukdd.de

4PC-Studie – Präferenzen bei der präoperativen Patientenaufklärung vor Pankreatektomie – Eine prospektive Umfragestudie

Ziel: Diese Studie ist konzipiert als prospektive Beobachtungsstudie an zwei Kliniken in Deutschland. Es werden Patientinnen und Patienten vor und nach einer Pankreasoperation sowie aufklärende Ärztinnen und Ärzte befragt. Ziel der Studie ist es, die für Patientinnen und Patienten und die behandelnden Ärzte subjektiv jeweils wichtigsten Punkte einer präoperativen chirurgischen Aufklärung durch Umfrage zu ermitteln und zu vergleichen. Zusätzlich werden unterschiedliche Bewertungen der Patientinnen und Patienten vor und nach der Operation untersucht. Die individuell beste Therapieentscheidung ist nur möglich, wenn die Patientin/der Patient in Bezug auf seine Bedürfnisse optimal hinsichtlich der Operations- und deren Behandlungsaussichten aufgeklärt wird.

Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- Indikation zur elektiven Pankreasresektion bei Tumoren oder Zysten des Pankreaskopfes, des distalen Gallengangs, des Duodenums oder bei chronischer Pankreatitis
- ASA I-III

Ausschlusskriterien:

- Patientin/Patient versteht aufgrund sprachlicher Barrieren nicht den Inhalt und Sinn der Studie

Studienablauf: Den Teilnehmenden wird im Anschluss an die OP-Aufklärung in der ambulanten Sprechstunde ein Umfragebogen zu sechs Themenkomplexen vorgelegt (Gründe, Notwendigkeit, Dringlichkeit und Technik der Operation; Operationsablauf; Mögliche Komplikationen; Qualität des Zentrums; Weitere medizinische Behandlungen; Lebensqualität). Postoperativ werden die Patientinnen und Patienten am Entlassungstag gebeten, diesen Umfragebogen erneut auszufüllen. Erfasst wird ebenfalls die postoperative Morbidität während des stationären Aufenthalts, kategorisiert nach der Clavien-Dindo-Klassifikation.

Kontakt: Studienleiter: Prof. Dr. med. Marius Distler
Studienzentrum der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon: 0351 4584098, Fax: 0351 4587273, E-Mail: studienzentrum-vtg@ukdd.de

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. Dr. med. Andreas Deußen

Vorstandsmitglied
deussen@stiftung-hochschulmedizin.de

Frank Ohi

Vorstandsmitglied
ohi@stiftung-hochschulmedizin.de

Hansjörg König

Geschäftsführer
koenig@stiftung-hochschulmedizin.de

Evelyn Ziehm

Referentin
ziehm@stiftung-hochschulmedizin.de

Sarah Richter

Stiftungsassistentin
richter@stiftung-hochschulmedizin.de

www.stiftung-hochschulmedizin.de

info@stiftung-hochschulmedizin.de

Telefon: 0351 458-3715 und -2757

Fax: 0351 458-4318

Spenden und Zustiftungen:

Bankverbindung:

Stiftung Hochschulmedizin Dresden

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

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)



NATIONALES CENTRUM FÜR
TUMORERKRANKUNGEN DRESDEN
UNIVERSITÄTS KREBSCENTRUM UCC

- Geschäftsführendes Direktorium:** Prof. Dr. Martin Bornhäuser, Prof. Dr. Hanno Glimm,
Prof. Dr. Mechthild Krause, Prof. Dr. Jürgen Weitz
- Meilensteine:**
- 1.7.2003: Gründung Universitäts KrebsCentrum (UCC) als „Comprehensive Cancer Center“
 - seit 2004: Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001
 - seit 2007: ausgezeichnet als Onkologisches Spitzenzentrum durch die Stiftung Deutsche Krebshilfe
 - seit 2010: Mitglied im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
 - seit 2014: Zertifizierung als Onkologisches Zentrum nach DKG und DIN EN ISO 9001
 - seit 2015: Dresden Standort des Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
- Interdisziplinäre Kernambulanz:** Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Haus 31c, Erdgeschoss
Montag bis Donnerstag, 08:00–16:30 Uhr · Freitag, 08:00–15:00 Uhr
- Anmeldung:** **0351 458-4500**
- Tumorboards:** zu allen Tumorentitäten und molekulare Tumorboards, Tele-Tumorboards mit regionalen und überregionalen Partnern
Eine stets aktuelle Übersicht über die Tumorboards am NCT/UCC finden Sie unter: www.nct-dresden.de
- Krebsinformationsdienst:** **0800 4203040**  DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT KREBSINFORMATIONSDIENST
- Kontakt:** Fetscherstraße 74 . 01307 Dresden
patientenanfrage.nct-ucc@uniklinikum-dresden.de | www.nct-dresden.de

Organzentren:



Träger des NCT/UCC Dresden:



Strukturförderung:



Veranstaltungskalender

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
MK1	14.01.2023 9:00–14:00 Uhr	ASH-Nachlese	www.ash-nachlese.de www.medizinkongresse-dresden.de
VTG	01.02.2023 18:00–20:30 Uhr	51. Klinischer Abend Funktionelle Chirurgie	Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal Kontakt: sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
VTG	02.02.2023 13:00–18:00 Uhr und 03.02.2023 8:30–14:30 Uhr	Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs Leberchirurgie	Kontakt: sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
MK1	08.02.2023 17:00–19:30 Uhr	Hämatologische Gespräche (Thema entnehmen Sie bitte der Webseite)	www.haematologische-gespraech.de www.medizinkongresse-dresden.de
URO	01.03.2023 18:30–21:30 Uhr	129. Dresdner Urologentreffen	Ort: UKD, Haus 40, Dekanats Hörsaal Kontakt: fortbildung.urologie@ukdd.de Telefon: 0351 458-7465
VTG	22.03.2023 18:00–20:30 Uhr	52. Klinischer Abend Gefäße	Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal Kontakt: sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
	24.03.2023	Benefizkonzert des Sonnenstrahl e.V. zu Gunsten krebskranker Kinder	Ort: Dresdner Kreuzkirche Kontakt: info@sonnenstrahl-ev.org
DER	April (Termin wird noch festgelegt)	Qualitätszirkel Dresdner Dermatologen Thema: „Hautkrebs-Prävention und aktuellen Systemtherapien“	Kontakt: andrea.schumacher@ukdd.de Telefon: 0351 458-2497
MK1	19.04.2023 17:00–19:30 Uhr	Hämatologische Gespräche (Thema entnehmen Sie bitte der Webseite)	www.haematologische-gespraech.de www.medizinkongresse-dresden.de
VTG	20.04.2023 13:00–18:00 Uhr und 21.04.2023 8:30–14:30 Uhr	Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs Exzellenzkurs Pankreaschirurgie	Kontakt: sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
	22.04.2023 8:30–16:30 Uhr	12. Sächsischer Krebskongress und Patiententag	Ort: Technische Universität Chemnitz www.skk2023.de
URO	26.04.2023 18:30–21:30 Uhr	130. Dresdner Urologentreffen	Ort: UKD, Haus 40, Dekanats Hörsaal Kontakt: fortbildung.urologie@ukdd.de Telefon: 0351 458-7465
NCT/UCC	02.05.2023 19:00 Uhr	NCT/UCC Benefizkonzert Takte gegen Krebs	Kontakt: events@nct-dresden.de Telefon: 0351 458-5572 www.nct-dresden.de

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
VTG	11.05.2023 13:00 – 18:00 Uhr und 12.05.2023 8:30 – 14:30 Uhr	Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs Einsteigerkurs chirurgische Onkologie	Kontakt: sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
MK1	12.05.2023 15:00 – 19:00 Uhr und 13.05.2023 9:00 – 13:00 Uhr	Dresdner Hämatologie Dialog	Ort: Tagungszentrum der Sächsischen Wirtschaft Radebeul Am Alten Güterboden 3, 01445 Radebeul www.dresdner-haematologie-dialog.de www.medizinkongresse-dresden.de
VTG	24.05.2023 18:00 – 20:30 Uhr	53. Klinischer Abend Adipositas- und Metabolische Chirurgie	Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal Kontakt: sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
NCT/UCC	10.06.2023	NCT/UCC Patiententag	Ort: UKD, MTZ, H91 Kontakt: events@nct-dresden.de Telefon: 0351 458-4408
MK1	14.06.2023 16:30 – 21:00 Uhr	ASCO-Nachlese	www.asco-nachlese.de www.medizinkongresse-dresden.de
URO	14.06.2023 18:30 – 21:30 Uhr	131. Dresdner Urologentreffen	Ort: UKD, Haus 40, Dekanatshörsaal Kontakt: fortbildung.urologie@ukdd.de Telefon 0351 458-7465
VTG	15.06.2023 13:00 – 18:00 Uhr und 16.06.2023 8:30 – 14:30 Uhr	Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs TME mit Prof. Heald	Kontakt: sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
DER	01.07.2023 8:00 – 14:00 Uhr	Dresdner Dermatologisches Gespräch 2023	Ort: UKD, MTZ, H91 Kontakt: andrea.schumacher@ukdd.de Telefon: 0351 458-2497
DER	26.08.2023	Best of Chicago Aktuelles zu Hauttumoren	Kontakt: andrea.schumacher@ukdd.de Telefon: 0351 458-2497
STR	wöchentlich freitags 14:00 Uhr	Wöchentliches Fortbildungsprogramm der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie	Kontakt: Telefon: 0351 458-2911 anmeldg-str@ukdd.de

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

Impressum

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

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

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

Ausgabe: Dezember 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.infonetz-krebs.de

INFONETZ KREBS

WISSEN SCHAFFT MUT

Ihre persönliche
Beratung

Mo bis Fr 8 – 17 Uhr



0800
80708877

kostenfrei



Deutsche Krebshilfe
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

DKG 
KREBSGESELLSCHAFT

Traumjob. Traumteam. Angekommen im Labor.

Zara Schnell arbeitet als Medizinisch-technische Laboratoriumsassistentin (MTLA) am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden.

„ALLE IM TEAM KOMMEN
SEHR GUT MITEINANDER
ZURECHT.“

Medizinisch- technische Laborassistentenz

Möchten Sie Zara Schnell und ihre Kolleginnen und Kollegen bei der Arbeit im Labor unterstützen und Teil unseres professionellen Teams werden? Dann bewerben Sie sich direkt auf eine ausgeschriebene Stelle unter

www.ukdd.de/jobs/assistentenz

Warum haben Sie sich für den Beruf der MTLA entschieden?

Ich wollte gerne etwas im medizinischen Bereich machen, aber nicht in die Pflege gehen. Eine Freundin erzählte mir von dem Beruf und dass der gut zu mir passen würde. Und sie hatte recht. In der Ausbildung habe ich gemerkt, dass der Beruf viele Tätigkeiten bietet, die man noch selbst mit der Hand ausführt. Dadurch habe ich viele Grundlagen schnell verinnerlicht.

Sie arbeiten am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IKL) am UKD. Warum haben Sie sich dafür entschieden?

Ich habe alle meine Praktika am Uniklinikum absolviert und kannte somit die internen Prozesse und Strukturen sowie das Team bereits gut. Mir hat es sehr gefallen, wie ich als Schülerin aufgenommen wurde. Am IKL habe ich mich am meisten gefordert und gefördert gefühlt.

Was gefällt Ihnen an Ihrem Team am besten?

Alle im Team kommen sehr gut miteinander zurecht. Ich fühle ich mich gut integriert und meine Kolleginnen und Kollegen unterstützen mich, wenn ich Fragen habe. Was mir noch gefällt: Wir begegnen uns auf Augenhöhe, besprechen zum Beispiel Aufgaben und seltene Befunde und analysieren diese gemeinsam.

Was macht die Arbeit im IKL interessant für Sie?

Wir arbeiten zwar mit moderner Technik und Geräten, dennoch wird vieles noch manuell erledigt, zum Beispiel überprüfen wir Werte der Maschine. Wir müssen einschätzen, wie plausibel die Ergebnisse sind. Das Uniklinikum bietet als Maximalversorger immer wieder besondere, seltene Fälle, für die wir Werte ermitteln und analysieren. Dies macht meine Arbeit so spannend.

Ausbildung als MTLA

In Kooperation mit der Medizinischen Berufsfachschule am Städtischen Klinikum Dresden bieten wir eine attraktive Ausbildung an, ab 2023 neu als Medizinische Technologinnen und Technologen für Laboratoriumsanalytik. Während der praktischen Ausbildung rotieren unsere Auszubildenden in verschiedenen Klinikbereichen und Instituten, um die vielfältigen Untersuchungs- und Analyseverfahren kennenzulernen und durchzuführen. Damit sind sie Schnittstelle zwischen Mensch und Technik und unterstützen Ärztinnen und Ärzte in unseren modernen Laboren bei der Befunderstellung.

Nächster Ausbildungsstart im September 2023!

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

Werden Sie Teil unseres Erfolgs!

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.

