

KREBS IM FOCUS

Die Wissenschaftszeitschrift des NCT/UCC Dresden

Ausgabe 10 | Dezember 2019

Erste Außenstelle des Deutschen Krebsforschungszentrums DKFZ in Dresden

- 07 | Referenzzentrum für Strahlentherapie bei Gliomen im Kindes- und Jugendalter am UKD
- 09 | Ein Jahr Medizininformatik-Initiative in Dresden
- 12 | Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumoren
- 28 | Roboterassistierte Chirurgie beim Magenkarzinom
- 42 | Forschungshighlights am NCT/UCC
- 46 | „Im Kopf fängt die Heilung an.“
Gespräch mit Jürgen Preiss-Daimler



www.krebshilfe.de

MIT ALLER KRAFT GEGEN DEN KREBS

SPENDENKONTO IBAN: DE65 3705 0299 0000 9191 91

„Jeder neue Tag ist
bunt und wunderschön.“
Melanie, mit 32 an Krebs erkrankt



Deutsche Krebshilfe
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.



Inhalt

- 05 | Editorial
HD. Saeger
- 06 | Erste Außenstelle des Deutschen
Krebsforschungszentrums in Dresden
S. Kohlstädt
- 07 | Referenzzentrum für Strahlentherapie:
höchste Standards in der Behandlung von
Gliomen bei Kindern und Jugendlichen
M. Krause
- 09 | Ein Jahr Medizininformatik-Initiative
in Dresden
M. Sedlmayr
- 12 | Diagnostik und Therapie
neuroendokriner Tumore
C.G. Ziegler, S. Nölting, G. Eisenhofer, S.R. Bornstein
- 17 | Anwendung kommerzieller CAR-T-
Zellprodukte am Universitätsklinikum
Dresden (UKD)
M. von Bonin
- 22 | Checkpoint-Inhibitor-Patient in der Notauf-
nahme: Intensiv- oder Palliativstation?
Differenzialdiagnosen unter Therapie mit
Immunchekpoint-Inhibitoren
S. Meisterfeld, S. von Bonin, U. Schuler, F. Meier
- 26 | Sachsenweit einmaliges molekularpatho-
logisches Verfahren zur Tumordiagnostik
A. Kraft
- 28 | Roboterassistierte Chirurgie
beim Magenkarzinom
F. von Bechtolsheim, J. Weitz, M. Distler
- 33 | Stellenwert der photodynamischen Therapie
bei fokalem Prostatakarzinom
A. Borkowetz, C. Thomas
- 37 | Was Krebspatienten wissen wollen – und
von wem
S. Weg-Remers, B. Hiller
- 39 | NCT/UCC-Benefizlauf: 470 Läufer setzen
Zeichen gegen Krebs
A. Kraft
- 42 | Forschungshighlights am NCT/UCC
F. Buchholz
- 46 | Der andere Focus
„Im Kopf fängt die Heilung an.“
Gespräch mit Jürgen Preiss-Daimler
B. Hornemann, HD. Saeger
- 50 | Vorge stellt
Prof. Dr. med. Julia Christina Hauer
Prof. Dr. med. Christian Thomas
- 53 | Offene klinische Studien
- 58 | Stiftung Hochschulmedizin Dresden
- 59 | Auf einen Blick:
Nationales Zentrum für Krebserkrankungen
NCT/UCC
- 60 | Veranstaltungskalender
- 62 | Impressum

Titelbild:

Entwurf der Wandtapete, NCT Cafeteria

Foto: wörner traxler richter planungsgesellschaft mbh

Fragen zu **KREBS**?

Wir vom **KID** sind für Sie da.



Persönlich – jeden Tag!

Telefon 0800 420 30 40 (kostenfrei)
krebsinformationsdienst@dkfz.de

Krebsinformationsdienst
KID-0800 420 30 40
Krebs- und jetzt?
Behandlung?
Wie damit leben?

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

dkfz. DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
KREBSINFORMATIONSDIENST
0800 420 30 40

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege,

im 6. Erscheinungsjahr haben wir der 10. Ausgabe von Krebs im Focus ein neues Layout gegeben. Sie werden das Wissenschaftsjournal des Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen NCT/UCC dennoch wiedererkennen. Die Inhalte sind in der Ihnen bekannten Form weiterhin durch Berichte aus Forschung, Krankenversorgung, Nachrichten aus dem NCT/UCC und Rubriken zusammengestellt.

Es gibt wieder erfreuliche Neuigkeiten. In diesem Jahr wurde Dresden erste Außenstelle des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg (DKFZ) – nach der Etablierung des Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen eine weitere Stärkung der Krebsforschung an der Hochschulmedizin Dresden. Dafür spricht auch das seit Beginn 2019 bestehende Referenzzentrum für die Strahlentherapie von Gliomen bei Kindern und Jugendlichen an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Dresden

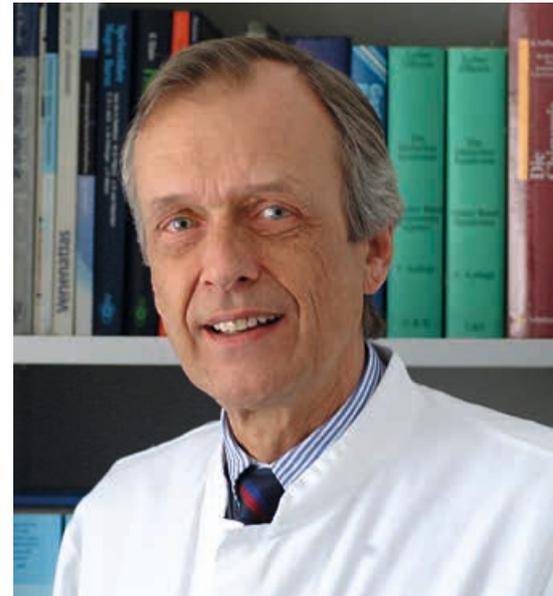
Die Digitalisierung wird auch in der Krebsmedizin eine zunehmend bedeutende Rolle einnehmen. Darüber und zu aktuellen Forschungsergebnissen, Diagnostik- und Therapieverfahren werden Sie in dieser Ausgabe informiert. Unter anderem geht es diesmal um neuroendokrine Tumoren, Immuncheckpoint-Inhibitoren, die Anwendung von CAR-T-Zellprodukten, die roboterassistierte Chirurgie beim Magenkarzinom und die massenspektrometrische, molekulare Pathohistologie. Wie in jedem Heft werden daneben die jüngsten Forschungshighlights am NCT/UCC vorgestellt

In der Rubrik „Der andere Focus“ stellen wir den Unternehmer Jürgen Preiss-Daimler vor, der selbst Krebspatient und großzügiger Förderer der Hochschulmedizin Dresden ist: in Forschung, Krankenversorgung und Lehre. Er macht Patienten Mut, mit ihrer Krankheit umzugehen.

Der Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg berichtet über das Spektrum von nahezu 35.000 Anfragen von Patienten und Angehörigen aus dem Jahr 2018. Zu den erfolgreichen Benefizveranstaltungen gehörte auch in diesem Jahr „Rudern gegen Krebs“ bei schönstem Herbstwetter auf der Elbe. Hinzu kam der erste NCT/UCC-Benefizlauf im Waldpark Dresden-Blasewitz. Nicht zuletzt soll die Liste der „offenen klinischen Studien“ informieren, aber auch zur Studienteilnahme anregen.

Wir danken allen Autoren für ihre Beiträge und hoffen wie immer auf Ihr Interesse. Ihnen wünschen wir einen guten Start ins neue Jahr.

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

Erste Außenstelle des Deutschen Krebsforschungszentrums in Dresden

Sibylle Kohlstädt



[Abb. 1] Ministerpräsident Michael Kretschmer (M.), Prof. Michael Baumann (Vorstandsvorsitzender des DKFZ, r.), Prof. Josef Puchta (ehemaliger Kaufmännischer Vorstand DKFZ, l.)

© Uniklinikum Dresden / Ulrich Lippke

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) plant mit Unterstützung des Freistaates Sachsen, die Krebsforschung am Standort Dresden erheblich zu verstärken. In der deutschlandweit ersten DKFZ-Außenstelle werden Wissenschaftler an Zukunftstechnologien arbeiten, die mittels smarten Sensoren und künstlicher Intelligenz die Krebsprävention, Früherkennung, Therapiesteuerung und Nachbetreuung verbessern. „Weltweit besteht für solche Zukunftstechnologien ein enormer Forschungsbedarf und mittelfristig ein riesiges Potenzial für die Anwendung“, führte Prof. Michael Baumann im Rahmen einer Feierstunde aus.

Zunächst werden eine Professur und zwei unabhängige Nachwuchsforscherguppen in den Bereichen „Smart Sensors“ und künstliche Intelligenz

etabliert. Gleichzeitig soll in Partnerschaft mit dem gerade entstehenden Nationalen Krebspräventionszentrum, das von DKFZ und Deutscher Krebshilfe getragen wird, eine Präventionsambulanz eingerichtet werden. Die neu entwickelten smarten Technologien sollen durch Präventionsforscher direkt vor Ort in ihrer Anwendung geprüft werden. Auch eine Beratung der Bürger, die ihr persönliches Krebsrisiko effektiv senken möchten, ist geplant. Das Dresdener Pilotprojekt soll beispielhaft zeigen, wie das Thema Krebsprävention auch in anderen onkologischen Spitzenzentren Platz finden kann.

„Mit der Etablierung der ersten DKFZ-Außenstelle in Deutschland kommt Dresden erneut seiner Vorreiterrolle in der Entwicklung innovativer und schlagkräftiger Strukturen nach und trägt dafür

Sorge, gleichzeitig die Krebsforschung am Standort als auch die mikroelektronische und KI-Forschung und Entwicklung in Sachsen weiter zu stärken“, unterstrich Michael Kretschmer die Bedeutung der neuen Außenstelle für den Freistaat Sachsen, für die auf dem Onkologischen Campus der Hochschulmedizin der TU Dresden ein eigenes Gebäude errichtet wird. ■

ANSPRECHPARTNER

Dr. Sibylle Kohlstädt
Pressesprecherin
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
s.kohlstaedt@dkfz.de

Referenzzentrum für Strahlentherapie: höchste Standards in der Behandlung von Gliomen bei Kindern und Jugendlichen

Mechthild Krause

Zum Jahresbeginn hat die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden deutschlandweit die fachliche Beratung bei der strahlentherapeutischen Versorgung von Kindern und Jugendlichen übernommen, die an einem hochgradigen Gliom erkrankt sind.

Wie lassen sich Gliome im Kindes- und Jugendalter am besten strahlentherapeutisch behandeln? Für diesen besonders aggressiven Hirntumor gibt das Dresdner Expertenteam Empfehlungen über die Art und den Ablauf der Strahlentherapie, die sich in der Regel an eine Operation anschließt. Mit der Arbeit als Referenzzentrum wird trotz der zunehmenden Individualisierung der Therapie für einheitliche Standards in der strahlentherapeutischen Versorgung der Patienten gesorgt. In bestimmten Fällen

ist die Protonentherapie auch bei der Behandlung des Glioms erste Wahl. Um dies zu entscheiden, benötigt man Erfahrungen, über die das Dresdner Team verfügt.

Die Vergabe des Referenzzentrums ans Klinikum beruht auf einer Entscheidung des Behandlungsnetzwerks für Kinder mit Hirntumoren (HIT), das von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Deutschen Kinderkrebsstiftung (www.kinderkrebsstiftung.de/forschung/behandlungsnetzwerk-hit.html) getragen wird. Deutschlandweit gibt es ein Konsortium aus vier strahlentherapeutischen Referenzzentren für kindliche Hirntumoren in Essen, Heidelberg, Hamburg und Dresden. In Dresden konzentrieren sich die Experten auf hochgradige (bösartige) Gliome. Die spezialisierten Ärzte des Konsortiums sind sehr eng

vernetzt und die Referenzzentren sorgen für eine flächendeckend gleichbleibend hohe medizinische Qualität in unterschiedlichen Bereichen der Diagnostik und Therapie. Die Finanzierung der Arbeit der Referenzzentren übernimmt die Stiftung.

Tumoren des Gehirns und des Rückenmarks sind nach Blutkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. Behandelt werden sie zumeist durch eine Kombination aus Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie. In der Regel entfernen Neurochirurgen den Tumor zunächst so umfassend wie möglich. Das dabei entnommene Gewebe wird sofort von einem spezialisierten Pathologen untersucht. Dabei lässt sich dann eine sichere Diagnose stellen, um welche Krebsart und welche besondere Form es sich handelt. Das Ergebnis ist Grundlage für die weiteren Therapien. Insbesondere beim aggressiv wachsenden hochgradigen Gliom sollte die Folgetherapie so schnell wie möglich beginnen. Deshalb wird am Dresdner Referenzzentrum innerhalb eines Tages, maximal jedoch nach zwei Tagen eine entsprechende Empfehlung zur Art der Strahlentherapie, deren Intensität und des zu bestrahlenden Bereichs erarbeitet. Die Klinik für Strahlentherapie wird die beratende Tätigkeit auch wissenschaftlich begleiten, um die



[Abb. 1] Prof. Dr. Mechthild Krause (links) und Dr. Kristin Gurtner gehören zu dem Team, das im Rahmen des Referenzzentrums deutschlandweit die fachliche Beratung bei der strahlentherapeutischen Versorgung von Kindern und Jugendlichen übernommen hat.

© Universitätsklinikum Dresden / Marc Eisele

Behandlung von Hirntumoren weiter zu verbessern. Dabei profitieren Patienten wie Forscher von den exzellenten Bedingungen für die translationale Forschung unter dem Dach des Nationalen Centriums für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC).

Aufgabe der Referenzzentren ist es, alle deutschen Kliniken zu beraten. Wöchentlich werden ein bis drei Patienten aus ganz Deutschland vor-

gestellt. Neben Empfehlungen über die Art und den Ablauf der Strahlentherapie verfolgt das Referenzzentrum die Aufgabe, patientennah offene Fragen zur Bestrahlung von Gliomen bei Kindern und Jugendlichen zu erforschen sowie Begleitstudien und Analysen zu initiieren. Ebenfalls im Fokus des Zentrums steht das Thema der klinikübergreifenden Qualitätssicherung sowie die Netzwerkarbeit auf nationaler und internationaler Ebene. ■

ANSPRECHPARTNER

Prof. Dr. med. Mechthild Krause
Direktorin der Klinik und Poliklinik
für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Telefon 0351 458-5292
mechthild.krause@ukdd.de



Diagnose „Krebs“ – und alles ist anders.

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

- Psychoonkologische Gesprächsgruppen & Einzeltherapien
- Ausdruckszentrierte Ergotherapie
- Ernährungsberatung & Kochgruppe
- Physio-, Musik- & Körpertherapie

VAMED Rehaklinik Schwedenstein | Fachklinik für Psychosomatische Medizin
Obersteinaer Weg | 01896 Pulsnitz | T +49 35955 47-0 | info.schwedenstein@vamed-gesundheit.de | www.vamed-gesundheit.de/schwedenstein

Ein Jahr Medizininformatik-Initiative in Dresden

Martin Sedlmayr

Institut für Medizinische Informatik und Biometrie und Zentrum für Medizinische Informatik,
Medizinische Fakultät der TU Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Die Digitalisierung im Gesundheitswesen ermöglicht es, in Verbindung mit neuen diagnostischen Methoden und Sensorik, Daten in beträchtlichem Ausmaß zu generieren. Dabei bietet die sekundäre Verwendung medizinischer Daten große Chancen, sowohl für die klinische und translationale Forschung als auch für andere Bereiche wie Qualitätssicherung und Health Technology Assessment (1). Insbesondere die Analyse genetischer Daten in der Tumorforschung und maschinelle Lernverfahren („künstliche Intelligenz“) gewinnen im Kontext personalisierter Medizin zunehmend an Bedeutung (2).

Die Nutzung dieser Daten ist jedoch häufig nur sehr schwer möglich, da diese meist in getrennten Systemen vorliegen, unterschiedliche Formate und Terminologien nutzen und es keine etablierten Zugriffsstrukturen gibt, insbesondere bei multizentrischen Szenarien in der vernetzten Forschung.

Dies möchte die Medizininformatik-Initiative (MI-I) ändern¹. Im Rahmen eines mit 160 Mio. Euro geförderten Programms des Bundesministeriums für Bildung und Forschung sollen die Voraussetzungen dafür geschaffen werden, Forschungs- und Versorgungsdaten zukünftig standortübergreifend zu verknüpfen (3).

Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Etablierung von Datenintegrationszentren (DIZ) an den Universitätskliniken, in denen sämtliche Datenspuren aller Patienten konzentriert werden. Im DIZ werden zunächst die Daten aus den klinischen Routinesystemen in eine gemeinsame Datenbank („Data Warehouse“)

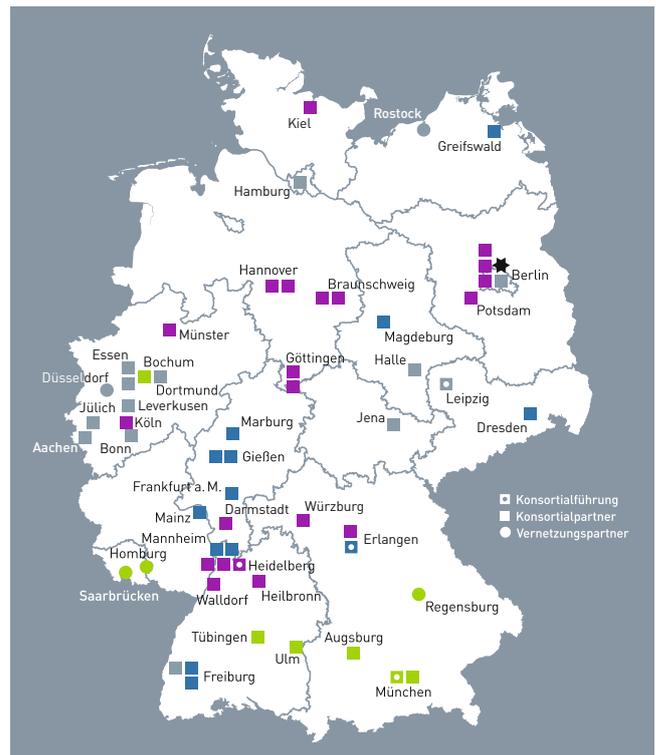
DIFUTURE
HiGHmed
MIRACUM
SMITH
Koordinationsstelle

[Abb. 1] Konsortien und Standorte der Medizininformatikinitiative
© <https://www.medizin-informatik-initiative.de/de/konsortien>

überführt und auf national abgestimmte Terminologien und Formate transformiert. Medizinisch relevante Use Cases, beispielsweise im Bereich der Onkologie, Infektiologie oder Patientenrekrutierung, sollen exemplarisch den Mehrwert der DIZe belegen. Darüber hinaus werden Aus- und Weiterbildungsmaßnahmen etabliert, um den Nutzern und Entwicklern die notwendigen Kompetenzen für die neuen Möglichkeiten der Datennutzung zu vermitteln.

Aktuell werden vier Konsortien gefördert, die fast alle Universitätskliniken Deutschlands umfassen (Abb. 1). Auch wenn sich die Konsortien in den verwendeten Technologien und Use Cases unterscheiden, werden wichtige Bausteine

Geförderte Konsortien und Standorte während der Aufbau- und Vernetzungsphase



der Initiative, wie die Patienteneinwilligung („Broad Consent“), die Data-Sharing-Prozesse zur Beantragung und Nutzung der Daten oder die Datenformate bzw. Schnittstellen auf nationaler Ebene bearbeitet und konsentiert.

Dresden ist seit dem 01.09.2018 eines von zehn Mitgliedern im Konsortium MIRACUM – Medical Informatics for Research and Care in University Medicine.

Das Dresdner DIZ ist Teil des Zentrums für Medizinische Informatik (ZMI), einer gemeinsamen Einrichtung der Fakultät und des Universitätsklinikums. Das DIZ arbeitet eng mit der Data Trial and Management Unit (DTMU) des NCT zusammen, um klinische Daten

der Forschung zur Verfügung zu stellen. Darüber hinaus wurde die unabhängige Treuhandstelle am Bereich Medizin der TU Dresden etabliert, welche einen sorgsam und sicheren Umgang mit personenidentifizierenden Informationen gewährleistet.

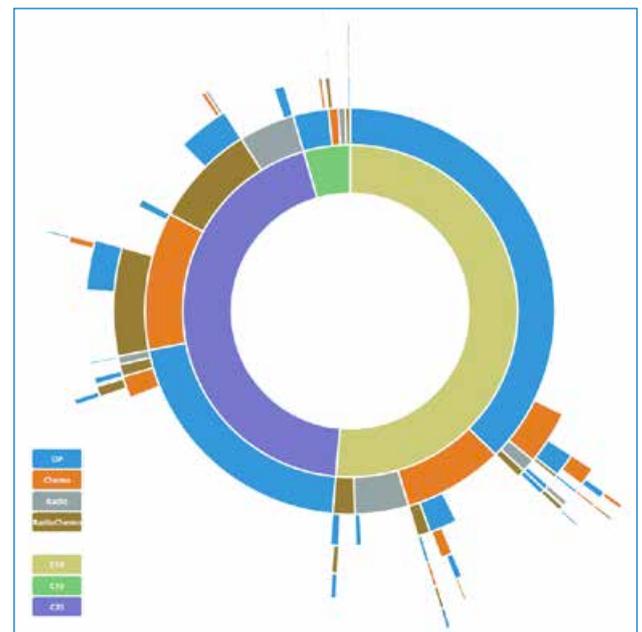
Die Use Cases in MIRACUM sind (1) die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung für klinische Studien, (2) die Stratifizierung von Subgruppen für die Entwicklung von Prädiktionsmodellen bei Asthma/COPD und Hirntumoren sowie (3) die Unterstützung molekularer Tumorboards.

Dresden hat sich vor allem dem Use Case 1 in MIRACUM verpflichtet. Denn viele klinische Studien scheitern daran, dass nicht rechtzeitig und nicht genügend Teilnehmer eingeschlossen werden können. Frühere Projekte haben gezeigt, dass die Rekrutierung durch IT unterstützt werden kann (4). In Dresden wird hierzu das am NCT/UCC entwickelte Studienregister weiterentwickelt und allgemein für die Hochschulmedizin Dresden etabliert. In diesem Register werden die Ein- und Ausschlusskriterien maschinell lesbar so hinterlegt, dass ein automatisches Screening in den Patientendaten erfolgt und Studienverantwortliche über mögliche Kandidaten für den Studieneinschluss benachrichtigt werden. In 2020 werden die ersten Studien auf der neuen Plattform prototypisch aufgesetzt.

Zudem ist Dresden in MIRACUM das Competence Center für OHDSI². Das Observational Health Data Sciences and Informatics Programm (OHDSI) ist eine internationale Community, die es sich

[Abb. 2] Behandlungsabfolge bei kolorektalem Karzinom in Abhängigkeit der Lokalisation bei 16.701 Patienten aus elf Universitätskliniken (7).

Innerer Ring = ICD-Code:
C18 = Tumore im Kolon,
C19 = Tumore im Rektosigmoid (Übergang),
C20 = Tumore im Rektum.
Äußere Ringe = Therapieverfahren.



zum Ziel gemacht hat, Evidenz auf Basis eines Netzwerks von Datenbanken zu generieren (5). Durch ein festes Datenformat und vorgeschriebene Terminologien können Forschungsabfragen sehr leicht zwischen Standorten ausgetauscht und gemeinsam bearbeitet werden. Somit sind multizentrische, retrospektive Auswertungen großer Kohorten von über 100 Millionen Patienten innerhalb weniger Tage möglich (6). Die Betrachtung des Behandlungspfades bei kolorektalem Karzinom über elf Häuser der Maximalversorgung in MIRACUM belegt die prinzipielle Machbarkeit in Deutschland (7). In Abbildung 2 erkennt man, wie sich die typischen Behandlungsabläufe (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung, Kombinationstherapie) in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors (ausgedrückt durch den ICD-Code im inneren Ring) unterscheiden: Tumore im Kolon (C18) sind häufig nach einer OP schon

entfernt, während rektale Tumore (C20) häufiger durch Bestrahlung oder Chemotherapie behandelt werden.

Auch wenn die momentane Förderphase (2018–2021) auf die medizinische Forschung an Universitätskliniken zielt, so sollen in der nächsten Phase ab 2022 auch nichtuniversitäre Gesundheitsdienstleister wie Kliniken/MVZ und Krankenkassen in das Netzwerk eingebunden werden. Zusätzlich werden die DIZe die Basis für weitere Aktivitäten, wie der Nationalen Forschungsdateninfrastruktur oder den digitalen FortschrittsHubs Gesundheit³, bilden. Dresden ist hierfür mit seinem DIZ und den starken Partnern in der Hochschulmedizin sehr gut aufgestellt. ■

LITERATUR

1. Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform.* 2017;26:38-52.
2. Luo J, Wu M, Gopukumar D, Zhao Y. Big Data Application in Biomedical Research and Health Care: A Literature Review. *Biomed Inform Insights.* 2016;8:1-10.
3. German Medical Informatics Initiative: Unlocking Data for Research and Health Care. [editorial]. *Methods Inf Med* 2018;57(S 01):e46.
4. Köpcke F, Kraus S, Scholler A, Nau C, Schüttler J, Prokosch HU, Ganslandt T. Secondary use of routinely collected patient data in a clinical trial: an evaluation of the effects on patient recruitment and data acquisition. *Int J Med Inform.* 2013;82:185-192.
5. Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, Reich CG, Huser V, Schuemie MJ, Suchard MA, Park RW, Wong IC, Rijnbeek PR, van der Lei J, Pratt N, Norén GN, Li YC, Stang PE, Madigan D, Ryan PB. Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI): Opportunities for Observational Researchers. *Stud Health Technol Inform.* 2015;216:574-578.
6. Hripcsak G, Ryan PB, Duke JD, Shah NH, Park RW, Huser V, Suchard MA, Schuemie MJ, DeFalco FJ, Perotte A, Banda JM, Reich CG, Schilling LM, Matheny ME, Meeker D, Pratt N, Madigan D. Characterizing treatment pathways at scale using the OHDSI network. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113:7329-7336.
7. Maier C, Lang L, Storf H, Vormstein P, Bieber R, Bernarding J, Herrmann T, Haverkamp C, Horki P, Laufer J, Berger F, Höning G, Fritsch HW, Schüttler J, Ganslandt T, Prokosch HU, Sedlmayr M. Towards Implementation of OMOP in a German University Hospital Consortium. *Appl Clin Inform.* 2018;9:54-61.

WEITERFÜHRENDE INFORMATIONEN

- 1 <https://www.medizininformatik-initiative.de>
- 2 <https://www.ohdsi.org>
- 3 https://www.bildung-forschung.digital/files/BMBF_Digitalstrategie.pdf

ANSPRECHPARTNER

Prof. Dr. Martin Sedlmayr
Institut für Medizinische Informatik und
Biometrie und Zentrum für Medizinische
Informatik, Medizinische Fakultät der
TU Dresden
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
martin.sedlmayr@ukdd.de

Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumore

Christian G. Ziegler^{1*}, Svenja Nölting^{2*}, Graeme Eisenhofer^{1,3}, Stefan R. Bornstein¹

¹Department of Medicine III, University Hospital Carl Gustav Carus Dresden, Germany

²Department of Internal Medicine IV, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

³Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Hospital Carl Gustav Carus at Technische Universität Dresden, Germany,

*Geteilte Autorenschaft.

Dieser Artikel fokussiert auf entartete Tumoren, welche vom Neuroektoderm abgeleitet sind, und handelt im Besonderen vom Neuroblastom (NB), dem Phäochromozytom (PCC) und Paragangliom (PGL), zusammen PPGL, sowie neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET). Schwerpunkt sind neben der klinisch-genetischen Präsentation auch differenzial-diagnostische Befunde sowie aktuelle Therapieoption für diese – bei ungenügender oder zu später Diagnose und Behandlung – oft tödlich verlaufenden Krebserkrankungen. Neben den eher seltenen nervenähnlichen NBs sowie PPGLs sind 75 Prozent aller neuroendokrinen Tumoren im Magen-Darm-Trakt und der Bauchspeicheldrüse lokalisiert.

1) Neuroblastom (NB)

Das **NB** ist mit sieben bis zehn Prozent aller Krebserkrankungen im Kindesalter die dritthäufigste bösartige Neubildung bei Kindern. Als eine heterogene Erkrankung entsteht sie in der frühen Kindheit durch entartete Zellen der Neuralleiste,

welche in ihrem Differenzierungsgrad auf dem Neuroblasten-Stadium arretiert sind. Auf diesem Differenzierungslevel können die Zellen dann spontan untergehen oder aber zu einem klinisch aggressiven Tumor heranwachsen [1]. Die Fehlentwicklung dieser noch nicht ausgereiften (embryonalen) Nervenzellen beginnt möglicherweise bereits vor der Geburt und kann eine Folge von Chromosomen-Veränderungen und/oder Genmutationen sein. Histologisch betrachtet sind NBs primitivere Tumore als das PCC und zeigen auch nicht den typischen chromaffinen Zellphänotyp. Diese Tumoren besitzen auch nur eine begrenzte Katecholamin-Speicherkapazität, sodass es bei den jungen Patienten selten zu schweren Bluthochdruck-Anfällen kommt, was eher typisch für PPGL ist [2]. Grundsätzlich lässt sich das NB in drei Typen einteilen. Typ 1 sind Tumore, die sich in Ganglioneuroblastome und Ganglioneurome differenzieren, während der Typ 2 entartete Zellen umfasst, die spontan mit der Zeit wieder untergehen. Typ-3-NB-Zellen hingegen nehmen in Größe zu und streuen an

verschiedene entfernte Orte. Die spontane Tumor-Rückbildung wird vor allem bei NBs beobachtet, die im Säuglingsalter auftreten und dem Tumorstadium 4S zugeordnet werden [3]. Die weitaus meisten NBs sind sporadischer Natur, gekennzeichnet durch eine Amplifikation von MYCN auf zehn oder mehr Kopien, während ATRX Mutationen die häufigsten Läsionen bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen sind. Die familiären Neuroblastome machen weniger als zwei Prozent aus, wobei die Patienten auch eher jünger sind, als bei spontanen Tumormanifestationen. Zu den Suszeptibilitätsgenen des vererbaren NBs zählt das paired-like homeobox 2b (PHOX2B) und die anaplastic lymphoma kinase (ALK) sowie eine erhöhte Telomerase-Aktivierung [4]. Zu den wichtigsten Biomarkern gehört die Neuron-specific enolase (NSE), Chromogranin A sowie Neuropeptid Y. Als Bildgebung und für die Therapieabschätzung zeigt besonders Meta-iodonbenzylguanidine (MIBG)-Szintigraphie eine besonders gute Auflösung, welche durch anatomische Bildgebung mit Computertomographie

Prognostische Kategorie	Niedriges Risiko		Mittleres Risiko	Hohes Risiko		
	nein	nein		ja	ja	ja / nein
MYCN Amplifikation	nein	nein	nein	ja	ja	ja / nein
Grad bei Diagnose	4S (l.b.)	lokal begrenzt	4, l.b.	1 l.b.	4	4
Alter bei Diagnose	< 12 Mo	< 21 Ja	< 18 Mo	< 21Ja	<18 Mo	>18 Mo
5-Jahre-Überlebensrate (%)	>95		~89	~53	~29	~31
Behandlung	unterstützende Op +/- Behandlung Chemotherapie		OP/ moderate bis intensive Chemotherapie	hoch dosierte Chemotherapie, operatives „Debulking“, Radiotherapie, experimentelle, personalisierte Therapien		

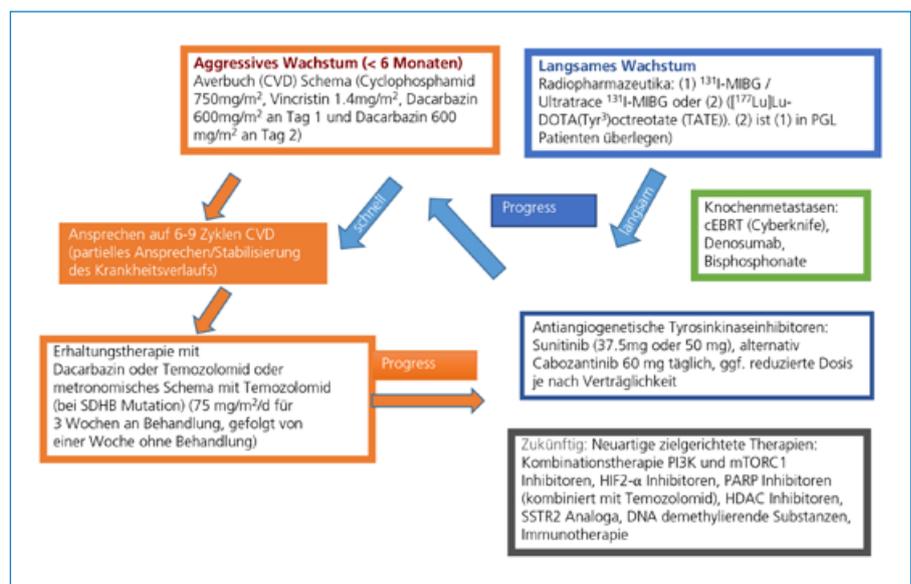
[Tab. 1] Risikostratifizierung und Behandlung von Patienten mit Neuroblastom.

OP: Operation, l.b.: lokal begrenzt, Mo: Monate, Ja: Jahre.

(CT) sowie Magnetresonanz-Bildgebung (MRT) unterstützt wird [5]. Patienten der Hochrisikogruppe erhalten nach der Operation oder Biopsie sechs oder acht Blöcke einer intensiven Chemotherapie (Dauer: fünf bis sieben Monate), meist gefolgt von einer Behandlung mit radioaktiv markiertem Methyljodbenzylguanidin (MIBG) und 13-cis-Retinsäure (Tabelle 1). Bei manchen Patienten kann ein zweiter chirurgischer Eingriff oder eine autologe Stammzelltransplantation nötig werden. Des Weiteren sind zielgerichtete Strategien, eingreifend in die MYCN-Signalkaskade, denkbar, auch personalisierte Medizin und T-Zell-rezeptor- sowie antikörperbasierende immuntherapeutische Ansätze versprechen neue Hoffnung [6] [4].

2) Phäochromozytom (PCC) und Paragangliom (PGL), zusammen PPGLs

PPGLs sind sehr heterogene meist Katecholaminproduzierende Chromaffinzell-Tumore die entweder von dem Nebennierenmark (85 %, PCC) oder extraadrenal (15 %, PGL) von sympathischem oder parasympathischen Ganglien des vegetativen Nervensystems abstammen. Falls zu spät oder gar nicht diagnostiziert, kann es zu ernsthaften, vornehmlich kardiovaskulären Komplikationen bis hin zum plötzlichen Tod kommen. Die Prävalenz von PPGLs wird mit 0,8/100.000 Patient pro Jahr angegeben. Die klinischen Manifestationen sind sehr variabel, meist findet man die klassische Trias von starken Kopfschmerzen, Palpitationen des Herzens und Schweißausbrüchen. Zudem kann es zu hypertensiven Episoden oder permanentem Hypertonus kommen. PPGLs werden immer zuerst biochemisch



[Abb. 1] Therapieschema und Optionen bei metastasierenden PCC/PGL, angelehnt an Nölting S. et al., 2019/2019 (Cancers. 2019. Oct 8, 11. Review).

cEBRT: Konventionelle externe Strahlentherapie, PI3K: Phosphoinositid-3-Kinasen, mTORC1: mammalian target of rapamycin complex 1, HIF2- α : Hypoxie-induzierter Faktor 2- α , PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase, HDAC: Histon-Deacetylasen, SSTR2: Somatostatin Rezeptor Typ2.

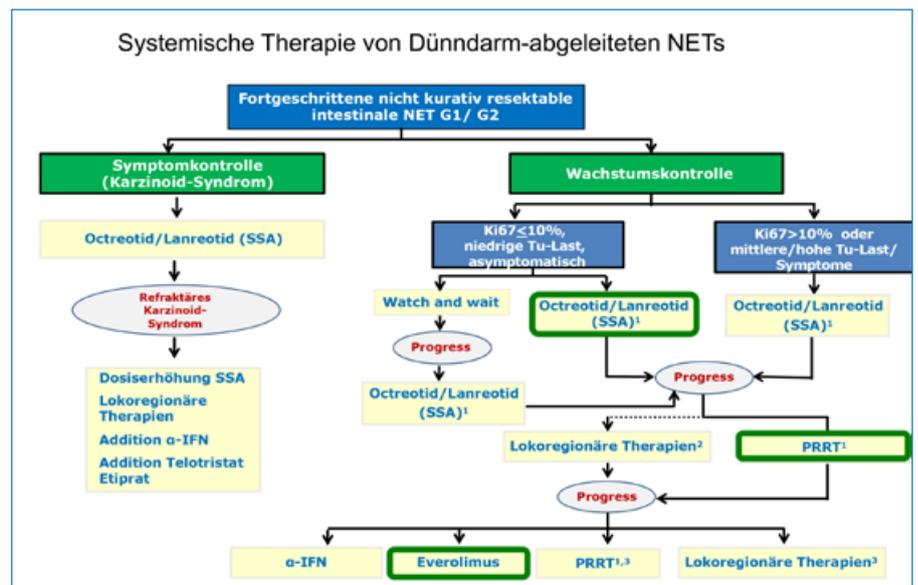
diagnostiziert und zwar an Hand der freien Metanephriene (Metanephrin und Normetanephrin) im Urin oder Plasma (Metanephrin und Normetanephrin) sind die O-methylierten Metabolite von Adrenalin bzw. Noradrenalin). Im Plasma sollte ferner 3-Methoxytyramin (Metabolit von Dopamin) untersucht werden [7]. Hierfür sollte eine liegende Position eingenommen werden und es sollte eine bestimmte Zeit auf Genussmittel wie Kaffee, Alkohol oder auch bestimmte Medikamente, wie trizyklische Antidepressiva, Alpha- oder Beta-Blocker aber auch Monoamine Oxidase Inhibitoren verzichtet werden, da sie zu falschen hohen Konzentrationen freier Metanephriene im Plasma beitragen können. Als zweites wichtiges diagnostisches Standbein dient die Bildgebung, basierend auf anatomischer Bildgebung wie CT, MRT oder

funktionellen Verfahren mit speziellen Radiotraceren [8]. Klinisch betrachtet zeichnen sich PPGLs durch eine extrem hohe genetische Variabilität mit über 20 zugrunde liegenden Suszeptibilitätsgenen aus, sodass in bis 40 % der Fälle eine Keimbahnmutation und in weiteren circa 45 % der Fälle eine somatische Genmutation zugrunde liegen kann [9]. Laut der WHO-Richtlinie von 2017 ist ferner jedes PPGL als potenziell metastasierend anzusehen und jeder Patient sollte sich einem genetischen Mutationsscreening unterziehen [10]. Bewiesenermaßen sind 10–40 % der PPGLs metastasierend, wobei die Hauptrisikofaktoren hierfür eine Tumorgroße von > 5–6 cm, extraadrenale Tumore, Dopaminproduzierende (nachgewiesener Metabolit 3-Methoxytyramin) Tumore, junges Erkrankungsalter und das Zugrundeliegen

einer SDHB-Keimbahnmutation sind [11]. Ist ein PPGL nicht metastasiert, ist die laparoskopische oder offene Operation das Mittel der Wahl. Handelt es sich um einen bereits metastasierten Krankheitsverlauf, empfiehlt sich bei schnell wachsenden Tumoren die Chemotherapie nach dem Averbuch-Schema (Cyclophosphamid, Vincristin, Dacabazin), bei langsamerer Tumorphase eine radiopharmazeutische Therapie mit ^{131}I [MIBG] (falls verfügbar auch mit dem spezifischeren ultratrace high-specific activity ^{131}I [MIBG] ([Azedra], bislang die einzig offiziell zugelassene Therapieoption für metastasierte PPGL in Amerika) oder Somatostatinrezeptor-gesteuerte Radiorezeptortherapie (PRRT) unter Verwendung radioaktiv markierter Somatostatinanaloga (^{177}Lu -DOTA (Tyr³)octreotate (TATE)) (Abb. 1). Auch molekular-zielgerichtete Therapieoptionen werden aktuell vorgeschlagen und viele potenzielle neue Therapieoptionen (molekular-zielgerichtete Therapien und Immuntherapie) befinden sich in intensiver Erforschung [12-14].

3) Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NETs)

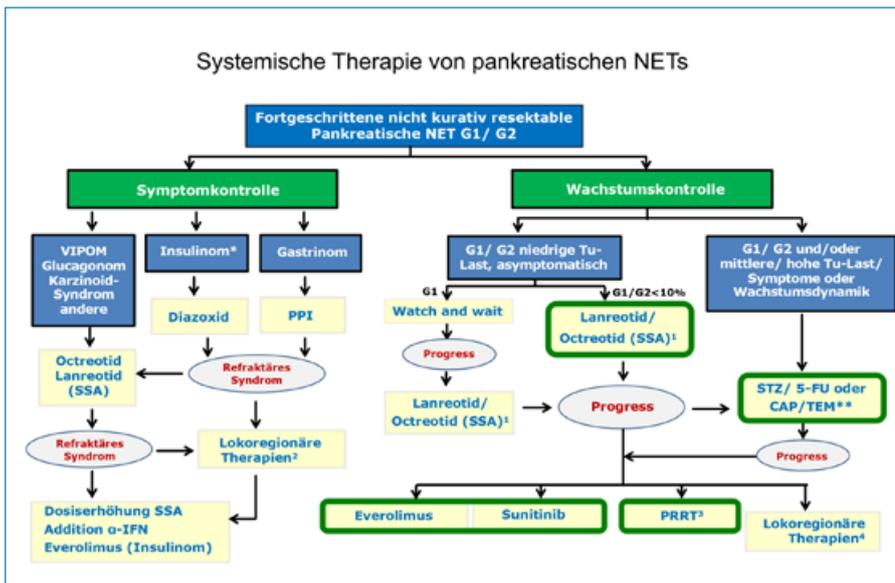
GEP-NETs umfassen eine klinisch und funktionell heterogene Gruppe verschiedener Tumoren und man unterscheidet besser differenzierte neuroendokrine Tumore (NETs) (Grade 1, Grade 2) von wenig differenzierten neuroendokrinen Tumoren (G3) und die G3 NETs wiederum von wenig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NECs) [15]. Die Klassifikation und Gradeinteilung der NETs basiert vornehmlich auf morphologischen Kriterien, der Anzahl an Mitosen (Ki-67 Index), wobei Grade 1



[Abb. 2] S2k Leitlinie Neuroendokrine Tumoren. AWMF Register Nr. 021-27 Z Gastroenterol 2018; 56 (06): 583 – 681. Zugänglicher Artikel unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0261_S2k_Neuroendokrine_Tumore_2018-07.pdf.

(G1) NETs einen Ki-67 Index <2, G2 Tumore Ki-67 von 2–20 und G3 Tumore Ki-67 >20 aufweisen [15]. Für Dünndarm-[engl. small intestine (SI)]-NETs, und pankreatische (P)-NETs gibt es unterschiedliche Behandlungsstrategien (Abb. 2 und 3). Das NEC lässt sich in großzelliges und kleinzelliges NEC einteilen. Mit circa 3,5 pro Personen pro Jahr sind diese Tumoren recht häufig und das deutsche NET-Register beschreibt 20,5% der NET als funktional aktiv, wobei das Karzinoidsyndrom 9,0%, das Insulinom 6,3%, das Gastrinom 3,6%, das Glukagonom 0,8%, das VIPom 0,4% und das Somatostatinom 0,2% einnehmen. Die meisten P-NETs sind sporadischer Natur, andere beherbergen Keimbahn-Mutationen oder sind Teil wichtiger klinischer Syndrome, wie multiple endokrine Neoplasie Typ 1

(MEN-1), dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) oder Neurofibromatose 1 (NF-1) [16]. Diese Syndrome sind auch oft mit der Entwicklung von PPGLs vergesellschaftet. Auch wurden eine Reihe an somatischen Mutationen entdeckt, die mit dem PI3K/AKT/mTOR-Signalweg assoziiert sind [17]. Der im Allgemeinen im Serum bestimmte Tumormarker für NETs ist das Chromogranin A, welches jedoch eingeschränkte Sensitivität und Spezifität besitzt [18]. Ferner existiert ein neuartiger Bluttest (NETest[®]), basierend auf einer Multivarianten-Transkript-Analyse von 51 mRNAs im Blut. Da der NETest[®] eine hohe Sensitivität und Spezifität für den Nachweis eines NET zeigt und gut mit der Tumormarkierung korreliert, könnte er somit als Kontrolle des Therapieerfolges, zur Diagnostik eines Progresses sowie in der Nachsorge von



[Abb. 3] S2k Leitlinie Neuroendokrine Tumoren. AWMF Register Nr. 021-27 Z Gastroenterol 2018; 56 (06): 583 – 681. Zugänglicher Artikel unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-026l_S2k_Neuroendokrine_Tumore_2018-07.pdf

NETs zur Diagnostik eines Rezidivs bzw. von neu aufgetretenen Metastasen eine Bedeutung erlangen [19].

In der Bildgebung hat sich für eine sichere Tumor- und Metastasenlokalisation in der Primärdiagnostik, dem Staging und der Nachsorge klar die vornehmlich auf dem Somatostatinrezeptor (SSTR)-Subtyp 2 basierende ⁶⁸Ga [Ga]-DOTATATE PET/CT Bildgebung gegenüber konventionellen Techniken sowie das Hepatozyten-spezifische MRT bei hepatisch metastasierten Tumoren durchgesetzt. Zu den wichtigsten Therapieoptionen bei metastasierenden NETs, basierend auf mehreren erfolgreichen Phase-III-Studien, zählen lokale Ablation von Lebermetastasen, systemische Therapieoptionen mit Biotherapie, Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie

(PRRT), Chemotherapie sowie molekulare zielgerichtete Ansätze (Abb. 2 und 3) [20]. Die spezifischen Behandlungsalgorithmen für SI-NETs und P-NETs sind in Abb. 2 und 3 zusammengefasst. Zukünftig werden prognostische und prädiktive Biomarker für personalisierte Therapieansätze, Kombinationstherapien sowie Evidenz-basierende Behandlungssequenzen noch weiter an Bedeutung gewinnen. ■

ANSPRECHPARTNER

PD Dr. rer. nat. habil. Christian G. Ziegler
Arbeitsgruppenleiter (PhD), Molekulare Endokrinologie
Medizinische Fakultät der TU Dresden,
MTZ, B00/06
Telefon 351 458-6615
Fax 0351 458-6336
christian.ziegler@ukdd.de

LITERATUR

1. Modak, S. and N.K. Cheung, Neuroblastoma: Therapeutic strategies for a clinical enigma. *Cancer Treat Rev*, 2010. 36(4): p. 307-17.
2. Itoh, T. and K. Omori, Biosynthesis and storage of catecholamines in pheochromocytoma and neuroblastoma cells. *J Lab Clin Med*, 1973. 81(6): p. 889-96.
3. Nickerson, H.J., et al., Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 2000. 18(3): p. 477-86.
4. Cheung, N.K. and M.A. Dyer, Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2013. 13(6): p. 397-411.
5. Sisson, J.C. and G.A. Yanik, Theranostics: evolution of the radiopharmaceutical meta-iodobenzylguanidine in endocrine tumors. *Semin Nucl Med*, 2012. 42(3): p. 171-84.
6. Faisal, A., et al., The aurora kinase inhibitor CCT137690 downregulates MYCN and sensitizes MYCN-amplified neuroblastoma in vivo. *Mol Cancer Ther*, 2011. 10(11): p. 2115-23.
7. Peitzsch, M., et al., Simultaneous liquid chromatography tandem mass spectrometric determination of urinary free metanephrines and catecholamines, with comparisons of free and deconjugated metabolites. *Clin Chim Acta*, 2013. 418: p. 50-8.
8. Taieb, D., et al., European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46(10): p. 2112-2137.
9. Fishbein, L., et al., Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancer Cell*, 2017. 31(2): p. 181-193.
10. Lam, A.K., Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol*, 2017. 28(3): p. 213-227.
11. Eisenhofer, G., et al., Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer*, 2012. 48(11): p. 1739-49.
12. Fankhauser, M., et al., Synergistic Highly Potent Targeted Drug Combinations in different Pheochromocytoma Models including Human Tumor Cultures. *Endocrinology*, 2019.
13. Ziegler, C.G., et al., Expression of neuropeptide hormone receptors in human adrenal tumors and cell lines: antiproliferative effects of peptide analogues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(37): p. 15879-84.
14. Ziegler, C.G., et al., Anti-tumor effects of peptide analogs targeting neuropeptide hormone receptors on mouse pheochromocytoma cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2013. 371(1-2): p. 189-94.
15. Perren, A., et al., ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*, 2017. 105(3): p. 196-200.
16. Crona, J. and B. Skogseid, GEP- NETS UPDATE: Genetics of neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*, 2016. 174(6): p. R275-90.
17. Scarpa, A., et al., Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature*, 2017. 543(7643): p. 65-71.
18. Oberg, K., et al., ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*, 2017. 105(3): p. 201-211.
19. Oberg, K., et al., Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol*, 2015. 16(9): p. e435-e446.
20. Auernhammer, C.J., et al., Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: clinical developments, controversies, and future strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018. 6(5): p. 404-415.

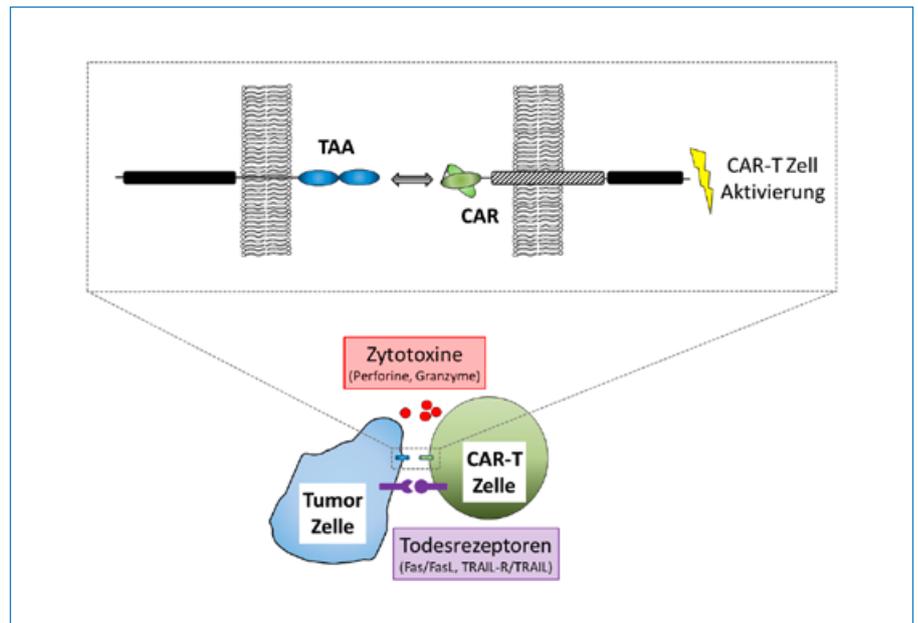
Anwendung kommerzieller CAR-T-Zellprodukte am Universitätsklinikum Dresden (UKD)

Malte von Bonin^{1,2}

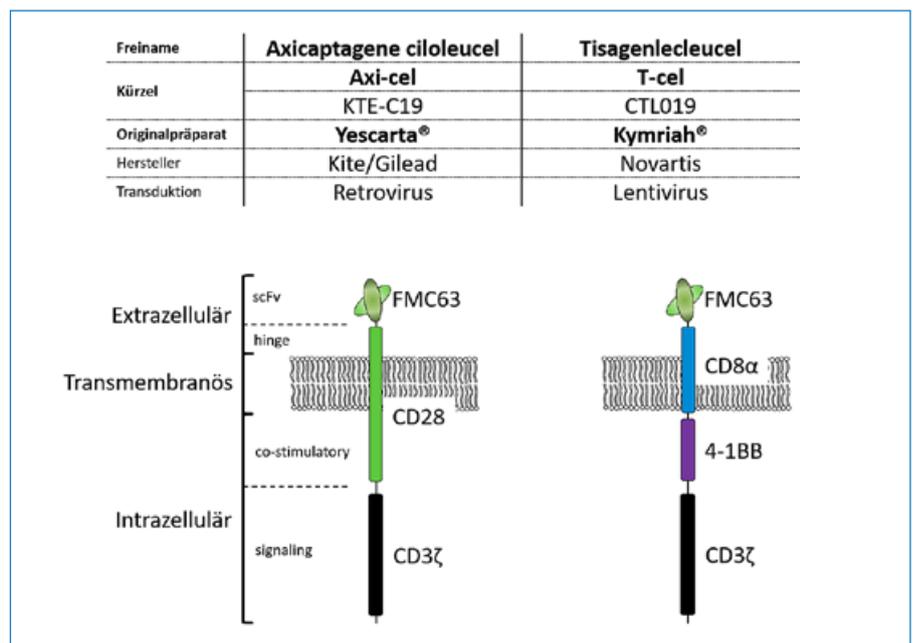
¹Medizinische Klinik und Poliklinik 1, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden

²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), Standort Dresden

Seit August 2017 sind in den USA sukzessive zwei Immuntherapeutika zugelassen worden, die aus genetisch modifizierten Effektorzellen bestehen: KYMRIAH® (Tisagenlecleucel, T-cel) der Firma Novartis bzw. YESCARTA® (Axicaptogene ciloleucel, Axi-cel) der Firma Gilead [1–4]. Beide Medikamente besitzen seit August 2018 auch die Zulassung für den europäischen Markt. Es handelt sich in beiden Fällen um T-Zellen, die nach genetischer Modifikation durch lentivirale bzw. retrovirale Transduktion, chimäre Antigen-Rezeptoren (CAR) auf der Zelloberfläche exprimieren. Die CARs bestehen aus einem extrazellulären, einem transmembranösen und einem intrazellulären Abschnitt. Der extrazelluläre Abschnitt beinhaltet eine Domäne, die von monoklonalen Antikörpern (mAb) abgeleitet ist und die für die Bindung Tumor-assoziiierter Antigene (TAA) auf der Zelloberfläche der Tumorzellen verantwortlich ist. Die Bindung der TAA durch den CAR erfolgt, im Gegensatz zur physiologischen Antigenerkennung mittels T-Zell-Rezeptor-Komplex, HLA-unabhängig. Die Ausbildung der immunologischen Synapse führt zur Induktion von Apoptose unter anderem durch zytotoxische Granula und Todesrezeptoren (Abbildung 1). Der intrazelluläre Abschnitt ist nach Bindung des TAA für die Aktivierung der T-Zelle verantwortlich und besteht aus einer Signal-Domäne (meistens abgeleitet von CD3ζ) und einer variablen Anzahl an ko-stimulatorischen Domänen. T-cel und Axi-cel gehören zu den 2.-Generations-CARs, die durch das Vorhandensein einer ko-stimulatorischen Domäne gekennzeichnet sind (Abbildung 2) [5, 6]. Beide Produkte erkennen CD19, aber weisen deutliche strukturelle und funktionelle Unterschiede auf, unter



[Abb. 1] Ausbildung der immunologischen Synapse bei CAR-T-Zellen



[Abb. 2] Grundlegende Charakteristika kommerzieller CAR-T-Zellprodukte

anderem die ko-stimulatorische Domäne betreffend (CD28 versus 4-1BB). Klinische Untersuchungen, die beide Produkte in Hinblick auf Effektivität bzw. Nebenwirkung direkt miteinander vergleichen, liegen nicht vor, obwohl beide Produkte überlappende (aber nicht identische) Indikationsspektren aufweisen [7]. Beide Produkte sind in Europa für das mehrfach rezidierte/refraktäre DLBCL (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) zugelassen. T-cel ist zusätzlich zur Behandlung der r/r B-ALL bis zu einem Alter von 25 Jahren zugelassen, während Axi-cel zusätzlich beim r/r PMBCL (Primär mediastinales B-Zell-Lymphom) und beim r/r transformierten FL (Follikuläres Lymphom) angewendet werden darf. Das PCNSL (Primäres ZNS-Lymphom) und der sekundäre ZNS-Befall werden durch den Zulassungstext bisher nicht abgedeckt.

Neben den erwähnten kommerziellen Produkten KYMRIA[®] und YESCAR-TA[®] werden auf der ECTU (Early Clinical Trial Unit) des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen NCT/UCC bereits seit längerer Zeit Immuntherapie-basierte Phase-I/II-Studien durchgeführt, darunter auch CAR-T-Zell-Studien mit alternativen Ziel-Antigenen in unterschiedlichsten Entitäten.

Zertifizierung

Für eine Behandlung mit kommerziellen T-cel- und Axi-cel-Produkten ist eine Zertifizierung des Zentrums notwendig. Bei der Zulassung der Produkte durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde dabei erstmalig die Verantwortung für die Zertifizierung den Herstellern selber übertragen. Im Rahmen des Zertifizierungsprozesses

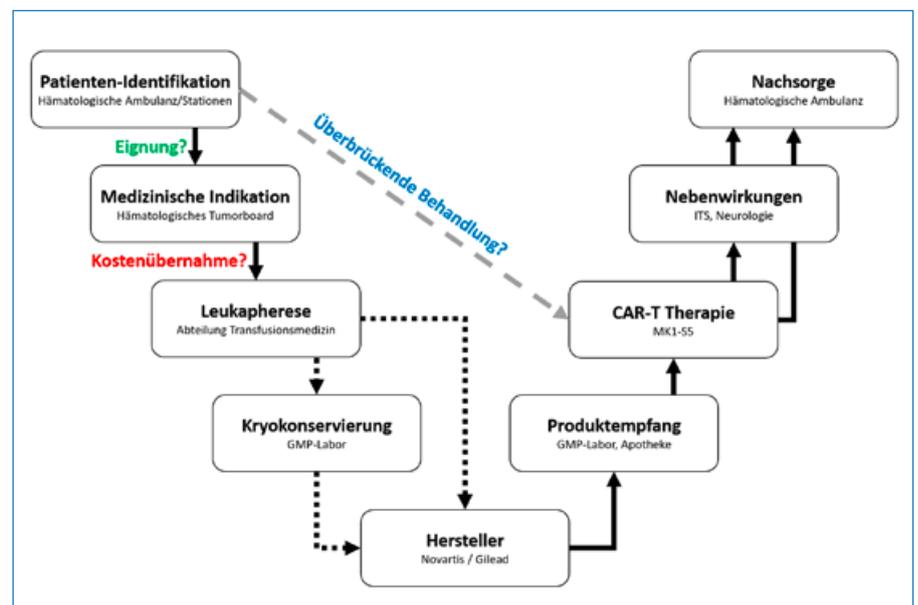
wurden sowohl durch Novartis als auch durch Gilead (i) klinische, (ii) organisatorische, (iii) strukturelle und (iv) labortechnische Abläufe auditiert. Durch den Verband der Universitätsklinik Deutschlands (VUD) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) wurden zusätzliche Strukturkriterien für die Behandlung mit CAR-T-Zellen definiert. Für die Zertifizierung mussten dabei unter anderem separate Laborstrukturen für die Kryokonservierung und Lagerung der CAR-T-Zellen, ein CAR-T-Zell-spezifisches Qualitätssicherungssystem und die Stelle eines CAR-T-Zell-Koordinators etabliert werden. Das UKD ist für Axi-cel der Firma Gilead seit April 2019 zertifiziert. Eine Zertifizierung für T-cel von Novartis wird für Oktober 2019 erwartet. Nach Angaben der Hersteller ist eine Zertifizierung von insgesamt ca. 25 Zentren in Deutschland geplant.

Finanzierung

Trotz der Zulassung wird die Therapie mit CAR-T-Zellen durch vorhandene Fallpauschalen aus unserer Sicht nicht sachgerecht abgebildet. Die NUB-Verhandlungen (neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) sind noch andauernd, sodass eine Behandlung bei Produktkosten von ca. 325.000 € erst nach Zusage der Kostenübernahme durch die Krankenkassen am UKD erfolgt. Der Zeitraum zwischen Antragstellung und Bewilligung (einschließlich der zum Teil notwendigen Widersprüche) betrug nach eigenen Erfahrungen zwischen fünf und 86 Tagen. Nur ein Antrag wurde bisher abschließend negativ beschieden.

Ablauf CAR-T-Zell-Behandlung

Die Behandlung mit kommerziellen CAR-T-Zellen umfasst einen mehrstufigen Prozess (Abbildung 3).



[Abb. 3] Schematischer Ablauf der Behandlung mit kommerziellen CAR-T-Produkten

1) Die medizinische Indikation zur Behandlung mit CAR-T-Zellen muss durch ein interdisziplinäres Tumorboard gestellt werden. Für die Bewertung des Kostenübernahmeantrages orientieren sich die Krankassen in der Regel an einer Checkliste, die durch das Kompetenz-Centrum Onkologie (KCO) des MDK (Medizinischer Dienst der Krankenkassen) entwickelt wurde und die nahezu deckungsgleich mit den Ein- und Ausschlusskriterien der zulassungsrelevanten Studien ist.

2) Die Gewinnung patienteneigener Lymphozyten als Ausgangsprodukt für die Herstellung von CAR-T-Zellen erfolgt durch die Abteilung für Transfusionsmedizin der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (MK1). Die Abteilung besitzt eine Herstellungserlaubnis für T-Zell-Konzentrate mittels unstimulierter Leukapherese. Die zeitliche Koordination der Apherese ist aufwändig, da definierte Abstände zu bestimmten Behandlungsmodalitäten eingehalten werden müssen und auch eine Abstimmung mit dem Hersteller zu erfolgen hat. Das Apheresat für die Herstellung von Axi-cel wird unmittelbar nach der Gewinnung Gilead ohne weitere Manipulation zur Verfügung gestellt. Gilead übernimmt die Kryokonservierung des Apheresats. Bei T-cel dagegen erfolgt die Kryokonservierung unter zertifizierten Bedingungen am UKD (GMP-Labor der MK1). Das kryokonservierte Apheresat wird anschließend Novartis zur Verfügung gestellt.

3) Die genetische Modifikation bei Gilead erfolgt bisher ausschließlich in den USA, bei Novartis in den USA oder in Leipzig. Laut Literatur kann in $\geq 90\%$

der Fälle ein Produkt generiert werden, was den vorgegebenen Spezifikationen entspricht [1–3, 8–11]. Das fertiggestellte Produkt wird anschließend kryokonserviert an das Behandlungszentrum überstellt. Die Dauer zwischen Apherese und Eingang des fertigen Produktes am Behandlungszentrum beträgt ca. vier Wochen. In diesem Zeitraum muss der Patienten gegebenenfalls eine überbrückende chemo- und/oder strahlentherapeutische Behandlung erhalten.

4) T-cel und Axi-cel können bei Bedarf im kryokonservierten Zustand für einen begrenzten Zeitraum bis zur Anwendung am Patienten in der MK1 gelagert werden. Vor der eigentlichen CAR-T-Zell-Infusion muss eine Behandlung („lymphodepletierende Chemotherapie“) des Patienten erfolgen, um die Expansion der infundierten CAR-T-Zellen zu fördern. Die lymphodepletierende Chemotherapie besteht meistens aus einer Kombination von Fludarabin und Cyclophosphamid. T-cel und Axi-cel werden am Patientenbett aufgetaut und dem Patienten als Kurzinfusion intravenös verabreicht. Theoretisch können CAR-T-Zellen lebenslang im Patienten persistieren. In der Regel aber ist im peripheren Blut nur innerhalb der ersten ein bis zwei Wochen eine temporäre Expansion der CAR-T-Zellen nachzuweisen. Bei vielen Patienten können CAR-T-Zellen anschließend auf niedrigerem Niveau nur noch für wenige Wochen bzw. Monate im peripheren Blut nachgewiesen werden.

5) Die Zulassungsbehörden empfehlen eine Hospitalisierung des Patienten für mindestens zehn Tage nach CAR-T-Infusion, da in diesem Zeitraum ein

Großteil der potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (siehe unten) auftritt. Patienten sollen sich zudem in einem Zeitraum von vier Wochen nach CAR-T-Infusion „in der Nähe“ eines qualifizierten Zentrums aufhalten. „Nähe“ wird pragmatisch in der Regel als eine Autofahrt von zwei Stunden-Dauer definiert.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen können sowohl in Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie, als auch CAR-T induziert auftreten. Als wichtigste Nebenwirkung der lymphodepletierenden Chemotherapie ist eine Zytopenie-assoziierte Immunschwäche mit Infektionsneigung zu nennen. Daneben werden eine Reihe von Nebenwirkungen mit CAR-T-Zellen in Zusammenhang gebracht, wobei hier nur einige exemplarische Beispiele genannt werden sollen [8, 12–15].

T-cel und Axi-cel sind gegen CD19 gerichtet, ein Antigen, das nicht nur auf einer Reihe von B-Zell-Lymphomen, sondern auch auf regulären B-Zellen exprimiert wird. In Folge der Therapie kann dementsprechend eine B-Zell-Aplasie mit konsekutiver Hypogammaglobulinämie beobachtet werden („On-target, Off-tumor“-Effekt), die Wochen bis mehrere Monate anhalten kann und mit einer erhöhten Infektionsneigung assoziiert ist. Bei Infektionsneigung und Immunglobulinmangel sollte im Rahmen der Nachsorge ggf. eine Immunglobulinsubstitution erfolgen. Ein Tumorlyse-Syndrom (TLS, „On-target, On-tumor“-Effekt) wird nur selten beobachtet. Daneben kann bei einigen Patienten eine anhaltende, zum Teil substituionspflichtige Zytopenie

aller Zellreihen (Anämie, Thrombopenie, Neutropenie) auftreten, die nicht allein durch die vorangegangene lymphodepletierende Chemotherapie erklärt werden kann. Die Ätiologie ist unklar. In Einzelfällen mussten Patienten bei anhaltender Zytopenie und Zytopenie-assoziierten Komplikationen einer allogenen Blutstammzelltransplantation unterzogen werden. Die Aktivierung der CAR-T-Zellen ist durch eine Freisetzung von Zytokinen gekennzeichnet, die wiederum eine Inflammationskaskade induzieren können (Cytokine Release Syndrome, CRS). Das CRS wird in Zusammenhang mit der Expansion der CAR-T-Zellen beobachtet und tritt daher vorwiegend innerhalb der ersten zwei Wochen auf. In Einzelfällen kann sich das CRS als HLH/MAS (Hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagenaktivierungssyndrom) manifestieren. Zur Graduierung des CRS werden nach aktuellen Empfehlungen nur die Körpertemperatur, der Blutdruck und die Sauerstoffsättigung herangezogen (Grad 1–4) [14], aber prinzipiell können unterschiedlichste Organotoxizitäten in Folge der Inflammation beobachtet werden, z. B. Herzinsuffizienz, Nierenversagen, Lebertoxizität und disseminierte intravasale Gerinnung. Ein Großteil der Patienten wird in Folge der CAR-T-Gabe ein CRS erleiden, schwere Verläufe (\geq Grad 3) sind bei bis zu 1/5 der Patienten beschrieben. Seit der Etablierung von Tocilizumab (Interleukin-6 Rezeptor Antagonist) zur Therapie des CRS (in Kombination mit Glucocorticoiden) sind tödliche Verläufe nur noch selten berichtet worden [16]. Eine weitere, bisher ätiologisch nicht geklärte Nebenwirkung ist das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitäts-Syndrom (ICANS)

[14]. Das ICANS tritt meist zeitlich etwas verzögert in Kombination mit einem CRS auf. Isolierte Verläufe des ICANS, selten mehrere Wochen nach CAR-T-Infusion, sind beschrieben. Beim isolierten ICANS ist Tocilizumab kontraindiziert und die Behandlung erfolgt zuallererst mit Glucocorticoiden. Das ICANS kann sich z. B. mit Kopfschmerzen, Aphasie, Bewusstseinsstörungen oder Krampfanfällen äußern. In klinischen Studien wurden vereinzelt tödliche Verläufe mit generalisiertem Hirnödem beobachtet.

Während des stationären Aufenthaltes werden Patienten des UKD durch ein standardisiertes Monitoring mehrfach täglich auf das Vorliegen von CRS bzw. ICANS getestet. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils waren auch Schulungen von Intensivstation und Neurologie obligater Bestandteil des Zertifizierungsprozesses.

Fazit

Am UKD stehen die beiden kommerziell verfügbaren CAR-T-Produkte (T-cel, Kymriah®, und Axi-cel, Yescarta®) für die Behandlung von Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären B-Zell-Neoplasien zur Verfügung. Aufgrund des zeitlichen und organisatorischen Aufwandes ist eine rechtzeitige Vorstellung zur Therapieplanung notwendig. Die Therapie mit CAR-T-Zellen erfordert dabei ein koordiniertes Zusammenspiel von Hämatologie, Transfusionsmedizin, GMP-Labor, Intensivtherapie und Neurologie. Bei Patienten, die am UKD mit CAR-T behandelt wurden, konnte bei ansonsten Chemotherapie-refraktären Erkrankungen zum Teil ein anhaltendes Ansprechen beobachtet werden. CRS und ICANS waren bis maximal moderat (\leq Grad 2) ausgeprägt. ■

REFERENZEN

1. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al.(2018) Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine* 378:439-448.
2. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al.(2017) Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-Cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 377:2531-2544.
3. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al.(2017) Chimeric antigen receptor T Cells in refractory B-Cell lymphomas. *New England Journal of Medicine* 377:2545-2554.
4. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al.(2019) Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology* 20:31–42.
5. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC.(2018) CART cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359:1361-1365.
6. June CH, Sadelain M.(2018) Chimeric antigen receptor therapy. *New England Journal of Medicine* 379:64-73.
7. Jacobson CA.(2019) CD19 chimeric antigen receptor therapy for refractory aggressive B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 37:328-335.
8. Park JH, Rivière I, Gonen M, et al.(2018) Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine* 378:449-459.
9. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al.(2019) Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 380:45-56.
10. Rebecca A. Gardner^{1,2,3} OF, Colleen Annesley^{1, 2, 3} HB, Corinne Summers^{1, 2} K, et al.(2017) Intent to Treat Leukemia Remission By CD19 CAR T Cells of Defined Formulation. *Blood* 129:3322-3331.
11. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al.(2015) T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet* 385:517-528.
12. Porter DL, Hwang WT, Frey N V., et al.(2015) Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Science Translational Medicine* 7:303ra139-303ra139.
13. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al.(2014) Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 124:188-195.
14. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al.(2019) ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25:625-638.
15. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al.(2018) Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology* 15:47-62.
16. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al.(2013) Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine* 368:1509-1518.

ANSPRECHPARTNER

Dr. med. Malte von Bonin
Fachbereich Stammzelltransplantation
Medizinische Klinik und Poliklinik 1
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
malte.bonin@ukdd.de

Checkpoint-Inhibitor-Patient in der Notaufnahme: Intensiv- oder Palliativstation?

Differenzialdiagnosen unter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

Susann Meisterfeld¹, Simone von Bonin², Ulrich Schuler³, Friedegund Meier¹

¹ Universitätshauttumorzentrum am NCT/UCC, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden;

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden;

² Intensivmedizin, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden;

³ UniversitätsPalliativCentrum am NCT/UCC, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) haben in den letzten Jahren insbesondere die Dermatoonkologie revolutioniert: Während Patienten mit metastasiertem Melanom noch vor wenigen Jahren eine infauste Prognose hatten und der Großteil innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose verstarb, überleben heutzutage bis zu 50 % der Patienten fünf Jahre und länger [1, 2]. Die Kehrseite dieser neuen Therapieoption ist ein bisher unbekanntes Nebenwirkungsspektrum, welches sich von denen der bisher eingesetzten klassischen Chemotherapeutika stark unterscheidet.

Immunvermittelte Nebenwirkungen (immune-related adverse events, irAEs) werden durch eine Aktivierung des Immunsystems induziert und können jedes Organ befallen. Die meisten irAEs treten innerhalb der ersten sechs Wochen nach Therapiebeginn auf. Jedoch können irAEs auch später bis zu mehrere Monate nach abgeschlossener Therapie auftreten. Nicht selten kommt es zu unspezifischen Symptomen und subklinischen Verläufen [3]. Gehen die Nebenwirkungen mit einer Reduktion des Allgemeinbefindens oder einer Bewusstseinstörung einher, besteht bei Tumorentitäten mit bisher infauster Prognose die Gefahr, dass vorschnell und ohne weitere Diagnostik unter dem Verdacht auf einen Tumorprogress ein palliatives Konzept verfolgt wird und der Patient möglicherweise trotz Tumoransprechens an einer behandelbaren Nebenwirkung oder Komplikation verstirbt.

Therapie der Wahl bei Verdacht auf eine irAE ist die unverzügliche Einleitung einer hochdosierten Steroidtherapie (1–2

mg/kg KG Methylprednisolonäquivalent), denn frühzeitig erkannt, sind irAE in den meisten Fällen gut behandelbar und reversibel. Ebenso wird die Nebenwirkungsdauer verkürzt und das Risiko weiterer Komplikationen (z. B. Darmperforation bei Kolitis) reduziert [4]. Differenzialdiagnosen wie Krankheitsprogress oder Infektion müssen parallel abgeklärt werden, dürfen eine frühzeitige Steroidgabe jedoch keinesfalls verzögern.

Durch die Zunahme der Einsatzbereiche steigt die Anzahl der mit ICI behandelten Patienten weiter stetig an und immer mehr Fachbereiche werden mit dem neuartigen Nebenwirkungsspektrum konfrontiert. Die größte Herausforderung stellen hierbei irAEs und deren Abgrenzung zu anderen Differenzialdiagnosen dar, wie in den Fällen aus unserer Klinik ersichtlich ist (s. S. 23, Fall 1–3).

Die Induktion von autoimmunen Nebenwirkungen tritt bei 86 bis 96 % der Patienten auf [5]. Schwere bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3–4) treten unter der kombinierten Immuntherapie mit Ipilimumab (3 mg/kg KG) und Nivolumab (1 mg/kg KG) bei bis zu 59 % der Patienten auf, weswegen diese Patienten eine besonders enge Anbindung benötigen. Unter der Monotherapie mit den PD1-Antikörpern Pembrolizumab und Nivolumab sind schwere Nebenwirkungen mit 17 bis 21 % weniger häufig. Bei 25 % der Patienten mit kombinierter Immuntherapie treten irAEs an mehr als einem Organsystem auf, sodass Patienten mit Manifestation an einem Organsystem auch hinsichtlich weiterer Nebenwirkungen kontrolliert werden müssen [6].

Die am häufigsten befallenen Organsysteme sind mit 46 bis 62 % die Haut (Exanthem, Juckreiz, Vitiligo) und mit 22 bis 48 % der Gastrointestinaltrakt (Durchfälle, Colitis). Bei schweren und langandauernden Colitiden ohne adäquate Therapie kann es zur gefürchteten Darmperforation kommen. Ist die Leber betroffen (7–33 %) verläuft dies meist klinisch asymptomatisch. Thyreoiditis und Hypophysitis sind die häufigsten immunvermittelten Endokrinopathien (12–34 %) [2]. Eine lebenslange Hormonsubstitution ist in der Regel notwendig. Seltener kommt es zu Pneumonitiden (3–8 %). Diese sind deutlich häufiger bei (Ex-)Rauchern zu beobachten und fallen klinisch meist durch Husten, Fieber, Thoraxschmerzen und Belastungsdyspnoe auf. Ein Drittel der Patienten verbleibt asymptomatisch. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit Kreatininanstieg wird unter einer Monotherapie mit PD-1-Ak häufiger beobachtet (11–22 %). Kardiale (5 %) und neurologische Nebenwirkungen (1–5 %) wurden bisher selten berichtet, sind jedoch aufgrund ihres hohen Anteils letaler Verläufe besonders gefürchtet. Eine Myokarditis ist in vielen Fällen mit Myositis und/oder Rhabdomyolyse assoziiert und verläuft in 44 bis 50 % der Fälle tödlich. Regelmäßige Kontrollen der Herz- und Muskelenzyme sowie eine sofortige Abklärung kardialer Symptome ist bei Patienten unter ICI-Therapie unerlässlich [7].

Insbesondere endokrine und neurologische irAE treten nicht selten mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, allgemeiner Schwäche, Appetit- und

[FALL 1] IRAE

Bei einer 57-jährigen Patientin, ECOG 0, erfolgt bei zerebral und pulmonal metastasiertem Melanom seit zehn Monaten eine Systemtherapie mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab. Die Therapie wird bis auf eine abgelaufene Autoimmunthyreoiditis gut vertragen. Zerebral und pulmonal zeigen sich regrediente Befunde. Der letzte Arztkontakt in der Klinik verläuft unauffällig, die Patientin gibt Wohlbefinden an. Eine Woche später kontaktiert die betreuende Hausärztin unsere Klinik und berichtet von einer rapiden Verschlechterung des Allgemeinzustandes, die Patientin „sei präfinal“ und es werde die schnellstmögliche Verlegung in ein Hospiz angestrebt. Nach notärztlicher Vorstellung in unserer Klinik wurde ein immunvermittelter Diabetes mellitus mit deutlich erhöhten Blutzuckerwerten (44 mmol/l) und Hyperkaliämie (6,64 mmol/l) bei Exsikkose mit konsekutivem prärenalen Nierenversagen diagnostiziert und es erfolgte die Verlegung auf die internistische Intensivstation. Unter Hydrierung und Insulinsubstitution wird eine Normalisierung der ausgenenkten Elektrolyte und Blutzuckerwerte erreicht. Die Therapie mit Pembrolizumab wurde unter Berücksichtigung einer radiologischen Komplettremission nicht fortgeführt. Bis heute, drei Jahre nach Abbruch der Therapie, zeigt sich bildgebend kein Hinweis für eine erneute Metastasierung.

[FALL 2] INFEKT + IRAE

Ein 70-jähriger Patient, ECOG 0, mit extrazerebral metastasiertem Melanom erhält aufgrund einer immunvermittelten Kolitis nach drei Gaben Ipilimumab und Nivolumab eine Therapie mit 2 mg/kg KG Methylprednisolon. Bei Persistenz ist die einmalige Infliximab-Gabe notwendig. Vier Monate später erfolgt bei regredienten Metastasen und ausgeheilter Kolitis die Fortführung der Immuntherapie mit Nivolumab als Monotherapie. Drei Tage später stellt sich der Patient mit hohem Fieber und Husten in der Klinik vor, bei septischem Krankheitsbild erfolgt die Verlegung auf die internistische Intensivstation. Dort erfolgt die Gabe von Piperacillin/Tazobactam und single shot Gentamicin sowie passager eine nichtinvasive Beatmung (NIV) bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz. In der CT-Thorax zeigen sich ausgeprägte atypische Infiltrate, sodass bei Verdacht

auf eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie eine hochdosierte Cotrim-Therapie begonnen wird. Bronchoskopisch lassen sich PJP-Kopien sichern. Da trotz Breitbandantibiotica, Katecholamingabe und Flüssigkeitssubstitution keine ausreichende Kreislaufstabilisierung erreicht wird, wird letztlich unter dem Verdacht auf eine Nivolumab-vermittelte Pneumonitis zusätzlich mit einer hochdosierten Prednisolontherapie (initial 2 mg/kg KG) begonnen. Hierunter kommt es zu einer schnellen und deutlichen klinischen Besserung des Patienten, die NIVO-Therapie kann im Verlauf zügig beendet werden. Eine im Re-Staging progrediente Kolonmetastase wird nach Stabilisierung des Patienten elektiv operiert. Postoperativ wird die Immuntherapie nicht wieder aufgenommen. Bildgebend zeigt sich bis heute, zwei Jahre nach Abbruch der ICI-Therapie, eine Komplettremission.

[FALL 3] TUMORPROGRESS

Eine 78-jährige Patientin erhält bei fortgeschrittenem metastasiertem Melanom mit multiplen Lungen- und Lebermetastasen eine kombinierte Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab. Bereits nach einer Gabe kommt es zu leichten Diarrhoen mit Besserung unter Budesonid und Loperamid, sodass die ICI-Therapie zunächst fortgeführt wird. Zunächst zeigen sich sowohl Tumormarker als auch klinisch palpable Lymphknotenmetastasen regredient. Nach der 3. Gabe der Kombinationstherapie zeigt sich paraklinisch ein deutlicher Anstieg der Leberwerte mit bis zu 22-fach erhöhten Transaminasen und leicht erhöhtem Bilirubin bei zuvor normwertigen Leberwerten. Unter dem V. a. eine immunvermittelte Hepatitis III–IV° erfolgt die stationäre Aufnahme mit unverzüglicher Einleitung

einer hochdosierten Steroidtherapie. Hierunter sind Transaminasen und Bilirubin zunächst rückläufig, bildgebend zeigt sich keine wesentliche Dynamik der bekannten Metastasen. Eine Woche nach Entlassung verschlechtert sich der Allgemeinzustand der Patientin zunehmend (ECOG 2–3). Neben subfebrilen Temperaturen, Appetitlosigkeit und Oberbauchbeschwerden fallen Ikterus, Hepatomegalie und großenprogrediente Lymphknoten auf. Bildgebend zeigt sich nun ein massiver Progress der Lebermetastasen mit kaum noch vorhandenem Restgewebe. Innerhalb kürzester Zeit kommt es zu einem fulminanten Anstieg der Leber- und Cholestasewerte. Zwei Wochen nach stationärer Aufnahme verstirbt die Patientin am rasch progredienten Tumorleiden.

Antriebslosigkeit in Erscheinung. Zusätzlich können zentrale Symptome wie Schwindel, Kopfschmerzen oder Sehstörungen auftreten. Da gerade Patienten mit hoher Tumorlast und/oder zerebralen Metastasen bereits zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ähnliche Beschwerden beklagen, wird der Verdacht auf einen weiteren Tumorprogress unter Umständen vorschnell gestellt.

Leider kommt es immer wieder zu letalen Verläufen immunvermittelter Nebenwirkungen [8]: Eine Meta-Analyse von 112 Studien mit insgesamt 19.217 Patienten ergab eine Sterblichkeitsrate von 0,36% (anti-PD-1), 0,38% (anti-PD-L1), 1,08% (anti-CTLA-4) und 1,23% (PD-1/PD-L1 plus CTLA-4). Es wird angenommen, dass die Sterblichkeitsrate außerhalb von Studien deutlich höher ist. Den größten Anteil der letal verlaufenden Nebenwirkungen machen dabei kardiale (Myokarditis) und neurotoxische (Guillain-Barré-Syndrom oder Enzephalopathie) Ereignisse aus. Der Anteil tödlich verlaufender endokriner Nebenwirkungen und Kolitiden ist niedriger [8]. Weitere dem Paul-Ehrlich-Institut vorliegende tödlich verlaufende Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt [9] (Tab. 1). In Fällen lebensgefährlicher Nebenwirkungen muss ein Abbruch der Therapie erwogen werden. Dieser ist bei Patienten unter kombinierter Immuntherapie mit Ipilimumab + Nivolumab deutlich häufiger (39%) als unter der PD-1-Ak Therapie allein (7–12%). Aktuelle Daten zeigen, dass ein vorzeitiger Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen keinen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit der ICI-Therapie und die Krankheitsprognose hat [6],[10]. Dies muss dem Patienten im Vorfeld vermittelt werden,

Organsystem	Tödliche Nebenwirkung
Herz	Myokarditis, Kardiomyopathie, ventrikuläre Tachykardie, Herzstillstand
Nervensystem	Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, Enzephalopathie, Paralyse
Lunge	Pneumonitis, „acute respiratory distress syndrom“ (ARDS)
GI-Trakt	Kolitis, Darmperforation, Hepatitis
Niere	Akutes Nierenversagen
Haut	toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)
Endokrinum	Hypopituitarismus
Andere	hämolytische Anämie, Knochenmarkaplasie, Thrombembolien, Rhabdomyolyse

[Tab. 1] Durch ICI induzierte tödlich verlaufende Nebenwirkungen [9]

um ein Verschweigen mutmaßlicher Nebenwirkungen aus Angst vor einem Therapieabbruch zu verhindern.

Während häufige Nebenwirkungen wie Diarrhoe/Kolitis mittlerweile zeitnah diagnostiziert und behandelt werden, bereiten insbesondere die selteneren irAE Probleme und sind nicht immer eindeutig als solche identifizierbar. Trotz weiterführender Diagnostik kann eine eindeutige Diagnose schwierig sein, da auch Labor und Bildgebung nicht sicher zwischen Progress, Infektion oder Nebenwirkung unterscheiden können. So bedarf es weiterer, beispielsweise mikrobiologischer oder histopathologischer Diagnostik.

Bei der Bewertung eines möglichen Tumorprogresses sollte ebenso die Möglichkeit eines sogenannten „Pseudoprogresses“ berücksichtigt werden. So ist bekannt, dass sich eine initiale Größenzunahme der metastatischen

Läsionen histologisch als inflammatorisches Infiltrat oder Nekrose entpuppen kann oder aber es durch einen verzögerten Wirkungseintritt zunächst zur Zunahme der Metastasen mit anschließend deutlichem Regress kommt [11].

Um eine optimale Betreuung im klinischen Alltag gewährleisten zu können, ist eine sorgfältige Aufklärung des Patienten über potenzielle Nebenwirkungen unerlässlich. Da Symptome wie Wesensveränderung oder Vigilanzminderung den Patienten in seiner Handlungsfähigkeit einschränken, sollten auch nahestehende Angehörige in das ärztliche Aufklärungsgespräch mit einbezogen werden. Mitbetreuende externe Ärzte und Pflegepersonal haben nicht selbstverständlich Erfahrung mit den neuen Immuntherapeutika und sollten im Vorfeld über das Nebenwirkungsspektrum und relevante Laborparameter informiert werden. ■

LITERATUR

- 1.[1] O. Hamid et al., "Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001," *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 30, no. 4, pp. 582–588, 2019.
- [2] F. S. Hodi et al., "Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 19, no. 11, pp. 1480–1492, 2018.
- [3] D. Schadendorf, "Decision-making for clinical practice: Current concepts and treatment algorithms with immune checkpoint inhibitors in melanoma," *Oncol. Res. Treat.*, vol. 39, no. 4, pp. 8–12, 2016.
- [4] S. O'Day et al., "Effectiveness of treatment guidance on diarrhea and colitis across ipilimumab studies," *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 15_suppl, p. 8554, May 2011.
- [5] L. Heinzerling, E. De Toni, G. Schett, G. Hunderfean, and L. Zimmer, "Checkpoint-Inhibitoren," *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 116, no. 8, pp. 119–126, 2019.
- [6] D. Schadendorf et al., "Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: A pooled analysis of randomized phase II and III trials," *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, no. 34, pp. 3807–3814, 2017.
- [7] O. J. Müller, M. E. Spehlmann, and N. Frey, "Cardio-toxicity of checkpoint inhibitors," vol. 10, no. 10, pp. 1–5, 2018.
- [8] D. Y. Wang et al., "Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis," *JAMA Oncol.*, vol. 4, no. 12, pp. 1721–1728, 2018.
- [9] A. I. M. Blick and A. Risikoinformationen, "Bulletin Zur Arzneimittelsicherheit," no. 2, pp. 1–32, 2015.
- [10] T. Z. Horvat et al., "Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center," *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 28, pp. 3193–3198, 2015.
- [11] V. L. Chiou and M. Burotto, "Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, no. 31, pp. 3541–3543, 2015.

ANSPRECHPARTNER

Prof. Dr. med. Friedegund Meier
Hauttumorzentrum, Universitäts-Krebszentrum,
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen,
Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
friedegund.meier@ukdd.de

Sachsenweit einmaliges molekularpathologisches Verfahren zur Tumordiagnostik

Anna Kraft
NCT/UCC

Am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) arbeiten Wissenschaftler mit einem speziellen Massenspektrometer für die molekulare Pathologie. Mithilfe des Hochleistungsapparats lässt sich das Proteinmuster von Geweben bestimmen. Wissenschaftler können hieraus spezifische Merkmale von Tumorgewebe ablesen. Aufgrund seiner Schnelligkeit ist das Gerät für den diagnostischen Einsatz geeignet. Es soll künftig die Tumordiagnostik vor allem bei Patienten des Universitätsklinikums Dresden verbessern und Hinweise auf neue zielgerichtete Therapien geben.

Tumoren lassen sich nicht immer eindeutig histologisch klassifizieren oder vom umliegenden Gewebe abgrenzen. Am NCT/UCC Dresden steht nun eine zusätzliche Bildgebungsmethode zur Verfügung, die die Tumordiagnostik verbessern und Hinweise auf neue zielgerichtete Therapien geben soll. Ein spezielles Massenspektrometer ermöglicht, in kurzer Zeit ein Bild von der lokalen Verteilung der im Tumor und dem umliegenden Gewebe enthaltenen Proteine – dem sogenannten Proteom – zu erzeugen. „Mit dem Gerät lassen sich herkömmliche mit Formalin fixierte und in Paraffin eingebettete Gewebeproben innerhalb eines Tages untersuchen. Diese einfache und schnelle Anwendung macht die Methode für den klinischen Alltag relevant“, erklärt Dr. Pia Hönscheid, kommissarische Leiterin des Bereichs Forschung am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Dresden (Abb.1).

Bislang nahm die Analyse von Gewebeproben mittels Massenspektrometrie mehrere Tage in Anspruch. Dadurch



[Abb. 1] Dr. Pia Hönscheid bestückt das bildgebende Massenspektrometrie-Gerät mit einer Probe für die Tumordiagnostik.

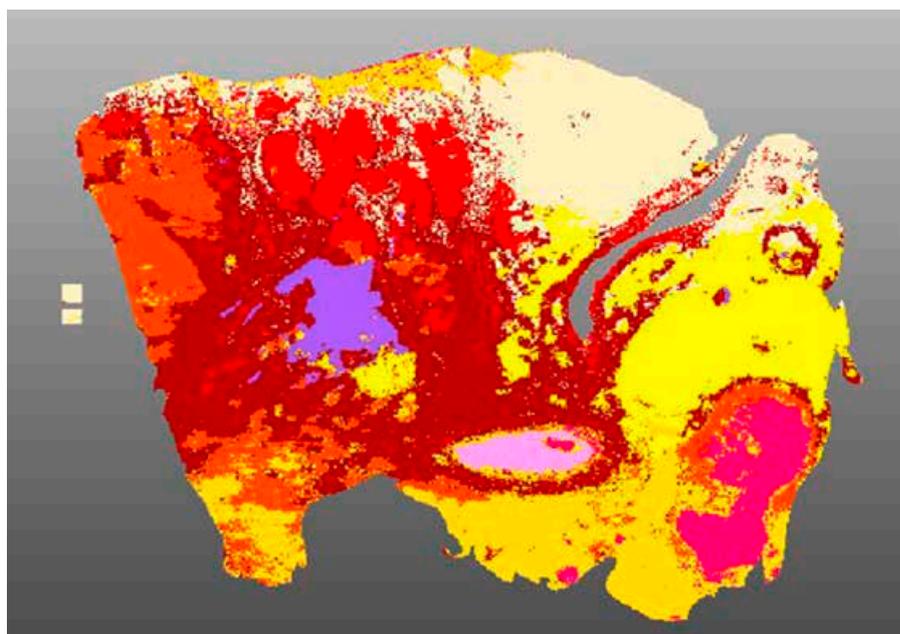
© TU Dresden / Stephan Wiegand

war die Methode für die histomorphologische Tumordiagnostik ungeeignet. Das neue Gerät bietet den Pathologen nun die Möglichkeit, herkömmliche Gewebeschnitte und die Proteinverteilung im Gewebe zeitnah zu vergleichen. „Im vergangenen Jahr haben wir damit begonnen, Referenzdaten aus vorhandenen Gewebeproben in das System einzuspeisen. Auf dieser Basis lernt es für bestimmte Krebsarten, Tumorgewebe von anderen Gewebetypen zu unterscheiden. Künftig könnte das Gerät auch unmittelbar Patienten des Universitätsklinikums Dresden sowie ausgewählter Kooperationspartner zugutekommen“, sagt Prof. Gustavo Baretton, Mitglied im erweiterten Direktorium des NCT/UCC Dresden und Direktor des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Dresden.

Mit dem Verfahren können dann frisch entnommene Gewebeproben von Krebspatienten vor allem im Rahmen von Studien analysiert werden. „So gibt es zum Beispiel bei bestimmten Tumoren im Bereich der Gallengangsmündung, den sogenannten Ampullenkarzinomen, prognostisch unterschiedliche Subtypen. Wenn wir einen Tumor nicht klar einem der beiden Typen zuordnen können, müssen wir aktuell eine aggressivere Therapie einsetzen. Mithilfe der bildgebenden Massenspektrometrie hoffen wir, künftig auch bei diesen Mischformen eine klare Zuordnung treffen und unseren Patienten die für sie individuell beste und schonendste Therapie anbieten zu können“, sagt PD Dr. Marius Distler, 1. Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Dresden.

Neben der Unterscheidung bekannter Tumor-Typen soll die Methode künftig auch neue Tumor-Klassifizierungen ermöglichen und besonders aggressive Bereiche innerhalb von Tumoren sichtbar machen. Ein besonderes Augenmerk der Wissenschaftler gilt seltenen und besonders schwer zu behandelnden Krebsarten, für die bislang kaum Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Mit diesem Verfahren können auch Fälle untersucht werden, bei denen nur wenig Tumormaterial vorliegt. „Ein weiterer Vorteil der Methode ist, dass wir im Tumor vorhandene Proteinmuster und perspektivisch auch einzelne Proteine ergebnisoffen abbilden und identifizieren können. Bei herkömmlichen immunhistologischen Färbungen entscheidet hingegen bereits die Wahl des Antikörper-Panels darüber, welche Proteine sichtbar gemacht werden. Die ergebnisoffene Betrachtung eröffnet die Möglichkeit, neue Zielproteine für die Tumorthherapie zu entdecken“, erklärt Prof. Baretton.

Das NCT/UCC nutzt ein MALDI-TOF-MS-Gerät der Firma Bruker (Modell „Rapiflex Tissuetyper“). Das Kürzel MALDI-TOF-MS steht für „Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry“. Bei dieser Methode werden zunächst Protonen aus einer Matrix gleichmäßig auf die zu untersuchende Probe übertragen. Anschließend werden die geladenen Moleküle mittels eines gepulsten Lasers in ein Vakuum-Rohr übertragen und durch eine angelegte Hochspannung beschleunigt. Da alle Ionen zu Beginn die gleiche Bewegungsenergie haben, brauchen sie je nach Masse unterschiedlich lange, bis sie auf einen Detektor treffen.



[Abb. 2] Mithilfe des bildgebenden Massenspektrometrie-Verfahrens lässt sich die räumliche Verteilung von Proteinen sichtbar machen. Die orange Färbung zeigt Krebsgewebe eines Tumors der Bauchspeicheldrüse.
© NCT/UCC Dresden / Hönscheid

Dieses Masse-Ladungs-Verhältnis lässt sich berechnen, grafisch darstellen (Abb.2) und mit konventionell bearbeiteten Gewebeschnitten vergleichen. Bei jeder Probe rastert das System zehntausende Messpunkte ab und erzeugt ein Datenvolumen von bis zu 100 Gigabyte. Deshalb stellt die Data Management and Analytics Unit am NCT/UCC Dresden einen großen Datenspeicher zur Verfügung, in dem Messdaten gesammelt werden können.

Das Gerät wurde aus Mitteln des NCT/UCC Dresden finanziert, die im Verhältnis 90 zu zehn durch den Bund und das Land Sachsen bereitgestellt werden. Der laufende Betrieb wird durch das Universitätsklinikum Dresden, die Medizinische Fakultät der TU Dresden sowie durch Fördermittel finanziert. ■

ANSPRECHPARTNER

Prof. Dr. med. Gustavo Baretton
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon 0351 458-3000
gustavo.baretton@ukdd.de

Roboterassistierte Chirurgie beim Magenkarzinom

Felix von Bechtolsheim, Jürgen Weitz, Marius Distler

Klinik und Poliklinik für VTG-Chirurgie, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden

„Tomorrow hopes we have learned something from yesterday“ hat John Wayne einmal in einem Interview gesagt. In Hinblick auf vergangene und aktuelle Forschung zur Therapie von Magenkarzinomen passt dieses Zitat sehr gut. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesem Thema entwickeln sich beständig fort und somit ist die Behandlung dieser Tumoren für ärztliche Kollegen aller beteiligten Fachrichtungen auch bis heute besonders herausfordernd.

Die Geschichte onkologischer Magen Chirurgie beginnt mit Theodor Billroth, dem 1881 die erste erfolgreiche subtotale Gastrektomie gelungen war. Die erste totale Gastrektomie gelang Carl Schlatte 1897 in Zürich. Das chirurgische Vorgehen bei der Magenresektion inklusive der Roux-Y-Rekonstruktion scheint sich dabei auf den ersten Blick seit damals nicht wesentlich geändert zu haben. Erfolgreiche postoperative Verläufe blieben damals aber eher eine Seltenheit [1].

Betrachtet man aber die Entwicklung der chirurgischen Therapie des Magenkarzinoms über die Zeit genauer, zeigt sich, dass das Zitat von John Wayne mehr als ein frommer Wunsch ist. Heute kann das Magenkarzinom mit durchaus guten Ergebnissen behandelt werden. Dabei kommen mittlerweile auch modernste chirurgische Methoden, wie z. B. die OP-Roboter-Systeme zur Anwendung. Dennoch wird die Debatte stets fortgeführt, so unter anderem um das Ausmaß der mit der onkologischen Resektion einhergehenden Lymphadenektomie, scheint sie doch gerade bezüglich des Langzeit-Überlebens von Magenkarzinompatienten eine der richtungsweisenden Komponenten zu sein.

Japanische Chirurgen begannen in den 1980er-Jahren mit der Einführung der heute größtenteils als Standard anerkannten D2-Lymphadenektomie [2]. In Europa hat sich diese Erkenntnis erst wesentlich später durchgesetzt und in den USA wird die D2-Lymphadenektomie bis heute nicht standardmäßig durchgeführt [3]. Auch wenn die D2-Lymphadenektomie heutzutage in Europa als leitliniengerechter Standard gilt, so ist sie doch für den Chirurgen nicht weniger anspruchsvoll und dies gilt insbesondere in Zeiten, in denen der Trend zur minimalinvasiven Chirurgie unverkennbar und auch notwendig ist.

Keine eindeutige Empfehlung ergibt sich aus der Leitlinie bezüglich des operativen Zugangs (offene vs. minimalinvasive Operation). In den Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines hingegen ist die laparoskopische Gastrektomie als Standardoption bei „Clinical Stage I Cancer“ und als vielversprechende Möglichkeit für weiter fortgeschrittene Tumoren bereits eingebunden [4, 5].

Damit folgen die Japaner der aktuellen Studienlage, die für die laparoskopische Magenresektion mindestens ein vergleichbares Kurzzeit- und Langzeit-Outcome wie nach offener Gastrektomie zeigt. Weitere Vorteile der minimalinvasiven Eingriffe ergaben sich in Bezug auf perioperative Mortalität und Morbidität sowie auf das Kurzzeit-Outcome [6–8].

Aufgrund der genannten Vorteile der minimalinvasiven Techniken für die Patienten, rücken die laparoskopische und besonders die roboterassistierte Operationsvariante auch hierzulande immer

mehr in den Mittelpunkt. Aufgrund der Neuartigkeit der roboterassistierten Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie soll auf diese in diesem Artikel näher eingegangen werden.

Für John Wayne kamen all die Erkenntnisse übrigens leider zu spät. Im Rahmen einer Gallenblasenresektion aufgrund langwährender „Gallenprobleme“ wurde zufällig ein Magenkarzinom diagnostiziert und noch in gleicher Sitzung eine Gastrektomie durchgeführt. Trotz erfolgreicher Operation starb der Hollywood-Star nur sechs Monate später im Juni 1979 an den Folgen des Magenkarzinoms [9].

Hintergrund – Magenkarzinom

Die Inzidenz des Magenkarzinoms in Deutschland betrug 2014 bei Männern 23,5 Fälle/100.000 Einwohner und bei Frauen 14,8 Fälle/100.000 Einwohner. Damit zeigte sich bei Frauen ein rückläufiger Trend seit 1999 mit damals 19,5 Fällen/100.000 Einwohner, während die Inzidenz bei Männern etwa konstant blieb (1999: 24,8 Fälle/100.000 Einwohner). Die tumorassoziierte Mortalität reduzierte sich in der gleichen Zeit von 17,2 % auf 13,5 % bei Männern und 14,9 % auf 9,2 % bei Frauen [10]. Ein Umstand, der am ehesten auf die umfangreichere Prophylaxe und verbesserte Therapie zurückzuführen ist.

Die große Erfahrung der japanischen Kollegen in Sachen Behandlung von Magenkarzinomen mag nicht zuletzt daran liegen, dass v. a. in ostasiatischen Ländern, wie z. B. Korea, Mongolei, Japan und China eine deutlich erhöhte Inzidenz von Magenkarzinomen beobachtet wurde. Es folgen Zentral- und Osteuropa

Tiefe	Mukosakarzinom				Submukosakarzinom	
	nicht ulzeriert		ulzeriert		SM 1	SM 2
	≤ 20	> 20	≤ 30	> 30	≤ 30	beliebige Größe
intestinal						
diffus						

Leitlinienkriterien für ER
 Operation in Betracht ziehen
 Erweiterte Kriterien für ER
 Magenresektion mit Lymphknotendissektion

[Tab. 1] Kriterien zur endoskopischen Resektion (ER) und operativen Therapie [4]

sowie Südamerika. Als Risikofaktoren werden insbesondere die Ernährungsgewohnheiten, der Zugang zu frischem Obst und Gemüse, die Verwendung von Konservierungsmitteln, Rauchen, Alkoholkonsum und die Prävalenz von Helicobacter Pylori genannt [11].

Chirurgische Therapie des Magenkarzinoms

Die deutsche Leitlinie sieht für die kurative Therapie des Magenkarzinoms die Resektion vor (Tab. 1). Nur Frühstadien sollten dabei endoskopisch behandelt werden. Alle weiteren Tumoren, soweit kurativ behandelbar, sollten mittels chirurgischer Resektion inklusive einer D2-Lymphadenektomie entfernt werden [4].

Besonderheiten der roboterassistierten Magen Chirurgie

Der minimalinvasive Ansatz bietet mittlerweile eine der offenen Gastrektomie vergleichbare onkologische Sicherheit, allerdings wurden aufgrund der Neuartigkeit der Methode hier bislang kaum roboterassistierte Operationen berücksichtigt [12, 13].

Auch wenn langfristige Ergebnisse zur roboterassistierten Magen Chirurgie noch ausstehen, gibt es doch erste Publikationen, die sich insgesamt zumindest positiv zu diesem Verfahren äußern. Das onkologische Outcome im kurzen Follow-up sowie die Häufigkeit postoperativer Komplikationen ist bei roboterassistierter Chirurgie vergleichbar mit der laparoskopischen und offenen Variante. Bezüglich des Ausmaßes der Lymphknotenresektion sind ähnliche Ergebnisse wie bei der offenen Gastrektomie möglich. Weitere Vorteile sind ein durchschnittlich kürzerer stationärer Aufenthalt im Gegensatz zur offenen OP. Für in der Magen Chirurgie weniger erfahrene Operateure scheint die Verwendung eines OP-Roboters beim Erlernen der komplexen Eingriffe unter anderem aufgrund der intuitiven Handhabung eine schnellere Lernkurve zu bieten [14, 15]. Ein wesentlicher Unsicherheitsfaktor bleibt jedoch vorerst, welchen Einfluss die Roboter Chirurgie auf den langzeitigen onkologischen Verlauf der Patienten haben wird.

Mit kürzeren Krankenhausaufenthalten, weniger Schmerzen, schnellerer

Mobilisation und Weiterem scheinen weitere Vorteile der minimalinvasiven Operation dabei auf der Hand zu liegen. Die Kehrseite der Medaille wird durch längere OP-Dauer und einen deutlich erhöhten Schwierigkeitsgrad für den operierenden Chirurgen abgebildet. Hier geht die Debatte so weit, dass Forderungen erhoben wurden, die besonders schwierige Resektion der Lymphknoten entlang der A. splenica und im Milzhilus (Lymphknotenstation 10) bei laparoskopischen Operationen nicht standardmäßig durchzuführen [16].

Hier aber zeigen sich wiederum die Vorteile der roboterassistierten Chirurgie. Bei der diffizilen, zeitintensiven und prognosebestimmenden Lymphadenektomie kann sie durch die hohe Beweglichkeit der Instrumente, hochauflösende dreidimensionale Sicht und entspannter Körperhaltung des Operateurs ihre wesentlichen Stärken ausspielen, ohne Kompromisse hinsichtlich der Radikalität der Operation eingehen zu müssen [14]. Besonders adipöse Patienten, die bislang eher als schlecht minimalinvasiv operierbar angesehen wurden, können von der roboterassistierten OP-Technik profitieren [17]. Zukünftig könnten sich zusätzliche Vorteile der robotergestützten Chirurgie ergeben, wie beispielsweise die Möglichkeit einer intraoperativen Navigation durch Nutzung von Fluoreszenz-Markern. Diese Marker werden schon heute zur Darstellung von Tumor, Lymphknoten oder Durchblutung genutzt. Durch die präoperative Gabe von z. B. Indocyanin-Grün in bzw. um den Tumor können z. B. die ableitenden Lymphwege und auch akzessorische und variable Lymphknoten während der Operation dargestellt werden. Dies ermöglicht ein

präziseres Festlegen der Resektionsgrenzen und könnte Lokalrezidive aufgrund von Lymphknotenmetastasen außerhalb der üblichen D2-Lymphadenektomie reduzieren [18].

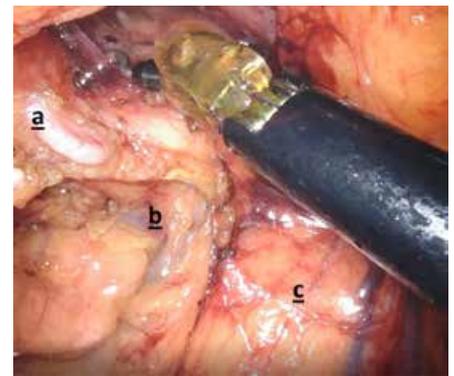
Bereits im Vorfeld einer roboterassistierten Operation sollte im Rahmen der präoperativen Vorbereitung bedacht werden, dass dem Operateur die Haptik vollständig fehlt und die Orientierung im Situs aufgrund deutlicher Vergrößerung und eingeschränkter Sicht der Optik auch beeinträchtigt sein kann. Somit sollte eine präoperative Bildgebung auch dahingehend angefertigt und genutzt werden, um Tumorlokalisation, anatomische Gegebenheiten und eventuelle aberrante bzw. akzessorische Gefäße exakt darzustellen. Meist reichen hier die von der Leitlinie sowieso empfohlene Staging-CT und Endoskopie (mit histologischer Sicherung) aus [4]. Eine Empfehlung oder eindeutige Studienlage, für welche Patienten und bis zu welchem Tumor-Stadium eine roboterassistierte Gastrektomie überhaupt möglich oder sinnvoll ist, gibt es bislang nicht. Betrachtet man bisherige Veröffentlichungen, so gewinnt man den Eindruck, dass, ähnlich der laparoskopischen Gastrektomie, vor allem bei niedrigeren Tumorstadien die roboterassistierte Variante indiziert wird [15, 19].

Die roboterassistierte Gastrektomie in der Praxis

Für die praktische Durchführung einer roboterassistierten Gastrektomie wird der Patient zunächst in Rückenlage so auf einer Vakuummatratze gelagert, dass intraoperativ eine sichere Antitrendelenburg-Lagerung möglich ist,

durch die der Magen optimal exponiert wird. Nach Anlage eines Pneumoperitoneums erfolgt eine erste videoskopische Exploration der abdominalen Höhle zum Ausschluss von Gründen für einen frühzeitigen Abbruch (z. B. Peritonealkarzinose) bzw. für eine Konversion der Operation (z. B. Adhäsionen). Anschließend erfolgt das Einbringen der weiteren Trokare (vier Trokare, ausgehend vom zumeist verwendeten DaVinci-OP-Robotersystem von Intuitive®) und einem Hilfstrokar für den OP-Assistenten, der steril am Tisch steht. Über diesen Hilfstrokar kann die Bergung von beispielsweise resezierten Lymphknoten erfolgen, gesaugt bzw. gespült oder können Hilfsmittel in den Situs eingebracht werden. Während der Operation werden Gastrektomie und Lymphadenektomie nicht getrennt vorgenommen, sondern nach Möglichkeit erfolgt die En-bloc-Resektion der Lymphknoten mit dem Hauptpräparat (Abbildung 1–4). Einzelne Lymphknotenstationen (z. B. die Lymphknotenstation 10 im Milzhilus) können aus taktischen Gründen allerdings auch hier erst nach Resektion des Magens reseziert und dann gesondert geborgen werden. Des Weiteren erfolgt die Bergung des Präparates über einen Hilfsschnitt, zumeist eine Minilaparotomie im Oberbauch oder einen Pfannenstielschnitt. Die Kontinuität kann dann je nach vorhergegangenem Ausmaß der Gastrektomie analog zu offenen oder laparoskopischen Eingriffen als Ösophagojejunostomie oder Gastrojejunostomie nach Roux-Y rekonstruiert werden.

Postoperativ gibt es im Wesentlichen im Hinblick auf Krankenhausaufenthalt, Komplikationen, Wundheilung



[Abb. 1] Lymphknotenstation 6: A. gastroepiploica (a), Henle-Trunk (b), Pankreas (c)

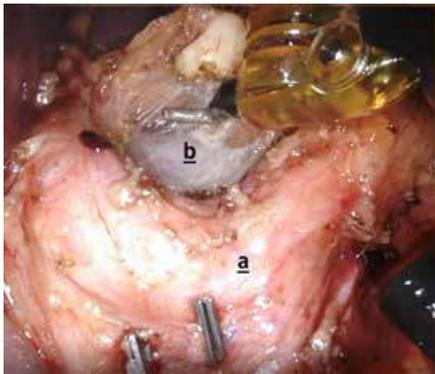
und Schmerzen keine Unterschiede zu laparoskopischen Operationen, allerdings zeigt sich im Vergleich zur offenen Operation bezüglich der genannten Punkte ein Vorteil für die minimalinvasiven Ansätze [20].

Kontraindikationen der roboterassistierten Gastrektomie

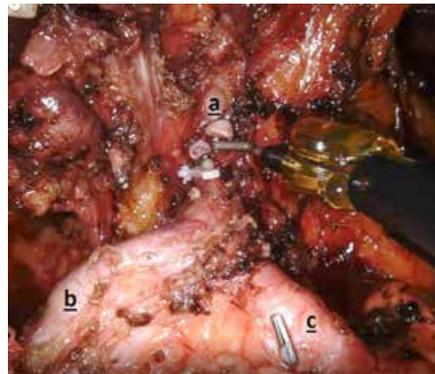
Hierzu gehören z. B. schwere Herz- und Lungenerkrankungen, portale Hypertension, große Bauchwandhernien, Adhäsionen und Briden nach vorangegangenen großen abdominalen chirurgischen Eingriffen, Niereninsuffizienz, Blutgerinnungsstörungen und Schwangerschaft. Weitere limitierende Faktoren können die Ausdehnung des Karzinoms, technische Möglichkeiten und Erfahrung der Operateure sein.

Zusammenfassung

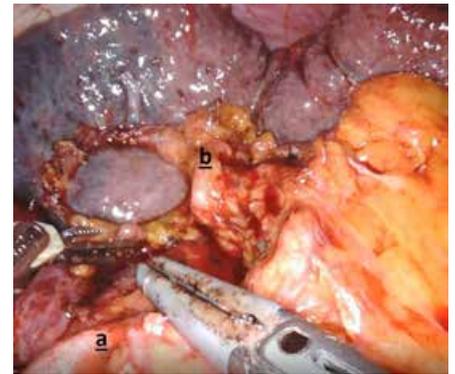
Der Einsatz von OP-Robotersystemen in der Viszeralchirurgie ist verhältnismäßig neu, wird aber dennoch sowohl von Chirurgen, als auch durch die hohe Nachfrage seitens der Patienten stark vorangetrieben. Wenngleich sich somit



[Abb. 2] Lymphknotenstation 8a/8p: A. hepatica communis (a), V. porta (b)



[Abb. 3] Truncus coeliacus/Lymphknotenstation 9: A. gastrica sinistra bereits abgesetzt (a), A. hepatica communis (b), A. lienalis (c)



[Abb. 4] Milzhilus/Lymphknotenstation 10 und A. lienalis/Lymphknotenstation 11d: A. lienalis (a), Milzhilus (b)

die Anzeichen verdichten, dass die laparoskopische Chirurgie durch die OP-Robotersysteme einen ernsthaften Konkurrenten bekommen hat, sollte dabei stets bedacht werden, dass es bislang kaum langfristige Untersuchungen zu Sinn, Nachhaltigkeit und Sicherheit dieser Methode gibt bzw. diese aktuell noch im Gange sind.

Erste Studien zeigen zumindest, dass Machbarkeit, onkologische Gründlichkeit und Short-Term-Outcome zumindest nicht gegen roboterassistierte Gastrektomien sprechen. Weitere Anhaltspunkte wie die schnelle Lernkurve der Operateure und die hohe Bewegungsfreiheit der Instrumente im Vergleich zur Laparoskopie scheinen eher einen Vorteil der Robotersysteme zu belegen. Dazu kommen weitere Zukunftstechnologien wie dreidimensionale Sicht oder Fluoreszenz darstellende Kamerasysteme. Stellt man nun der roboterassistierten Gastrektomie die offene Chirurgie gegenüber, so spielen der erstgenannten zusätzlich die Vorteile der minimalinvasiven Eingriffe

(kürzere Krankenhausaufenthalte, weniger Schmerzen, weniger postoperative Komplikationen etc.) in die Karten.

Insgesamt kann somit davon ausgegangen werden, dass unter den richtigen Bedingungen und nach gründlicher präoperativer Vorbereitung die roboterassistierte Gastrektomie beim Magenkarzinom eine nach heutigen Erkenntnissen sichere Alternative zur laparoskopischen Gastrektomie ist. Insbesondere gewisse Risikogruppen, wie z. B. adipöse und ältere Patienten könnten hierbei von dieser OP-Methode profitieren, ohne Abstriche bezüglich der onkologischen Radikalität machen zu müssen. Inwiefern sich jedoch die roboterassistierte Gastrektomie auf das onkologische Langzeit-Outcome der operierten Patienten auswirkt, bleibt vorerst Gegenstand laufender und zukünftiger Studien.

Auch wenn die Verwendung von OP-Robotersystemen verheißungsvoll scheint, so obliegt es doch den behandelnden Ärzten, die Patienten diesbezüglich

vorurteilsfrei aufzuklären, gründlich zu selektionieren und vorzubereiten. Die Operation und insbesondere die Indikationsstellung sollten dabei stets neuesten Erkenntnissen angepasst werden. Hierfür wird die kommende Forschung zeigen, ob wir morgen etwas von gestern gelernt haben. ■

ANSPRECHPARTNER

PD Dr. med. Marius Distler
Klinik und Poliklinik für VTG-Chirurgie
Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
marius.distler@ukdd.de

LITERATUR

- [1] J. O. Robinson, "The history of gastric surgery," *Postgrad. Med. J.*, vol. 36, no. 422, pp. 706–713, 1960.
- [2] P. Morgagni, D. Tringali, G. La Barba, G. Vittimberga, and G. Ercolani, "Historical assumptions of lymphadenectomy," *Transl. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2016, no. DEC, pp. 1–5, 2016.
- [3] T. Chen, D. Yan, Z. Zheng, J. Yang, and X. D. E. Dong, "Evolution in the surgical management of gastric cancer: Is extended lymph node dissection back in vogue in the USA?," *World J. Surg. Oncol.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–8, 2017.
- [4] "Magenkarzinom , Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und oesophagoastralen Uebergangs"; *Leitlinienprogr. Onkol.*, 2017.
- [5] Y. Kodera and T. Sano, "Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)," *Gastric Cancer*, vol. 20, no. 1, pp. 1–19, 2017.
- [6] Z. Zou et al., "Laparoscopic vs open D2 gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A meta-analysis," vol. 20, no. 44, pp. 16750–16764, 2014.
- [7] K. Beyer et al., "Laparoscopic versus open gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies," vol. 1, pp. 1–19, 2019.
- [8] Z. Wang et al., "Short-term surgical outcomes of laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer in North China: a multicenter randomized controlled trial," *Surg. Endosc.*, vol. 0, no. 0, p. 0, 2018.
- [9] "John Wayne's Stomach Removed - The New York Times." [Online]. Available: <https://www.nytimes.com/1979/01/13/archives/john-waynes-stomach-removed.html>. [Accessed: 30-Aug-2019].
- [10] "Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut, Krebs - Datenbankabfrage." [Online]. Available: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html. [Accessed: 05-May-2019].
- [11] L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, and A. Jemal, "Global cancer statistics, 2012.," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 65, no. 2, pp. 87–108, 2015.
- [12] S. Olmi et al., "Total and Subtotal Laparoscopic Gastrectomy for the Treatment of Advanced Gastric Cancer: Morbidity and Oncological Outcomes," *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.*, vol. 28, no. 3, pp. 278–285, 2017.
- [13] D. J. Park et al., "Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: A large-scale multicenter retrospective study," *Surg. Endosc.*, vol. 26, no. 6, pp. 1548–1553, 2012.
- [14] S. H. Tsai et al., "Advances in Laparoscopic and Robotic Gastrectomy for Gastric Cancer," *Pathol. Oncol. Res.*, vol. 23, no. 1, pp. 13–17, 2017.
- [15] K. Huang, Y. Lan, and W. Fang, "Initial Experience of Robotic Gastrectomy and Comparison with Open and Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer," pp. 1303–1310, 2012.
- [16] W. J. Eshuis, M. I. van Berge Henegouwen, W. A. Draaisma, and S. S. Gisbertz, "Compliance to D2 lymphadenectomy in laparoscopic gastrectomy," *Updates Surg.*, vol. 70, no. 2, pp. 197–205, 2018.
- [17] J. Lee, Y. M. Kim, Y. Woo, K. Obama, S. H. Noh, and W. J. Hyung, "Robotic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer patients with high body mass index: comparison with conventional laparoscopic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy," *Surg. Endosc.*, vol. 29, no. 11, pp. 3251–3260, 2015.
- [18] D. Symeonidis and K. Tepetes, "Techniques and Current Role of Sentinel Lymph Node (SLN) Concept in Gastric Cancer Surgery," vol. 5, no. January, pp. 1–9, 2019.
- [19] A. Coratti, M. Anncchiarico, M. Di Marino, E. Gentile, F. Coratti, and P. C. Giulianotti, "Robot-assisted gastrectomy for gastric cancer: Current status and technical considerations," *World J. Surg.*, vol. 37, no. 12, pp. 2771–2781, 2013.
- [20] M. Hyun, C. Lee, H. Kim, Y. Tong, and S. Park, "Systematic review and meta-analysis of robotic surgery compared with conventional laparoscopic and open resections for gastric carcinoma," pp. 1566–1578, 2013.

Stellenwert der photodynamischen Therapie bei fokalem Prostatakarzinom

Angelika Borkowetz, Christian Thomas

Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Dresden

Einleitung

Das histologisch gesicherte, lokal begrenzte Prostatakarzinom (PCa) wird entsprechend des Tastbefundes, der Höhe des PSA-Wertes und dem Gleason Score als Niedrig-, Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa klassifiziert [1]. Das Risiko entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor zeitnah voranschreitet bzw. metastasiert. Entsprechend der Risikoklassifikation ergeben sich verschiedene Therapieoptionen angeboten [1, 2]. Patienten mit einem lokal begrenzten Intermediär- oder Hoch-Risiko-PCa werden die kurativen Therapieoptionen mittels radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie empfohlen [1, 2].

Allerdings sind diese Therapieoptionen mit potenziellen funktionellen Risiken verbunden. Hierzu zählen bei radikaler Prostatektomie die Inkontinenz, die erektile Dysfunktion als auch die Blutung. Bei der Strahlentherapie können akute und chronische Entzündungen der Harnblase und des Rektums (Strahlenzystitis, Strahlenproktitis), Harnröhrenstrikturen sowie im weiteren Verlauf Sekundärtumore entstehen [3–8].

Patienten mit einem sogenannten Niedrig-Risiko-PCa haben ein sehr geringes Risiko, tumorbedingt zu versterben oder Metastasen zu entwickeln. Daher kann diesen Patienten neben den kurativen Therapieoptionen eine sogenannte aktive Überwachung des Tumors mit engmaschigen Kontrollen des PSA-Wertes und Kontrollbiopsien angeboten werden [1, 2]. Dies ist notwendig, um einen möglichen Tumorprogress frühzeitig zu erkennen und den Patienten einer der kurativen Therapieoptionen zuführen zu können. Allerdings verlassen etwa

die Hälfte der Patienten, die aufgrund eines Niedrig-Risiko-PCa eine Überwachungsstrategie eingehen, diese innerhalb von zehn Jahren. In den meisten Fällen ist dies begründet aufgrund eines nachgewiesenen Tumorprogresses, aber auch aufgrund der Unsicherheit bei nicht behandeltem Tumor [9].

Es besteht der Wunsch nach neuartigen Therapieverfahren, die einen Organerhalt ermöglichen und dabei eine zufriedenstellende onkologische und funktionelle Sicherheit bieten. Ein innovativer Ansatz besteht hier in der fokalen Behandlung des PCa. Bei der fokalen Therapie werden gewebsschonend nur ein Teil oder mehrere Teilbereiche der Prostata behandelt, die mit dem Tumor befallen sind. Das restliche Prostatagewebe bleibt unbehandelt. Durch die Visualisierung des PCa in der multiparametrischen Magnetresonanztomographie ist es möglich, die Tumorherde gezielt unifokal- oder multifokal zu behandeln [10, 11]. Eine weitere Option einer fokalen Therapie ist die Hemiablation der Prostata, bei der der komplette Seitenlappen der Prostata, der das PCa aufweist, komplett behandelt wird [10, 11]. Verschiedene Methoden der fokalen Therapie werden mittlerweile angewendet. Hierzu zählen der hochfrequente Ultraschall, Laserablationsverfahren, die Radiofrequenzablation, die Cryotherapie sowie die irreversible Elektroporation. Die bisherige Evidenz zu all diesen bislang genannten Verfahren ist jedoch insbesondere in Bezug auf das onkologische Ergebnis nicht ausreichend genug.

Eine Ausnahme stellt hier die photodynamische Therapie mit der Substanz Padeliporfin (Tookad®) dar. Bei diesem

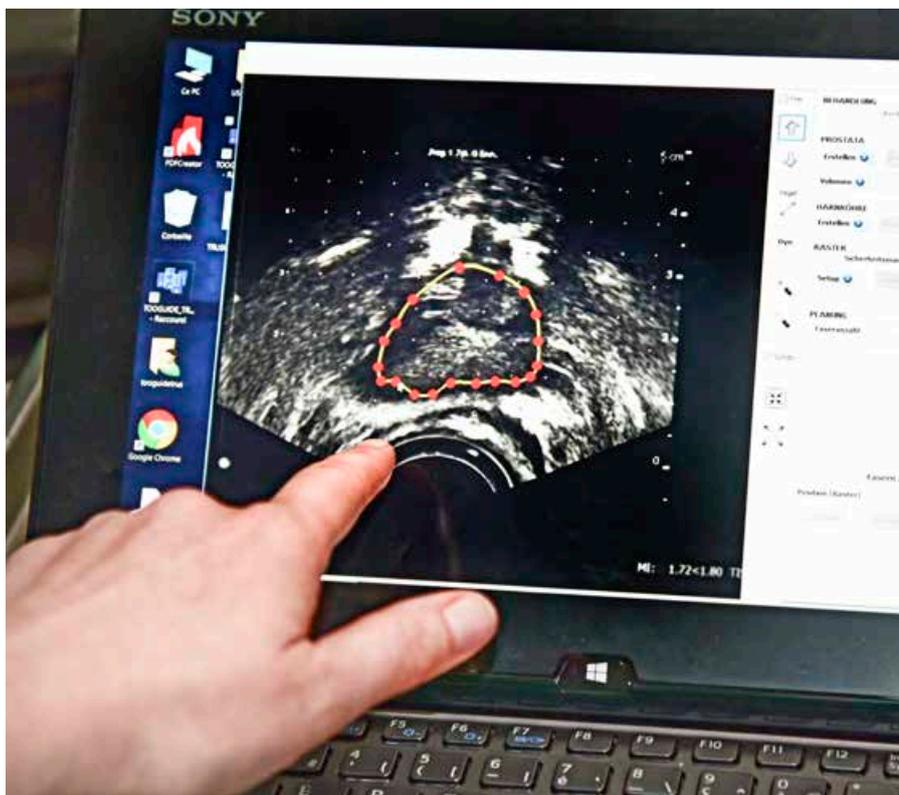
Verfahren, auch Tookad-Therapie genannt, kommt es zu einer Gefäßokklusion und Zelldestruktion, welche durch die Reaktion mit dem i.v.-applizierten Photosensitizer Padeliporfin und dem Licht der Wellenlänge von $\lambda=753$ nm in Anwesenheit von Sauerstoff entsteht [12]. Das Endresultat ist eine Nekrose und Destruktion des behandelten Gewebes unter Erhalt der restlichen Prostata. Im Gegensatz zu den anderen oben genannten Verfahren, und somit als Alleinstellungsmerkmal, basiert die Zulassung des Tookad-Verfahrens durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) auf einer multizentrischen, prospektiven randomisierten Phase-III-Studie, in der das Tookad-Verfahren (n=206) mit der aktiven Überwachung (n=207) bei Patienten mit Niedrig-Risiko-PCa verglichen wurde [13].

Indikation für das Tookad-Verfahren

Basierend auf der Studie von Azzouzi et al. [13] ist das Tookad-Verfahren derzeit zur Behandlung des unilateralen PCa mit einem Gleason Score 6, einem PSA-Wert ≤ 10 ng/ml und einem klinischen Stadium von max. cT2a (Nachweis eines tastsuspekten Herdes in maximal 50% eines Prostataseitenlappens) zugelassen. Das befallene Tumolvolumen ist dabei definiert auf maximal drei positive Zylinder mit einer maximalen Tumorfiltrationslänge von 5 mm/Zylinder oder 1–2 positive Zylinder mit einer Tumorfiltration $\geq 50\%$ /Zylinder oder einer PSA-Dichte $\geq 0,15$ ng/ml² [14].

Ablauf der Tookad-Behandlung

Die Durchführung der Behandlung erfolgt unter Vollnarkose, um Bewegungen des Patienten zu vermeiden. Zunächst



[Abb. 1] Therapieplanung mit der Tooguide-Planungssoftware.

erfolgt die Segmentierung der Prostata in 5-mm-Schnitten mittels Ultraschall (Abb. 1). Diese Segmente werden in die Planungssoftware „Tooguide“ transferiert. Mit deren Hilfe erfolgt dann die Therapieplanung über die Berechnung des Behandlungsvolumens und die Positionierung der einzuführenden Laserfasern.

Transperineal werden in den zu behandelnden Seitenlappen Trokarnadeln anhand der Therapieplanung platziert (Abb. 2). Nach erfolgter Platzierung der Nadeln werden die Fasern eines Niedrig-Energie- Lasers in die Trokare eingeführt. Nach erfolgten Vorbereitungen wird das Tookad-Medikament

intravenös mit einer Dosierung von 3,66 mg/kg Körpergewicht appliziert. Da dieses bei einer Wellenlänge von 753 nm aktiviert wird und die Wellenlänge im Infrarot-Bereich und somit im oberen Bereich des Lichtspektrums der Deckenbeleuchtung und des Sonnenlichts enthalten ist, erfolgt eine Abdunkelung des Eingriffsraumes vor Applikation des Medikamentes sowie ein komplettes Abdecken des Patienten, um Sekundärschäden der Haut und der Retina zu vermindern. Die Behandlungszeit beträgt etwa 22 Min. Nach Beendigung der Behandlung werden die Laserfasern mit den Trokaren entfernt. Die Extubation und der Transfer des Patienten in das Überwachungszimmer erfolgt

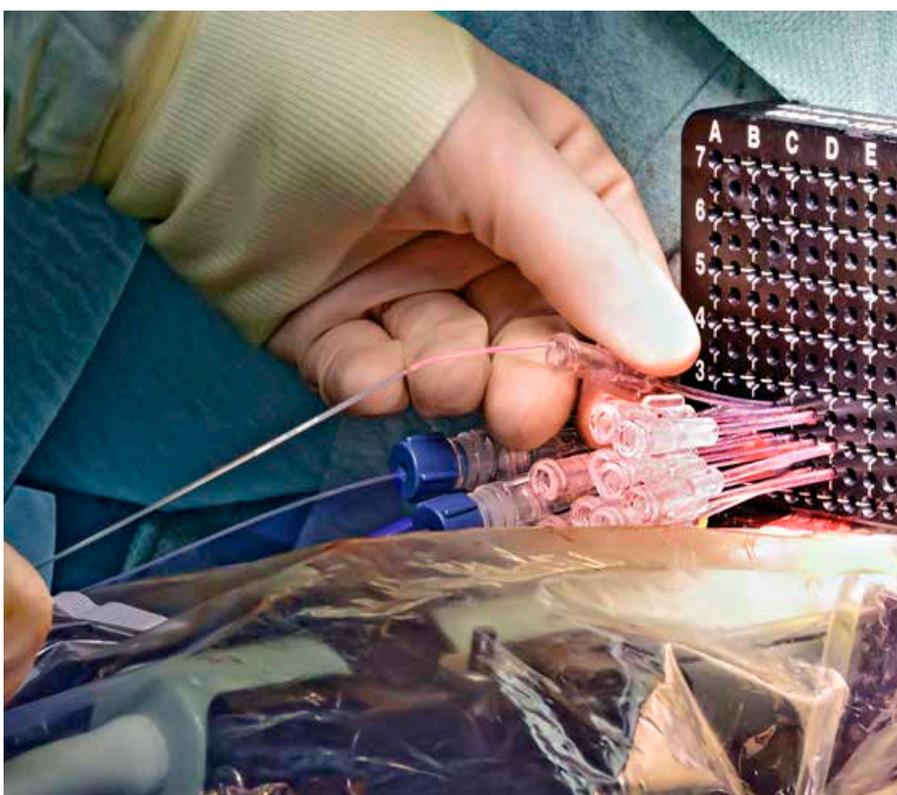
im Dämmerlicht. Bis sechs Stunden nach dem Eingriff soll der Patient in diesem Dämmerlicht verbringen, um Verbrennungen der Haut und der Retina zu vermeiden. Der Patient kann am dritten postoperativen Tag entlassen werden.

Potenzielle Nebenwirkungen durch das Tookad-Verfahren

Die Behandlung mit dem Tookad-Verfahren weist eine gute Verträglichkeit sowie ein geringes Nebenwirkungsprofil auf. Basierend auf den Erfahrungen am eigenen Patientenkollektiv ist nach erfolgtem Tookad-Verfahren eine Integration in den Berufsalltag zeitnah möglich. Die am häufigsten in der Zulassungsstudie beschriebenen Grad 1 – 2 Nebenwirkungen schließen Harnwegsinfektionen (10 %), Dysurie (26 %), Hämaturie (28 %), Restharnbildung (15 %) sowie erektile Dysfunktion (37 %) ein, welche mittels z. B. PDE-5-Inhibitoren behandelt werden konnten [13]. Als Grad 3 – 4 Nebenwirkungen wurden Prostatitis (2 %), akuter Harnverhalt (2 %) und erektile Dysfunktion (1 %) dokumentiert [13].

Onkologische Ergebnisse nach der Behandlung mit dem Tookad-Verfahren

In der Phase-III-Zulassungsstudie (CLIN1001PCM301) konnte gezeigt werden, dass bei einem medianen Follow-up von 24 Monaten Patienten, die mit dem Tookad-Verfahren behandelt wurden (n=206), der Krankheitsprogress im Vergleich zu Patienten mit aktiver Überwachung (n=207) um 66 % bei insgesamt guter Verträglichkeit reduziert wurde (adjustierte Hazard Ratio (HR) 0,34; 95 %-Konfidenzintervall (KI)



[Abb. 2] Transperineales Einsetzen der Trokarnadeln in den zu behandelnden Prostataseitenlappen.

Ausblick

Auch wenn aktuell noch Daten zum langfristigen onkologischen Verlauf ausstehen, erscheint das Tookad-Verfahren als Alternative für die aktive Überwachung bei Patienten mit Niedrig-Risiko-PCa. Eine Darstellung dieses Verfahrens in den aktuellen Leitlinien zur Behandlung des Prostatakarzinoms steht noch aus [1, 3]. Der Einsatz des Verfahrens bei aggressiveren Tumoren, wie beim unilateralen Intermediär-Risiko-PCa, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen [17]. Bei Tumornachweis der Gegenseite kann im individuellen Ansatz die erneute Tookad-Behandlung eine Option darstellen. ■

0,24 – 0,46; $p < 0,0001$). Ebenso unterzogen sich weniger Patienten mit Tookad einer definitiven Therapie durch eine radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie (6 % vs. 29 %; $p < 0,0001$) [13]. Gill et al. publizierten 2018 die Ergebnisse des medianen Follow-up von vier Jahren nach Behandlung bzw. Einschluss in die Studie. Hier zeigte sich, dass 53 % der Patienten im aktiven Überwachungsarm vs. 24 % der Patienten im Behandlungsarm mit Tookad eine kurative Therapie erhalten hatten (HR 0,31; 95 % KI 0,21 – 0,46; $p < 0,001$) [15]. Gründe für den Wechsel zur kurativen Therapie waren hauptsächlich der Progress des Gleason Scores (Tookad-Arm: 61 %, aktiver Überwachungsarm 49 %),

als auch reiner Progress des Tumorumfanges (Tookad-Arm: 11 %, aktiver Überwachungsarm: 26 %) [15]. Die Durchführung der radikalen Prostatektomie als Salvage-Therapie nach erfolgter Behandlung mit dem Tookad-Verfahren ist mit einem vertretbaren onkologischen und funktionellen Ergebnis möglich. In einer aktuellen Studie an 42 Patienten, die eine radikale Prostatektomie nach Tookad-Versagen erhalten hatten, zeigte sich bei 31 % der Patienten Tumorstadium $\geq pT3$ [16]. Funktionell zeigte sich eine gute Kontinenzrate (keine Vorlagen: 64 %, eine Vorlage: 24 %) sowie eine gute Erektionsfähigkeit auf (gute Erektion: 11 %; Erektion möglich mit Hilfsmitteln: 64 %) [16].

ANSPRECHPARTNER

Prof. Dr. Christian Thomas
Klinik und Poliklinik für Urologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
christian.thomas@ukdd.de

REFERENZEN

1. Mottet, N., et al., EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2017. 71(4): p. 618-629.
2. Robert Koch Institut, G.d.e.K.i.D.e.V., Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.
3. S3-Leitlinie-Prostatakarzinom, Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/0220L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html>. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2016.
4. Adam, S., et al., Health-related quality of life in long-term survivors with localised prostate cancer by therapy-Results from a population-based study. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2019: p. e13076.
5. Froehner, M., et al., Urinary tract-related quality of life after radical prostatectomy: open retropubic versus robot-assisted laparoscopic approach. *Urol Int*, 2013. 90(1): p. 36-40.
6. Froehner, M., et al., Perioperative complications after radical prostatectomy: open versus robot-assisted laparoscopic approach. *Urol Int*, 2013. 90(3): p. 312-5.
7. Johansson, E., et al., Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(9): p. 891-9.
8. Sureda, A., et al., Health-related quality of life in men with prostate cancer undergoing active surveillance versus radical prostatectomy, external-beam radiotherapy, prostate brachytherapy and reference population: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*, 2019. 17(1): p. 11.
9. Weber, D.C. and C. Combesure, The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus external beam radiation therapy for localized prostate cancer: a population-based study on 17,845 patients. In regard to Bhojani et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:342-348.). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 78(1): p. 314-5; author reply 315.
10. Briganti, A., et al., Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol*, 2018. 74(3): p. 357-368.
11. van der Poel, H.G., et al., Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol*, 2018. 74(1): p. 84-91.
12. Kasivisvanathan, V., M. Emberton, and H.U. Ahmed, Focal therapy for prostate cancer: rationale and treatment opportunities. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2013. 25(8): p. 461-73.
13. Arumainayagam, N., et al., Photodynamic therapy for focal ablation of the prostate. *World J Urol*, 2010. 28(5): p. 571-6.
14. Azzouzi, A.R., et al., Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(2): p. 181-191.
15. Gill, I.S., et al., Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. *J Urol*, 2018. 200(4): p. 786-793.
16. Pierrard, V., et al., Radical Prostatectomy after Vascular Targeted Photodynamic Therapy with Padeliporfin: Feasibility, and Early and Intermediate Results. *J Urol*, 2019. 201(2): p. 315-321.
17. Rodriguez-Rivera, J.A., et al., Expanding indication of padeliporfin (WST11) vascular-targeted photodynamic therapy: results of prostate cancer Latin-American multicenter study. *Actas Urol Esp*, 2018. 42(10): p. 632-638.

Was Krebspatienten wissen wollen – und von wem

Susanne Weg-Remers, Birgit Hiller

Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

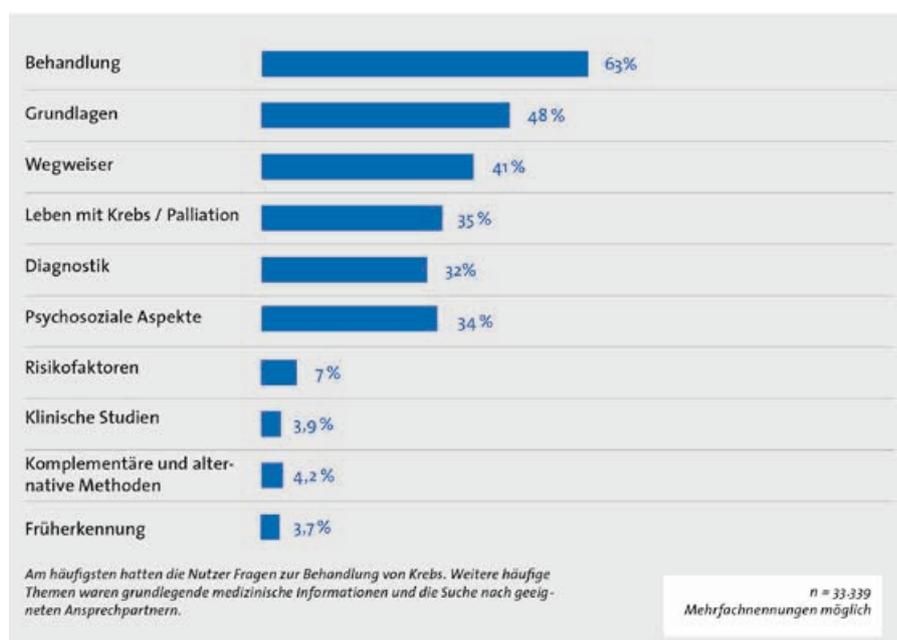
Was bewegt Krebspatienten dazu, über das Arztgespräch hinaus nach Informationen zu ihrer Erkrankung zu suchen? Der Bedarf ist groß. Einen Einblick in das Themenspektrum bieten die Anfragen an den Krebsinformationsdienst sowie seine regelmäßigen Nutzerbefragungen [3, 4]. Allein 2018 wurden annähernd 33.500 Anfragen individuell beantwortet, überwiegend per Telefon, aber auch per E-Mail.

Sachinformation, Rückversicherung, Entscheidungshilfe

Krebspatienten stellten mit 45 Prozent im Jahr 2018 die größte Nutzergruppe dar, gefolgt von Angehörigen (28 Prozent). Diese fungieren häufig als Vermittler für Betroffene, haben aber auch eigene Informationsbedürfnisse [6]. Insbesondere Menschen mit überdurchschnittlicher Bildung kontaktieren den Krebsinformationsdienst. Andere, noch vor wenigen Jahren relevante Prädiktoren für die aktive Suche, wie etwa ein jüngeres Lebensalter, haben an Bedeutung verloren [7].

Die meisten Anfragenden nutzen den Kontakt zum Krebsinformationsdienst für vielfältige Fragen rund um die Erkrankung (Abb. 1). Hinter den Sachfragen steht häufig der Wunsch nach Entscheidungshilfe, nach Rückversicherung und Einordnung des vorhandenen Wissens. Dies überwiegt sogar die Zahl der Bitten um eine konkrete Handlungsempfehlung, wie eine gesonderte Befragung von 3.359 Anrufern von Juli 2016 bis zum April 2017 zeigte.

Wie bewerteten die Umfrageteilnehmer den Nutzen ihrer aktiven Informationssuche? Die Mehrzahl fühlte sich besser orientiert und konnte das Vorgehen



[Abb. 1] Themen der Anfragen an den Krebsinformationsdienst 2018

ihrer Ärzte besser verstehen. Die Informationen wurden als hilfreich für Arztgespräche und die Behandlungsplanung empfunden.

Aktive Informationssuche: keine Kritik an den behandelnden Ärzten

Die emotionalen Erwartungen Betroffener waren schwerer zu erfüllen: Nicht wenige Nutzer zeigten sich enttäuscht, dass ihnen der Krebsinformationsdienst keine andere Behandlungsoption als ihre Ärzte vorschlagen konnte. Rund zwei Drittel der Patienten fühlten sich nach dem Kontakt aber zuversichtlicher und weniger ängstlich. Auch mehr Vertrauen in die Versorgung und speziell in die behandelnden Ärzte wurden als positive Effekte benannt.

Die Mehrzahl der Umfrageteilnehmer war zudem mit der von ihren Ärzten

vermittelten Information zufrieden – nur 15 Prozent fühlten sich im Arztgespräch nicht gut informiert.

Internetnutzung: mangelnde Medienkompetenz

Fast alle Befragten hatten auf mehrere Informationsquellen zurückgegriffen. An erster Stelle stand für Patienten der Kontakt zu Fachärzten. An zweiter Stelle folgte allerdings das Internet – das für Angehörige von vornherein den ersten Platz einnahm.

Die überragende Rolle, die das Internet heute für die Suche nach Krebsinformationen spielt, wird in anderen Untersuchungen bestätigt, beispielsweise in Studien der Bertelsmann Stiftung [1, 2]. Auch hier zeigt sich: Die meisten Menschen suchen im Internet nicht einfach nur nach Gesundheitsinformationen. Ihnen sind Rückversicherung

und Mut machende Aussagen ebenso wichtig, hinzu kommt der Austausch mit anderen.

Der subjektiv erlebten Zufriedenheit mit „Dr. Google“ steht mangelnde Medienkompetenz entgegen: Nutzer vertrauen vor allem Informationen, die ihren persönlichen Einstellungen und ihrem Vorwissen entsprechen – die Gefahr einseitiger oder falscher Information ist

vorprogrammiert. Trotzdem begleitet nur ein Fünftel der ebenfalls befragten Ärzte Patienten bei der Informationssuche im Internet.

Unterstützung für Patienten bieten

Das Fazit der Bertelsmann-Autoren: Sie ermuntern Mediziner, die Informationsquelle Internet „strategisch“ zu nutzen und sich als Coach ihrer Patienten zu

verstehen. Dabei spielt der Verweis auf seriöse Informationsangebote und die Merkmale guter Gesundheitsinformation eine große Rolle.

Als Unterstützung für das Gespräch mit Patienten steht das Informationsblatt „Krebs im Internet“ zur Verfügung: Hier listet der Krebsinformationsdienst aktuelle Qualitätskriterien für seriöse Informationen auf [5]. ■

Wissen gezielt nutzen –
ein Angebot für Fachkreise

0800 – 430 40 50
Mo bis Fr von 8:00 – 20:00 Uhr

kid.med@dkfz.de

www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise

ANSPRECHPARTNER

Dr. med. Susanne Weg-Remers
Krebsinformationsdienst
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
Telefon: 06221 42-2890
s.weg-remers@dkfz.de

WEITERFÜHRENDE INFORMATIONEN

1. Bertelsmann Stiftung (Hrsg.): Gesundheitsinfos: Wer sucht, der findet – Patienten mit Dr. Google zufrieden. Spotlight Gesundheit – Daten, Analysen, Perspektiven, Nr. 2, zitiert nach <https://www.bertelsmann-stiftung.de/de/publikationen/publikation/did/spotlight-gesundheit-gesundheitsinfos/>
2. Feldwisch-Drentrup H, Kuhrt N (2019): Schlechte und gefährliche Gesundheitsinformationen. Bertelsmann Stiftung, doi:10.11586/2019034, zitiert nach <https://www.bertelsmann-stiftung.de/de/publikationen/publikation/did/schlechte-und-gefaehrliche-gesundheitsinformationen/>
3. Heimer A, Henkel M (2012): Bedarf an Krebsinformation in der Bevölkerung. Repräsentative Befragung im Auftrag des Krebsinformationsdienstes des Deutschen Krebsforschungszentrums. Akademische Verlagsgesellschaft AKA, Heidelberg. Abrufbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/info/krebsinformationsbedarf-2012-bevoelkerung.pdf>
4. Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.): Jahresberichte 2013 – 2018. Abrufbar unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/wirueberuns.php>, Abschnitt „Zum Weiterlesen“
5. Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum: Informationsblatt „Krebs im Internet: Sicher surfen – so finden Sie gute Information“ (PDF), zum Download und zur kostenlosen Bestellung unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/iblatt-sichersurfen.pdf>
6. Reifegerste D, Czerwinski F, Rosset M, Baumann E, Kludt E, Weg-Remers S (2019): Demographic and cancer-related differences between self-seeking patients and supported patients: Analysis of cancer information-service data. *Psychooncology*. 28(4):759-766. doi: 10.1002/pon.5016
7. Rosset M, Reifegerste D, Baumann E, Kludt E, Weg-Remers S (2019): Langzeittrends beim Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) Bundesgesundheitsblatt, 62(9), 1120-1128, doi:10.1007/s00103-019-02996-w

NCT/UCC-Benefizlauf: 470 Läufer setzen Zeichen gegen Krebs

Anna Kraft
NCT/UCC



Gelungener Auftakt: Beim ersten Benefizlauf des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) gingen am 2. Juli zwischen 17 und 21 Uhr rund 470 Läufer im Dresdner Waldpark an den Start (Abb. 1). Allein oder im Team legten alle Teilnehmer gemeinsam mehr als 3.100 Kilometer zurück. Gut 10.000 Euro an Spendengeldern für die Krebsforschung konnten erzielt werden.

Eine Krebserkrankung bringt das Leben aus dem Tritt und den gewohnten Alltag für Patienten und ihre Angehörigen oft erst einmal zum Stillstand. Ziel des Benefizlaufs „FortSCHRITT gegen Krebs“ war es daher, ein bewegtes Zeichen gegen die Krankheit zu setzen. „Bewegung tut gerade auch während und nach einer Krebserkrankung gut. Wir freuen uns, dass so viele Teilnehmer den Lauf nutzten, um die patientennahe Forschung am NCT/

UCC Dresden und die Behandlung unserer Patienten auf dem neuesten Stand der Wissenschaft zu fördern“, sagte Prof. Dr. Mechthild Krause, Mitglied im geschäftsführenden Direktorium des NCT/UCC Dresden und Direktorin der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Dresden.

Auf einem rund ein Kilometer langen Rundkurs im Waldpark ging es darum, so viele Runden wie möglich für den guten Zweck zu laufen – allein oder im Team. Pro gelaufener Runde spendete jeder Teilnehmer einen selbst gewählten Betrag für die Krebsforschung am NCT/UCC. Zu den 470 Teilnehmern zählte neben vielen Laufinteressierten, Familien mit Kindern, Patienten und Mitarbeitern auch Kanu-Olympiasieger Tom Liebscher. „Ich habe das große Glück, gesund und körperlich topfit zu sein. Das geht natürlich nicht allen so.

[Abb. 1] Drei, zwei, eins, los – Start des ersten NCT/UCC-Benefizlaufs im Dresdner Waldpark.
© Uniklinikum Dresden / Ulrich Lipcke

Ich möchte daher einen Beitrag dazu leisten, dass Krebspatienten die bestmögliche Therapie erhalten und neue Therapien gegen die Krankheit entwickelt werden“, sagte Tom Liebscher (Abb. 2). Der Olympiasieger überreichte am Ende auch den Preis an das Team mit den meisten gelaufenen Runden: Insgesamt 109 Kilometer legten die 28 Läufer des Teams „OncoRay“ zurück.

Moderator Marc Huster begleitete die Zuschauer durch den lauen Sommerabend, an dem die akrobatischen Einlagen der Cheerleader des Lunatics Cheerleader e.V. immer wieder für Staunen sorgten (Abb. 3). Entspannte Momente gab es bei den Physiotherapeuteschülern der Carus Akademie, die



[Abb. 2] Kanu-Olympiasieger Tom Liebscher (l.) und Moderator Marc Huster begleiteten die Teilnehmer und Zuschauer durch den Abend.
© Uniklinikum Dresden / Ulrich Lippke



[Abb. 3] Die Cheerleader des Lunatics Cheerleader e.V. begeisterten mit akrobatischen Einlagen.
© Uniklinikum Dresden / Ulrich Lippke

den gesamten Abend über kostenfreie Massagen anboten. Kinder konnten auf der Wiese viele Geschicklichkeitsspiele ausprobieren.

„Mit dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden schaffen wir exzellente Strukturen für eine enge Verzahnung von Forschung und Krankenversorgung. Das ist möglich durch

das große Engagement seitens des Bundes, des Freistaats Sachsen und der Träger-Institutionen: das Universitätsklinikum Dresden, die Medizinische Fakultät der TU Dresden, das Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf und das Deutsche Krebsforschungszentrum. Die Finanzierung ist aber nicht allein aus öffentlichen Geldern zu stemmen, wir brauchen auch das

Engagement der Bürger. Der Benefizlauf ist eine schöne Aktion, mit der wir auch in den kommenden Jahren für dieses Engagement werben möchten, das ja jedem von uns eines Tages zugute kommen kann“, so Prof. Dr. Hanno Glimm, Mitglied im geschäftsführenden Direktorium des NCT/UCC Dresden und Leiter der Abteilung „Translationale Medizinische Onkologie“. ■

ANSPRECHPARTNER

Dr. Anna Kraft
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Dresden
Fetscherstraße 74/PF 64, 01307 Dresden
Telefon 0351 458-5548
anna.kraft@nct-dresden.de

Präzise Einblicke

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



ÜBERÖRTLICHE RADIOLOGISCHE GEMEINSCHAFTSPRAXIS

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

LEISTUNGSSPEKTRUM

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

RADIOLOGEN

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

STANDORTE

Hauptsitz in der Schillergalerie
Loschwitzer Str. 52c, 01309 Dresden
Tel.: 0351 312320, Fax: 0351 3123250

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

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

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

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

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

MRT am UKD, Haus 4
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351 312320, Fax: 0351 3123250

Die GHD GesundHeits GmbH Deutschland

Vertriebsregion Sachsen – Ihr Partner, wenn es um die Gesundheit geht

Die GHD GesundHeits GmbH Deutschland ist das größte ambulante Gesundheits-, Therapie- und Dienstleistungsunternehmen Deutschlands für eine ganzheitliche Betreuung von Kunden und Patienten mit über 3.000 Mitarbeitern. Von unseren Regionen aus unterstützt unser kompetentes Pflegefachpersonal Patienten, niedergelassene Ärzte, Krankenhäuser, Pflegedienste und Pflegeeinrichtungen in allen Fragen rund um die Gesundheit.

Als Partner aller gesetzlichen Krankenkassen haben wir uns auf die Therapiebereiche Ernährung, Tracheostomie & Beatmung, Wachkoma, Aktiv-Reha, Onkologie, Pharmazeutische Therapien, Schmerz, Stoma, Wunde, Inkontinenz, Orthopädietechnik, Orthopädienschuhtechnik, Pädiatrie, Sanitätsfachgeschäft, Spezial-Reha und Standard-Reha spezialisiert.

Hotline 0800 - 51 67 110 (gebührenfrei)

GHD GesundHeits GmbH Deutschland – Vertriebsregion Sachsen

Glashütter Str. 53 · 01309 Dresden · Tel.: 0351 / 21 06 88 - 0 · Fax: 0351 / 21 06 88 - 60
www.gesundheitsgmbh.de · kundenservice@gesundheitsgmbh.de

GHD GesundHeits
GmbH Deutschland

Forschungshighlights am NCT/UCC

Frank Buchholz

NCT/UCC, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden

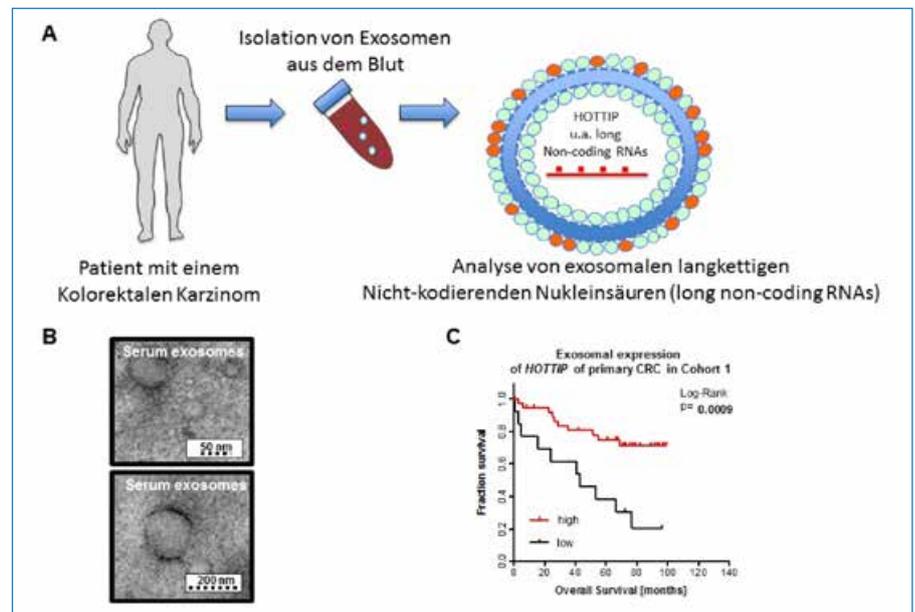
In der Diagnostik wie auch im Therapieverfahren der Krebsmedizin hat die Erforschung von Biomarkern immer mehr an Bedeutung gewonnen. Als onkologische Biomarker bezeichnet man Bestandteile von Krebszellen, deren Stoffwechselprodukte wie auch Gene und Proteine, welche sich aufgrund der Entartung in ihrer Beschaffenheit und

Funktionalität verändern können. Die molekularbiologische Identifizierung dieser spezifischen Veränderungen erlaubt es, sowohl Krebserkrankungen auf Basis von u. a. Blutanalysen frühzeitig zu diagnostizieren als auch für betroffene Patienten zielgerichtete und individuelle Behandlungsstrategien zu entwickeln. Unter Heranziehung von

State-of-the-Art-Technologien und durch den Einsatz von innovativen Gen-Editierungswerkzeugen konnten Forscher am NCT/UCC Dresden auf diesem Gebiet richtungweisende Resultate erzielen, welche eine künftige Verbesserung in der Diagnostik als auch Therapie versprechen.

Niedriger Level an exosomaler langer nichtkodierender RNA HOTTIP ist ein prognostischer Biomarker bei Darmkrebs

Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen weltweit. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern ist es die dritthäufigste, tumorbedingte Todesursache. Daher werden neue, minimalinvasive Verfahren erforscht, welche es ermöglichen sollen, Darmkrebs frühzeitig zu diagnostizieren oder die Prognose besser einschätzen zu können. Ein neuer Ansatz hierfür ist die Testung von kleinen, membranösen Vesikeln, welche von Tumorzellen gebildet und in die Blutbahn ausgeschüttet werden. Diese membranösen Vesikel werden „Exosome“ genannt. Da Exosome von Tumorzellen mit tumoreigenen Biomolekülen beladen sind, eignen sie sich als Biomarker, welche aus dem Blut gewonnen werden und wichtige Informationen über die Tumorbiologie preisgeben können. Die Arbeitsgruppe von Herrn Dr. Christoph Kahlert aus der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie hat in einer aktuellen Studie untersucht, ob Exosome aus dem Blut von Patienten mit Darmkrebs und gesunden Spendern unterschiedlich beladen sind mit ausgewählten, langkettigen nichtkodierenden Nukleinsäuren („long non-coding



[Abb. 1]

A) Schematische Darstellung der Gewinnung von Exosomen aus dem Blut von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom. Diese können dann auf Biomoleküle wie die langkettige, nichtkodierende Nukleinsäure HOTTIP analysiert werden. B) Elektronenmikroskopie der doppelmembranösen Vesikel (Exosome), welche aus dem Serum gewonnen wurden. C) Überlebenskurve von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, bei denen eine erhöhte (rote Kurve) oder eine verminderte (schwarze Kurve) Expression von HOTTIP in Serum-Exosomen gemessen wurde.

RNAs). In ihrer Arbeit konnte das Team um Herrn Dr. Kahlert und Herrn Dr. Oehme zeigen, dass Exosome aus dem Blut von gesunden Spendern deutlich mehr von einigen bestimmten langkettigen, nichtkodierenden Nukleinsäuren (genannt H19, HULC und HOTTIP) transportieren als Exosome von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom. Eine ebenfalls wichtige Erkenntnis dieser

Arbeit war, dass mithilfe der langkettigen Nukleinsäure HOTTIP sich möglicherweise die Prognose von Patienten mit Darmkrebs besser vorhersagen lässt. In der Zukunft wäre es denkbar, dass durch die Untersuchung dieser langkettigen, nichtkodierenden Nukleinsäuren aus den Blut-Exosomen die Patienten in unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt werden können. Mithilfe dieser

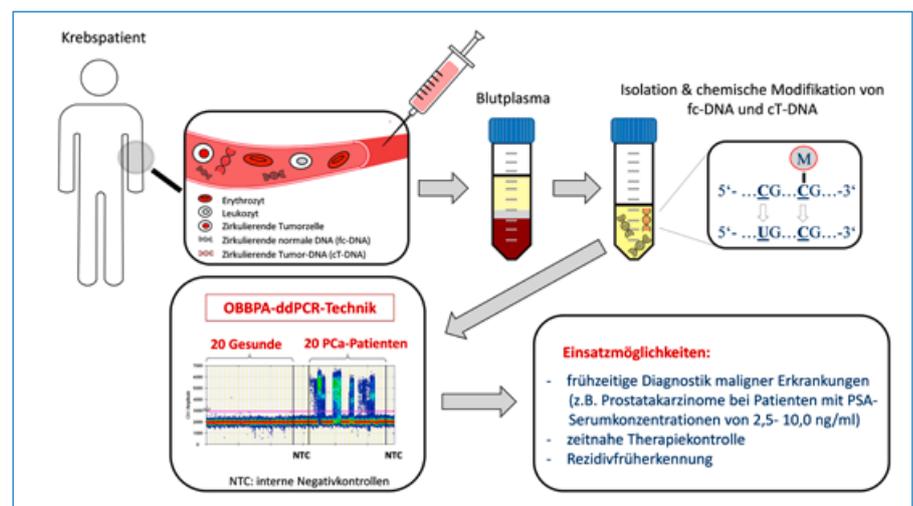
individuellen Risikostratifizierung können möglicherweise die Therapieverfahren an die Bedürfnisse des einzelnen Patienten besser angepasst werden. Dadurch besteht die Hoffnung, dass die Gesamtprognose von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom verbessert werden kann. Diese Fragestellung soll in Folgestudien näher untersucht werden.

REFERENZ

Oehme et al. (2019) Low level of exosomal long non-coding RNA HOTTIP is a prognostic biomarker in colorectal cancer. RNA Biol. 2019 Oct;16(10):1339-1345.

Identifizierung seltener Mengen methylierter Tumor-DNA-Fragmente unter Verwendung einer optimierten Bias-basierten digitalen „pre-amplification-digital droplet PCR (OBBPA-ddPCR)“

Die Prognose von Tumorerkrankungen hängt stark vom Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem Tumorstadium ab. Um die Prognose von Tumorerkrankungen wesentlich zu verbessern, bedarf es deshalb neuer Biomarker und Nachweisverfahren, die eine frühzeitige Diagnose maligner Erkrankungen idealerweise mit einer 100%igen diagnostischen Spezifität gestatten. Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) als Tumormarker für das Prostatakarzinom (PCa) weist beispielsweise eine hohe diagnostische Sensitivität auf, weshalb der Marker zur frühzeitigen Diagnostik des PCa breit eingesetzt wird. Doch kann die geringe Spezifität des PSA zu einer Überdiagnostik in Form von unnötigen Gewebepunktionen führen. Auch lassen sich Tumorzellen in der Prostata nicht immer in einer ersten Biopsie finden, sodass Wiederholungsbiopsien erforderlich



[Abb. 2] Im Blut und in anderen Körperflüssigkeiten von Patienten mit malignen Erkrankungen lässt sich neben freizirkulierender Wildtyp-DNA (fc-DNA) auch freizirkulierende Tumor-DNA (ct-DNA) nachweisen, die von apoptotischen und nekrotischen Zellen stammt. Diese DNA-Fragmente können aus Blutplasma isoliert und von Wildtyp-DNA durch Bestimmung tumorspezifischer genetischer und epigenetischer Veränderungen unterschieden werden. Mithilfe der OBBPA-ddPCR-Technik ließen sich ct-DNA-Fragmente in Blutproben von Prostatakarzinom(PCa)-Patienten (N=20, rechts) nachweisen, die in Blutproben Gesunder (N=20, links) nicht vorkommen.

sind. In der Arbeitsgruppe von Prof. Menschikowski wurde ein Nachweisverfahren (OBBPA-ddPCR) entwickelt, mit dessen Hilfe in Blutproben geringste Mengen freizirkulierender Tumor-DNA (cT-DNA)-Fragmente mit einer analytischen Spezifität von 100 % bestimmt werden können. So ließen

sich einzelne cT-DNA-Fragmente vor einem Hintergrund von mehr als 700.000 Wildtyp-DNA-Molekülen sicher nachweisen. In Abhängigkeit vom Tumorentwicklungsstadium reicht der Anteil tumorspezifischer DNA gegenüber Wildtyp-DNA im Blut von >90 % bis <0,01 %. Gegenwärtig wird von der

Arbeitsgruppe nach Kooperationspartnern gesucht, um herauszufinden, inwieweit bei Patienten mit PSA-Werten zwischen 2,5 – 10,0 ng/ml durch Anwendung des neuen Nachweisverfahrens die Indikation für eine Gewebebiopsie verbessert werden kann (Abb. 2).

REFERENZ

Menschikowski et al. (2018) Identification of rare levels of methylated tumor DNA fragments using an optimized bias based pre-amplification-digital droplet PCR (OBBPA-ddPCR). *Oncotarget*. 2018 Nov 16;9(90):36137-36150.

CRISPR/Cas9 als Instrument zur Entlarvung von krebstreibenden Mutationen

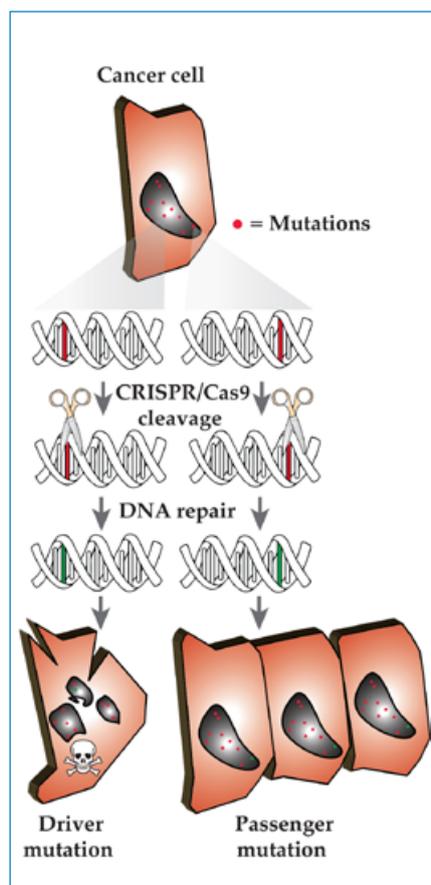
Krebs ist eine genetisch bedingte Krankheit, die aus der fortschreitenden Akkumulierung von Mutationen resultiert, welche die Zelltransformation vorantreiben können. Ein bestimmter Tumor birgt je nach Typ typischerweise Hunderte bis Tausende von Mutationen in sich. Die meisten dieser Mutationen sind eine Nebenfolge genetischer Instabilität und tragen nicht zur Krebserkrankung bei. Sie werden daher als Passagiermutationen klassifiziert. Im Gegensatz dazu befördern Treibermutationen die Zelltransformation und wurden bereits weitgehend aufgrund ihres häufigen Auftretens in verschiedenen Tumoren identifiziert. Es bleibt jedoch eine Herausforderung, alle Mutationen zu nominieren, die in einer bestimmten Krebszelle eine selektive Wachstumsbegünstigung bewirken. Die Identifizierung der somatischen Mutationen als Krebstreiber und derjenigen als Passagiere ist daher eine der grundlegenden Hürden bei der Erforschung von

Krebserkrankungen, welche darüber hinaus ein großes Potenzial zur Verbesserung zukünftiger diagnostischer als auch therapeutischer Ansätze bietet.

Jüngste Fortschritte in der Genomsequenzierungstechnologie bieten die Möglichkeit, alle in Tumorzellen vorhandenen Mutationen zu identifizieren. Manchmal können diese Informationen herangezogen werden, um das beste Behandlungsschema für einen Patienten vorherzusagen. In vielen Fällen sind die wichtigsten Treibermutationen jedoch nicht offensichtlich, sodass Entscheidungen über die beste Behandlungsoption ineffektiv bleiben. Ein System zu haben, mit dem die Relevanz bestimmter Mutationen für das Wachstum und die Lebensfähigkeit von Krebszellen funktionell getestet werden kann, wäre daher ein wichtiger Fortschritt auf dem Gebiet der Diagnostik als auch der Therapie.

Das Buchholz Labor am NCT/UCC Dresden konnte nun eine Methode etablieren, welche es erlaubt, die funktionelle Relevanz von Mutationen in etablierten Krebszelllinien unter Heranziehung von Hochdurchsatzmethoden zu untersuchen. Das Team um Prof. Buchholz hat hierbei das CRISPR/Cas9-System herangezogen, um Krebsanfälligkeiten in einer kolorektalen Karzinomzelllinie zu untersuchen und neuartige Mutationen von Krebstreibern zu identifizieren. Die flexible Programmierbarkeit und Effizienz des CRISPR/Cas9-Systems erlauben es, gezielt DNA-Doppelstrangbrüche in Zellen zu induzieren und Krebsmutationen in Zellen in vitro und/oder in vivo hervorzurufen. Zur Realisierung der Studie wurden 100 hochwertige sgRNAs entwickelt, die in der Lage sind, Mutationen in der kolorektalen Karzinomzelllinie RKO spezifisch zu inaktivieren. Mit Hilfe einer

generierten lentiviralen All-in-one-Bibliothek, welche diese sgRNAs beherbergt, konnten hierbei in einem Screen mögliche Wachstumsabhängigkeiten von diesen Mutationen untersucht werden. Die Analyse ergab, dass zwei sgRNAs, die auf dieselbe Mutation abzielen (UTP14A: S99delS), über die Zeit in RKO-Zellen abgereichert werden. Validierungs- und Charakterisierungsexperimente bestätigten dann, dass die Inaktivierung dieser Mutation zur Beeinträchtigung des Zellwachstums führte. Somit konnte UTP14A: S99delS als krebstreibende Mutation in RKO-Zellen innerhalb dieser Studie identifiziert werden. Folglich zeigt der Ansatz, dass das CRISPR/Cas9-System ein leistungsstarkes Instrument ist, um Krebsmutationen im großen Maßstab funktionell analysieren zu können. Folgeexperimente sollen nun zeigen, ob sich dieser Ansatz für diagnostische oder sogar therapeutische Zwecke eignet (Abb. 3). ■



[Abb. 3] Schema zur funktionalen Testung von Krebsmutationen via CRISPR/Cas9-Technologie. Mutationen, die für das Wachstum der Krebszellen entscheidend sind (Driver Mutation), lassen sich so entlarven.

REFERENZ

Sayed et al. (2019) CRISPR/Cas9 as a tool to dissect cancer mutations. *Methods*. 2019 Jul 15;164-165:36-48.

ANSPRECHPARTNER

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

Der andere Focus*

„Im Kopf fängt die Heilung an.“

Gespräch mit Jürgen Preiss-Daimler

Beate Hornemann, Hans-Detlev Saeger
NCT/UCC Dresden



Jürgen Preiss-Daimler wurde 1939 in Breslau geboren und kam von dort über Berlin, Altena, Herford und Minden (NRW) nach Wilsdruff (Sachsen). Nach der Ausbildung zum Speditionskaufmann war er von 1976 bis 1990 als westdeutscher Bauunternehmer in Schkopau (1976–1981), Eisenhüttenstadt (1980–1985) und Dresden (1985–1989) mit Großprojekten wie dem Neubau des Chemiewerks Buna, eines Konverter-Stahlwerks und des Industrieneubaus für Robotron tätig. 1990 fiel der Entschluss, seinen

Arbeits- und Wohnsitz ganz nach Sachsen zu verlegen. „Hier fühle ich mich schon seit 1976 zu Hause“, sagt er heute. Mit dem ihm eigenen Optimismus, seiner Zuverlässigkeit und Geradlinigkeit baute er ein weltweit erfolgreich agierendes Unternehmen auf (Russland, Großbritannien, Lettland, Tschechien, China, Türkei, USA) und beschäftigte bis zu 7.500 (derzeit 3.343) Mitarbeiter. Mit der Firmenzentrale in Wilsdruff/Grumbach gehört die Preiss-Daimler Group heute zu den erfolgreichsten sächsischen Unternehmen [1].

Dabei zeichnet sich Preiss-Daimler durch die großzügige Beteiligung anderer an seinen Erfolgen aus. An den Gewinnen der P-D Gruppe beteiligte er nicht nur seine Mitarbeiter. Er unterstützte finanziell auch regelmäßig Projekte, die auf Sponsoring angewiesen waren, so z. B. durch bedeutende Spenden den Wiederaufbau der Dresdner Frauenkirche und des Oschatzer Doms, daneben mit Fördersummen für Vereine, Feuerwehren, Kindergärten, soziale Einrichtungen etc.

Für seine Leistungen und sein soziales Engagement wurde Jürgen Preiss-Daimler vielfach ausgezeichnet: mit dem Sächsischen Verdienstorden, dem Bundesverdienstkreuz am Bande, dem lettischen Verdienstkreuz und der Ernennung zum Ehrenbürger der Stadt Valmiera (Lettland). 2018 wurde ihm die Würde eines Ehrensensors der Technischen Universität Dresden verliehen.

Am 27. Juli 2019 feierte Jürgen Preiss-Daimler seinen 80sten Geburtstag. Was verbindet den erfolgreichen Unternehmer mit dem Universitätsklinikum Dresden?

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

Sie haben die Dresdner Hochschulmedizin seit Jahren sehr großzügig gefördert – gab es einen Anlass?

Lassen Sie mich etwas ausholen. In unserer Familie sind leider schon früh und immer wieder Krebskrankheiten aufgetreten. Dadurch kam ich frühzeitig mit der Medizin in Kontakt. Und ich hatte sehr bald das Gefühl, hier helfen zu können. Schon in den 1970er-Jahren habe ich der Klinik in Minden ein Instrumentenset für Nierenoperationen gespendet. Als die Mildred-Scheel-Stiftung 1996 begann, in Dresden verschiedene Projekte zu fördern, habe ich mir Gedanken gemacht, was ich zusätzlich tun könnte.

Vor zehn Jahren erkrankte ich selbst an einem Nierenzellkarzinom. Durch Streuung des Tumors in beide Nebennieren, Lunge, Knochen und Weichteile habe ich am Uniklinikum inzwischen 36 Operationen und 24 Bestrahlungen erhalten. Darin enthalten sind auch die Eingriffe wegen seit 2006 aufgetretener, diverser Basaliome der Haut. Mit diesen Erfahrungen ist eine besondere Verbindung zur Medizin und speziell zum Universitätsklinikum Dresden entstanden.

Welche Ziele haben Sie sich gesetzt?

In erster Linie will ich die Krebsforschung und -behandlung in ihrer ganzen Breite unterstützen. Durch meine häufigen Besuche im Uniklinikum habe ich viele und vieles kennengelernt. Es gab Erfolgserlebnisse, Verbesserungsvorschläge und auch Kritikpunkte, an denen meine Frau und ich ansetzen konnten. Auch die Unterstützung des wissenschaftlichen Nachwuchses liegt mir besonders am Herzen.

Welche Projekte der Hochschulmedizin Dresden haben Sie bisher gefördert?

Vor vielen Jahren habe ich noch Medizinmöbel hergestellt. 1994 habe ich der Kinderklinik zehn Kinderbetten aus unserem Sortiment übergeben, die wir extra farbig angestrichen haben. Damals habe ich auch eine Operation für einen kleinen afrikanischen Jungen finanziert.

Im Jahr 2013 habe ich eine eigene Stiftung gegründet. Mit der „Preiss-Daimler Stiftung Medical Equipment and Research“ konnte ich bisher verschiedene Projekte der Hochschulmedizin Dresden fördern.

Ich habe mich immer wieder mit Ärzten unterhalten. So kam ich 2014 auf die Idee, ein Computertomographiegerät zu spenden, das durch seine hohe Auflösung zur Früherkennung von Tumorabsiedlungen beiträgt und das durch eine spezielle Software gleichzeitig in der Lage ist, Feinstrukturen des schlagenden Herzens präzise abzubilden (2 Mio. Euro).

Seit 2017 habe ich 14 Stipendien à 15.000 Euro für hochqualifizierte, wissenschaftlich begutachtete Promotionsvorhaben im Bereich Onkologie an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus zur Verfügung gestellt. Das Stipendienprogramm soll unbefristet fortgesetzt werden.

Nachdem in Dresden der Partnerstandort des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen NCT/UCC gegründet wurde, habe ich 2017 beschlossen, mich mit meiner Stiftung an der Errichtung des neuen NCT/UCC-Gebäudes mit einer Summe von 600.000 Euro zu beteiligen.

2018 kamen je eine Spende für die Anschaffung eines konfokalen Laserscan-Mikroskops für die Klinik und Poliklinik für Dermatologie über 106.000 Euro sowie an die Stiftung Hochschulmedizin Dresden mit 5.000 Euro hinzu.

Wo sehen Sie den größten Förderungsbedarf in der Medizin?

Aus der Sicht meiner persönlichen Erfahrungen natürlich in allen Bereichen, die sich irgendwie mit der Krebsmedizin befassen. Wie viele andere Betroffene hoffe ich auf die Beherrschung dieser Erkrankung – möglichst bald. In der Hautklinik habe ich kürzlich gelernt, dass durch den Einsatz eines konfokalen Lasermikroskops operative Gewebeentnahmen zur Diagnostik teilweise vermieden werden können. Das hat mich überzeugt, die Anschaffung des Geräts zu realisieren. Aber es geht nicht nur um die apparative Ausstattung, sondern neben wissenschaftlichen Zielen auch um die Kompetenz in der Kommunikation zwischen Arzt und Patienten.

Besonders Patienten oder ihre Angehörigen gehören generell zu den großzügigsten Spendern. Hat Spenden in erster Linie mit eigenen Erfahrungen zu tun?

Nicht zwangsläufig. Aber natürlich spielen eigene Erlebnisse mit Krankheiten eine Rolle. Das betrifft nicht nur die primäre Behandlung, sondern auch die Betreuung nach der Therapie und die Nachsorge. Dabei kann es zu einer emotionalen Bindung kommen, die neben Sympathie und Dankbarkeit auch die Bereitschaft für Spenden erhöht. Ein Beispiel aus meinem Unternehmen:

Einer meiner Mitarbeiter spendet jeden Monat einen festen Betrag, nachdem sein Vater wegen eines Pankreaskarzinoms erfolgreich behandelt worden ist. Er hat uns darum gebeten, die Summe jeweils direkt von seinem Gehalt abzuziehen.

Die Spendenkultur in Deutschland ist allgemein weniger etabliert als in anderen Ländern. Wie lassen sich Ihrer Meinung nach potenzielle Spender am ehesten gewinnen?

Ein Patentrezept kann ich ihnen nicht anbieten. Kleinspender gibt es reichlich. Nach einem vor Kurzem erschienenen Zeitungsbericht leben 35 Millionäre in Dresden, sieben in Meißen. Die zu gewinnen ist schwierig. Spenden müssen aus dem Herzen kommen. Anlassspenden wären wünschenswert. Mir persönlich macht es Freude, immer wieder helfen zu können. Soziales Verhalten ist bei mir möglicherweise angeboren. Als Investition im kaufmännischen Sinn sind Spenden allerdings nicht geeignet. Da kommt nichts zurück. So sind Spenden ja auch nicht gedacht.

Sie wurden für Ihr besonderes Engagement für die Mitarbeiter Ihrer Firma und für die Medizin vielfach und hochrangig geehrt. Was bedeutet Ihnen ehrliche Anerkennung?

Durch das Bundesverdienstkreuz fühlte ich mich schon sehr geehrt. Das bezog sich vor allem auf die 13 Jahre dauernde Sanierung des 152 ha großen Chemieparks in Bitterfeld, der heute zu den Vorzeigeobjekten von Sachsen-Anhalt gehört. Daneben wurde ich aufgrund meiner Arbeit in Deutschland und Lettland mit dem Sächsischen Verdienstorden und

dem lettischen Verdienstkreuz „im Rahmen eines Kommandeurs“ ausgezeichnet. Auch der St. Georgs Orden des Dresdner Opernballs wurde mir überreicht.

Die Verleihung der Würde eines Ehrensenators der TU Dresden hat mich besonders bewegt. Ich halte sie für die wertvollste Auszeichnung, die ich erhalten habe.

Sie haben die Entwicklung des UCC, des NCT und zuletzt die Etablierung eines Partnerstandortes des DKFZ in Dresden und der Hochschulmedizin an der TU Dresden insgesamt seit Jahren miterlebt. Wie beurteilen Sie diese Entwicklung?

Ich kenne das Universitätsklinikum Dresden schon seit 1992. Da war es noch die Medizinische Akademie. Besonders in den letzten zehn Jahren hat sich die Hochschulmedizin Dresden sehr stark entwickelt, da kommen westdeutsche Unikliniken nicht mit. Auch ich habe davon profitieren können. Als großen Vorteil sehe ich die enge Zusammenarbeit hochspezialisierter Ärzte verschiedener Fachrichtungen und Forscher, die miteinander vernetzt sind und im Konsens das optimale Behandlungskonzept für ihre Patienten abstimmen.

Gibt es noch Kommentare aus Ihrer Sicht, die Sie anderen Tumorpatienten und den behandelnden Ärzten mitteilen möchten?

Ja, erstens: Für geplante, weitreichende Eingriffe sollte man eine zweite Meinung einholen. Das habe ich auch gemacht, als bei mir die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms gestellt wurde. Auch der

zweite Arzt hat den Befund bestätigt und dringend empfohlen, mich möglichst sofort operieren zu lassen. Der Koffer war schon gepackt, ich habe mich bei meinen Mitarbeitern verabschiedet und sie gebeten, mir die Daumen zu drücken. Am nächsten Tag folgte dann die Operation im Uniklinikum. Einmal bin ich für die Einholung einer Zweitmeinung bis in die USA gefahren. Es hat sich gelohnt. Trotz der vielen bereits genannten Eingriffe habe ich nie meinen Kampfgeist oder den Mut verloren.

Zweitens: Ich habe gelernt, gegenüber der Erkrankung in die Offensive zu gehen und immer wieder über die eigene Krankheit zu reden. Das macht den Kopf frei, denn dort fängt die Heilung an. Wahrscheinlich ist diese Einstellung nicht jedem gegeben. Diesen Patienten muss man Mut geben, mit der Krankheit umzugehen. Die unmittelbaren Angehörigen sollten immer in die Problematik der Krankheit und ihres Verlaufs einbezogen werden. Ich informiere natürlich meine Familie und Freunde, aber auch meine Mitarbeiter regelmäßig über meinen Gesundheitszustand. Im Gegenzug empfangen sie dadurch große Hilfe und jederzeit Unterstützung, wenn ich sie brauche. Ich empfehle auch, alles für den Fall zu regeln, dass eines Tages Schluss ist.

In diesem Jahr ist mein Buch mit dem Titel ÜBERSLEBEN im Mitteldeutschen Verlag erschienen [2]. Darin schildere ich meine „wahre Geschichte zur Erinnerung aus einem 80-jährigen Leben mit viel Leid, Erfolg und Erfahrung über die Krankheit Krebs. Diese Geschichte soll krebskranken Menschen helfen, mit der bösartigen Erkrankung umzugehen, zu leben und erfolgreich zu kämpfen. Sie

soll all denen Trost und Mut geben, die diese Krankheit durchleben müssen [3].“

Und drittens: Der jungen Ärztegeneration wünsche ich Glück, Erfolg und Freude im Beruf. Ein erfolgreicher Arzt muss in jeder Hinsicht gut sein, er muss das Vertrauen zum Patienten herstellen und medizinisch kompetent sein. Menschliche Zuwendung fördert das Vertrauen und gibt dem Patienten Kraft, die den Heilungsprozess günstig beeinflussen kann. Der Patient muss die fokussierte Zuwendung auf ihn und seine Krankheit empfinden.

Haben Sie während Ihrer Krankheit manchmal daran gedacht, Ihre Arbeit aufzugeben?

Nein, das habe ich nie gedacht. Ich brauche zwar zwischendurch auch Ruhephasen, besonders nach den Operationen. Während meines langjährigen Krankheitsverlaufs gab es für mich Höhen und Tiefen. Gerade gestern hat mir mein behandelnder Arzt bei der Kontrolle der Nierenwerte gesagt, das Kreatinin sei seit der ersten Operation noch nie so gut gewesen wie jetzt. Das baut auf. Dagegen waren die Immuntherapiezyklen – glücklicherweise vorübergehend – sehr belastend. Aber an Aufhören habe ich noch nie gedacht. Wenn man im Geschäftsleben und im Arbeitsprozess bleibt, muss man nicht ständig an seine Krankheit denken. Auch das hilft.

Herr Preiss-Daimler, herzlichen Dank für Ihre Zeit und die Möglichkeit, Sie und Ihre Gedanken näher kennenzulernen: über den Umgang mit bösartigen Tumoren, die Spendenkultur und Ihre enge Verbindung zu unserer Institution. Wir wünschen Ihnen alles Gute für den weiteren Verlauf Ihrer Erkrankung. Für heute verabschieden wir uns mit bestem Dank für Ihre seit Jahren großzügige Förderung, die unseren Krebspatienten zugute kommt. ■

LITERATUR

1. Jürgen Preiss-Daimler (2011) Ein Leben für den Aufbau Ost. mdv Mitteldeutscher Verlag GmbH, Halle (Saale), ISBN 978-3-89812-804-9
2. Jürgen Preiss-Daimler (2019) ÜBERSLEBEN. mdv Mitteldeutscher Verlag GmbH, Halle (Saale), ISBN 978-3-96311-200-3
3. Text zum Inhalt ÜBERSLEBEN auf Buchumschlag in [2]

Prof. Dr. med. Julia Christina Hauer

geboren am 23. November 1977 in München



© Albrecht/Uniklinikum

1997–2004 Studium Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München

Auslandsaufenthalte während des Studiums

1998 Royal-Free-Hospital, London, Great Britain; Prof. Carol Black
2001 Columbia University, New York, USA; Prof. Bickers
2003 Harvard Medical School, Boston, USA
2003 Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spanien; Prof. Thorbeck

Wissenschaftliche Titel

2006 Dissertation: Signaltransduktion durch TRAF-bindende Mitglieder der TNF-Rezeptor-Superfamilie (TNFR-SF), „summa cum laude“, Ludwig-Maximilians-Universität, München (Dr. Hartmut Engelmann / Prof. Dr. Gerd Riethmüller)
2015 Habilitation: Entwicklung neuer In-vivo-Modelle für die Gentherapie von Imundefizienzsyndromen im Kindesalter, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf (Prof. Dr. med A. Borkhard)

Lehre

2003 Fortbildung in „Medical Education“, Harvard-Medical-School, Boston, USA
2013 Seminar in Plenardidaktik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
2016 Lehrbeauftragte der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und klinische Immunologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Beruflicher Werdegang

2004–2006 Assistenzärztin, Dr. v. Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität, München
2006–2009 Postdoktorandin, Hôpital Necker, INSERM U768, Paris, Frankreich
2009–2014 Assistenzärztin, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und klinische Immunologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
2014–2017 Oberärztin und wissenschaftliche Arbeitsgruppenleiterin, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und klinische Immunologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
2017–2018 W2 Professorin für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Oberärztin, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und klinische Immunologie Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
seit 2019 W2 Professorin für Kinder und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinderhämatologie und -onkologie, Universitätsklinikum Dresden
seit 2019 Junior-Forschungsgruppenleiterin „Genetic Predisposition“, NCT/UCC Dresden

Prof. Dr. med. Christian Thomas

geb. am 2. März 1977 in Mainz



© privat

- 1997–2003** Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
- 2004** Promotion zu dem Thema „Biochemische Marker und hämatologische Indizes in der Diagnose des funktionellen Eisenmangels“
- 2004–2009** Wissenschaftlicher Assistent an der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsmedizin Mainz (Prof. Dr. J.W. Thüroff)
- 2009** Facharzt für Urologie
- 2009–2011** DFG-Forschungsstipendium am Vancouver Prostate Centre/ University of British Columbia, Vancouver, Kanada (Prof. Dr. M. Gleave)
- 2012–2015** Oberarzt an der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsmedizin Mainz
- 2013** Habilitation zu dem Thema „Stellenwert molekularer Marker in der prognostischen Beurteilung und pharmakologischen Therapie des Prostatakarzinoms“
- 2015–2016** Geschäftsführender Oberarzt an der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Uniklinik Frankfurt (Prof. Dr. A. Haferkamp)
- 2016–2018** Stellvertretender Klinikdirektor an der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsmedizin Mainz (Prof. Dr. A. Haferkamp)
- Seit 2019** Lehrstuhl und Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden



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 27 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



Offene klinische Studien

Derzeit laufen am NCT/UCC mehr als 70 klinische Studien zu diversen onkologischen Fragestellungen. Beispielhaft werden hier einige Projekte in Kurzform vorgestellt.

FOKATU-Pilot

Ziel	Primäres Ziel dieser gemeinsamen Pilotstudie der Kliniken für Strahlentherapie und Radioonkologie sowie Urologie ist die Bewertung der Durchführbarkeit, der Sicherheit und der Wirksamkeit des MRT-geführten transurethralen Ultraschallablationsverfahrens zur Behandlung fokaler Tumorerkrankungen beim frühen, lokal begrenzten Prostatakarzinom in kurativer Intention.
Indikation:	lokal begrenztes, unilaterales Prostatakarzinom
Einschlusskriterien:	<ol style="list-style-type: none">1. Männlich, Alter > 65 Jahre < 80 Jahre2. guter Allgemeinzustand, ECOG 0-13. histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata (gezielte MR-fusionierte Biopsie kombiniert mit systematischer Biopsie) > 6 Wochen und < 4 Monate vor der Therapie4. Lokal begrenztes, unilaterales Prostatakarzinom mit sichtbarer Läsion im MRT5. Maximal Stadium cT2a, Gleason 3+3=6 mit maximal vier befallenen Zylindern oder Gleason 3+4=7 mit maximal zwei befallenen Zylindern, max. 50 % Stanzzyylinderfläche befallen6. Initialer PSA-Wert: < 15 ng/ml7. Prostatavolumen < 90ml8. Vollnarkosefähigkeit (ASA Kategorie < 3)9. MRT-Fähigkeit (siehe Ausschlusskriterien)10. Einwilligungsfähigkeit und schriftliches Einverständnis des Patienten
Ausschlusskriterien umfassen unter anderem:	<ol style="list-style-type: none">1. Vorausgegangene transurethrale Resektionen der Prostata (TUR-P) oder andere chirurgische Eingriffe an der Prostata2. Prostataverkalkungen (> 1 cm) innerhalb des zu behandelnden Sektors (detektiert im TRUS, ggf. im Screening-CT) oder Zysten an der Prostata8. Vorausgegangene Operationen oder Bestrahlung des Rektums oder Beckens9. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder andere chronische Erkrankungen, die das Rektum betreffen, inklusive Fisteln und Analstenose10. Blasen- oder Harnröhrenfunktionsstörungen inkl. Urethrastrikturen, Blasendivertikel, Urethroplastiken, Fisteln etc.11. Kontraindikationen für MRT (Herzschrittmacher, Defibrillator, Insulinpumpe, nicht MR-kompatible Endoprothesen, Granatsplitter, magnetische oder elektrisch leitfähige Implantate etc.)
Therapie	Die transurethrale Ultraschallablation ermöglicht in einer Sitzung eine fokale Therapie des tumortragenden Sektors bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Über einen in der Harnröhre liegenden Applikator wird aufgrund von MRT-Thermometriesteuerung lokal wärmende (57°C) Ultraschallenergie in ausgewählten Bereichen der Prostata (Sektoren) freigesetzt.
Status der Studie:	Patientenrekrutierung läuft

Kontakt: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon 0351 458-2238, Fax 0351 458-7308
str.studien@ukdd.de

CIRCULATE: Evaluierung der adjuvanten Therapie beim Dickdarmkrebs im Stadium II nach ctDNA-Bestimmung

Diese Studie untersucht eine neue Methode, um die adjuvante Therapie zu steuern. Sie ist vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert und wird durch die TU Dresden in Kooperation mit der deutschen Arbeitsgruppe Internistische Onkologie (AIO), der österreichischen ABCSG sowie der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung SAKK durchgeführt.

Ziel Eine adjuvante Chemotherapie nach der Resektion von Darmkrebs wird im Stadium III (wenn in den entfernten Lymphknoten Krebszellen nachweisbar waren) regelhaft durchgeführt, da sich die Überlebenswahrscheinlichkeit dort relevant um 15 – 20 Prozentpunkte verbessert. Im Stadium II (ohne Lymphknotenbefall) ist die Prognose günstiger; ungefähr 80 % der Patienten überleben die Erkrankung. Eine Chemotherapie führt im Stadium II zu einer Überlebensverbesserung von nur 2 – 3 %, wenn sie bei allen Patienten durchgeführt wird und ist daher nicht generell empfohlen. Ziel dieser Studie ist, die Chemotherapie nur bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv zu geben.

Mit neuen Sequenzierungstechniken lassen sich im Blutplasma DNA-Fragmente von Tumoren (zirkulierende Tumor-DNA, ctDNA) nachweisen. Die Methoden sind inzwischen so empfindlich, dass sich bei einem Teil der Patienten auch noch nach der Operation DNA-Spuren des eigentlich entfernten Tumors nachweisen lassen. Die meisten Patienten, bei denen noch ctDNA nachgewiesen werden kann, erleiden später ein Rezidiv.

Ein- und Ausschlusskriterien

- Patienten mit Kolon- oder Rektumkarzinom im Stadium II ohne Indikation zur Bestrahlung
- Keine Mikrosatelliteninstabilität (eventuell nachteiliger Effekt der Chemotherapie)
- Keine Kontraindikation zur Chemotherapie

Studientherapie Nach der Operation, möglichst noch während des Aufenthaltes auf der chirurgischen Station, wird ein Tumorblock und eine Blutprobe in einem Spezialröhrchen eingesandt. Der Tumorblock wird in der Pathologie in Bezug auf die vorliegenden Mutationen untersucht. Anschließend werden die für den Patienten typischen Mutationen im Plasma gesucht.

Vier bis acht Wochen nach der Operation stellen sich die Patienten beim Onkologen vor und werden nochmals über die Studie aufgeklärt. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden ein zweites Mal überprüft. Die Ergebnisse der Analysen sollten inzwischen im Computersystem vorhanden sein.

Patienten mit dem Nachweis von zirkulierender Tumor-DNA werden 2 : 1 in Chemotherapie oder alleinige Nachsorge randomisiert. Die adjuvante Chemotherapie erfolgt wie im Stadium III.

Patienten ohne Nachweis von zirkulierender Tumor-DNA werden 4 : 1 randomisiert, ob sie die Nachsorge außer- oder innerhalb der Studie erhalten. Die Patienten mit Nachsorge innerhalb der Studie kennen das ctDNA-Ergebnis nicht. Die Wahrscheinlichkeit, ctDNA-positiv zu sein, ist aber den Patienten ohne eine solche Diagnostik sehr ähnlich und unterscheidet sich damit nicht wesentlich von Patienten, die an der Studie nicht teilnehmen.

Kontakt Prof. Dr. Gunnar Folprecht, Marina Lindauer
Fördernummer des BMBF: 01KG1817
Telefon 0351 458-4824, Fax 0351 458-887666
circulate-study@ukdd.de

Einleitung: Was sind Tumor-Organoid?

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

OPPOSITE-Studie

Ziel Ziel dieser Pilotstudie ist es, prognostische Biomarker zu etablieren, die zu einer Individualisierung der neoadjuvanten Therapie beim Magenkarzinom und beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG) führen könnten.

Durch die molekulare und zelluläre Analyse von primärem und kultiviertem Tumorgewebe vor und nach neoadjuvanter Therapie im Vergleich zu normalem Gewebe sollen mögliche therapeutische Ziele identifiziert werden. Zudem werden Organoidkulturen aus Tumormaterial etabliert, an denen onkologische Therapien in Form von Mono- und Kombinationstherapien getestet werden können, um so den prädiktiven Wert des Organoidmodells hinsichtlich der Effektivität der systemischen Therapie zu untersuchen.

Wichtige Einschlusskriterien

Initial: bildgebend hochgradiger Verdacht auf ein fortgeschrittenes Magenkarzinom/AEG.

- V. a. ein Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs oder des Magens (cT2-4 cNx M0 oder cTx cN+ cM0)
- Histologische Sicherung per Biopsie im Verlauf
- Geplante Durchführung einer neoadjuvanten Systemtherapie
- Teilnahme am NCT-Master-Programm zur Whole-Genome-Sequenzierung des Tumors
- Keine Kontraindikation gegen die Resektion des Primarius im Sinne einer subtotalen/totalen oder transhiatal erweiterten Gastrektomie oder thorako-abdominellen Ösophagusresektion
- Ausschluss von Fernmetastasen durch Bildgebung von Thorax/Abdomen

Wichtige Ausschlusskriterien

- Patienten mit Fernmetastasen
 - Patienten mit Rezidiv (mit oder ohne vorangegangene inkomplette/komplette Tumorsektion)
 - Patienten mit vorangegangener systemischer tumorspezifischer Therapie (wie Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie)
 - Bösartige Zweiterkrankung, die < 5 Jahre zurückliegt (bis auf Ausnahmen)
-

Studientherapie Im Rahmen einer initialen ÖGD erfolgt die Entnahme der Tumorbiopsien zur genetischen Analyse und Initiierung der Organoidkulturen. Während der Primäresektion erfolgen erneut Biopsieentnahmen aus dem Resektat. An den Organoiden erfolgen Analysen des Erbguts, der Genexpression der Tumorzellen und der Zellzusammensetzung mittels geeigneter molekulargenetischer Methoden. Mittels eines Proliferationsassays wird die Sensitivität auf eine Behandlung mit klassischerweise beim Magenkarzinom/AEG zur Anwendung kommenden Chemotherapeutika sowie weiteren Medikamenten und zielgerichteten Therapien ausgetestet. Hierbei wird u. a. diejenige Kombinationschemotherapie getestet, die dem Studienpatienten, von dem die Organoidlinie abstammt, in neoadjuvanter Intention verabreicht wird. Korreliert werden sollen die Biomarker am Ende mit dem histopathologischen Regressionsgrad des Tumors im Operationspräparat.

Studienleiter: PD Dr. Dr. med. Daniel Stange

Neo-Response-Studie

Ziel Die Pilotstudie zielt auf die Identifizierung von Biomarkern ab, die ein Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie beim Pankreaskarzinom vorhersagen können. Ein Teilziel ist die Etablierung von patientenspezifischen Zellkulturen aus Tumormaterial für die In-vitro-Austestung onkologischer Chemotherapien, um so den prädiktiven Wert des Modells hinsichtlich der Effektivität der systemischen Therapie zu untersuchen. Weitere Teilziele sind die regelmäßige Messung von Pankreaskarzinom-spezifischen Exosomen sowie der Mutationsfrequenz von KRAS im Blut unter Therapie, um ein Ansprechen ggf. am Abfall der Marker zu dokumentieren. Die Resultate aller Teilziele sollen mit den histopathologischen Ergebnissen (R0-Status und Regressionsgrad) korreliert werden.

Wichtige Einschlusskriterien

- Initial: bildgebend hochgradiger Verdacht auf einen fortgeschrittenen Pankreastumor
- V. a. ein irresektables oder borderline-resektables duktales Adenokarzinom des Pankreas (cT3-4 cNx M0) entsprechend NCCN Guidelines oder dem Konsensus der International Study Group of Pancreatic Cancer (Bockhorn 2014)
 - Histologische Sicherung per Biopsie im Verlauf
 - Ausschluss von Fernmetastasen durch Bildgebung von Thorax/Abdomen
 - Geplante Durchführung einer neoadjuvanten Systemtherapie

Wichtige Ausschlusskriterien

- Patienten mit Rezidiv (mit oder ohne vorangegangener inkompletter/kompletter Tumorresektion)
- Patienten mit vorangegangener systemischer tumorspezifischer Therapie (wie Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie)

Studientherapie Im Rahmen der histologischen Sicherung des Tumors erfolgt die zusätzliche Entnahme von 1–2 studienspezifischen Tumorbiopsien. Aus diesen werden patientenspezifische Zellkulturen initiiert, die zu Organoidlinien gezüchtet werden. Zusätzlich erfolgt die Entnahme von 30 ml Blut im Rahmen einer Routineblutentnahme vor Start der neoadjuvanten systemischen Therapie, vor jedem Zyklus sowie nach Abschluss der präoperativen Chemotherapie vor der Operation für die Exosomen- und KRAS-Analysen. Mittels eines Proliferationsassays wird die Sensitivität der Organoidlinien auf eine Behandlung mit Chemotherapeutika sowie weiterer zielgerichteter Medikamente in Mono- sowie in Kombinationstherapien ausgetestet. Hierbei wird insbesondere diejenige (Kombinations-)Chemotherapie getestet, die dem Studienpatienten, von dem die Organoidlinie abstammt, in neoadjuvanter Intention verabreicht wird. Die Messungen der Exosomen und KRAS-Mutationsanalysen erfolgen mittels entsprechender molekulargenetischer Methoden.

Studienleiter: Prof. Dr. med. Thilo Welsch

Ziel Das Ziel der Studie besteht darin, den prädiktiven Wert eines Organoidmodells in Korrelation zum Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms zu untersuchen. Primäres Ziel ist es, zu evaluieren inwieweit mittels Therapie von Rektumkarzinom-Organoiden das Ansprechen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie vorhergesagt werden kann. Die Organoid-basierte Differenzierung in „Complete-Responder“, „Responder“ und „Non-Responder“ wird dazu mit dem klinischen (PET/MRT und Endoskopie) und pathologischen Ansprechen im Resektionspräparat korreliert. Sekundäres Ziel der Studie ist die Korrelation der gefundenen molekularen Veränderungen im Organoidmodell mit dem Rezidivmuster (kein Rezidiv, Lokalrezidiv, systemisches Rezidiv) zum erweiterten Verständnis der molekularen Mechanismen, die zu einem Rezidiv führen.

Wichtige Einschlusskriterien

Initial: bildgebend hochgradiger Verdacht auf ein fortgeschrittenes Rektumkarzinom

- V. a. ein lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom (cT3c-4 [>5 mm Wandüberschreitung] oder CRM <2 mm für Tumor oder Lymphknoten oder Sphinkterkontakt)
 - Geplante Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie
 - Histologische Sicherung per Biopsie im Verlauf
-

Wichtige Ausschlusskriterien

- Patienten mit Rezidiv eines Rektumkarzinoms (mit oder ohne vorangegangener inkompletter/kompletter Tumorresektion)
 - Patienten mit vorangegangener systemischer tumorspezifischer Therapie oder Radiotherapie
 - Bösartige Zweiterkrankung, die < 5 Jahre zurückliegt
-

Studientherapie

Im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung erfolgt die Entnahme von Tumorbiopsien zur histologischen Sicherung und für die Initiierung einer Organoidkultur. Im Rahmen der Primäresektion erfolgen erneut Biopsieentnahmen aus dem Resektat. An den gezüchteten Organoiden erfolgen Analysen des Erbguts, der Genexpression der Tumorzellen und der Zellzusammensetzung (u. a. histologische Analysen, Proteinanalysen, Sequenzierungen, Expressionsanalysen). Des Weiteren wird mittels eines Proliferationsassays die Sensitivität auf eine Behandlung mit Radiotherapie und klassischerweise beim Rektumkarzinom zur Anwendung kommenden Chemotherapien sowie weiterer Medikamente wie Immuntherapeutika und zielgerichtete Therapien als Mono- sowie in Kombinationstherapien getestet. Hierbei wird u. a. auch diejenige Therapie getestet, die dem Studienpatienten, von dem die Organoidlinie abstammt, in neoadjuvanter Intention verabreicht wird.

Studienleiter: PD Dr. Dr. med. Daniel Stange

Kontakt für alle drei Studien

Studienzentrum der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon 0351 458-4098, Fax 0351 458-7273
studienzentrum-vtg@ukdd.de

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 Ärzten für ihre 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 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:

Ansprechpartner sind:

Prof. Michael Meurer

Vorsitzender des Stiftungsvorstands
meurer@stiftung-hochschulmedizin.de

Prof. Hans-Detlev Saeger

Vorstandsmitglied
saeger@stiftung-hochschulmedizin.de

Prof. Richard Funk

Vorstandsmitglied
funk@stiftung-hochschulmedizin.de

Evelyn Ziehm

Referentin
ziehm@stiftung-hochschulmedizin.de

Annette Raisch

Stiftungsassistentin
raisch@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 850503000221045740
BIC: OSDDDE81XXX

Commerzbank AG
IBAN: DE54 360400390122313000
BIC: COBADEFFXXX

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT/UCC)



- Geschäftsführendes Direktorium:** Prof. Dr. Martin Bornhäuser, Prof. Dr. Hanno Glimm, Prof. Dr. Mechthild Krause, Prof. Dr. Jürgen Weitz
- Vision:** Etablierung eines internationalen Spitzenzentrums der patientennahen Krebsforschung und Krebstherapie
- Meilensteine:**
- 1.7.2003: Gründung Universitäts KrebsCentrum (UCC) als „Comprehensive Cancer Center“
 - seit 2004: Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001
 - seit 2007: ausgezeichnet als Onkologisches Spitzenzentrum durch die Stiftung Deutsche Krebshilfe
 - seit 2010: Mitglied im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
 - seit 2014: Zertifizierung als Onkologisches Zentrum nach DKG und DIN EN ISO 9001
 - seit 2015: Dresden Partnerstandort des Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
 - seit 2019: Dresden weiterer Standort des Deutschen Krebsforschungszentrums DKFZ
- Interdisziplinäre Kernambulanz:** Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Haus 31c, Erdgeschoss
Montag bis Donnerstag, 08:00–16:30 Uhr · Freitag, 08:00–15:00 Uhr
- Ärztliche Leitung:** Prof. Dr. Esther Troost
- Anmeldung:** **0351 458-4500**
- Tumorboards:** zu allen Tumorentitäten, Tele-Tumorboards mit regionalen Partnern
Eine stets aktuelle Übersicht über die Tumorboards am UCC finden Sie unter:
www.krebszentrum.de
- Krebsinformationsdienst:** **0800 4203040**  DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM KREBSINFORMATIONSDIENST
- Kontakt:** Fetscherstraße 74 . 01307 Dresden
anfrage@krebzentrum.de . www.krebzentrum.de . www.nct-dresden.de

Organzentren:



Träger des NCT/UCC Dresden:



Strukturförderung:



Veranstungskalender

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
NCT/ UCC MK1	12.12.19 15:00 – 16:00 Uhr	Interdisziplinäres Tumorboard für Sarkome, gastrointestinale und allgemeine Tumoren	Ort: UKD, Haus 31c, EG R0.111 Kontakt: Sekretariat, Yvonne Schidlek Telefon: 0351 458-4408 anfrage@krebszentrum.de www.krebszentrum.de
VTG	14.12.19 10:00 – 13:00 Uhr	8. VTG Symposium	Ort: Landesärztekammer Sachsen, Schützenhöhe 16, 01099 Dresden Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801 www.dresdnerchirurgie.de
MK1	18.01.20 09:00 – 14:00 Uhr	ASH-Nachlese	Ort: Zentrum für Regenerative Therapien Dresden – CRTD Fetscherstraße 105, 01307 Dresden Kontakt: GWT, Felix Manthei felix.manthei@gwtonline.de Telefon: 0351 65287851 https://www.ash-nachlese.de/
NCT/ UCC	23.01.20 17:00 – 19:00 Uhr	NCT/UCC-Jahresempfang 2020	Ort: NCT-Neubau Kontakt: Telefon: 0351 458-4408 anfrage@krebszentrum.de www.krebszentrum.de
STR	29.01.20 17:30 – 19:30 Uhr	Qualitätszirkel Ostsachsen	Ort: UKD, Haus 130, Patientenboard (R. 0.133) Anmeldung: Telefon: 0351 458-2911, anmeldg-str@uniklinikum-dresden.de Kliniksekretariat Telefon: 0351 458-5292 kliniksekr-str@uniklinikum-dresden.de www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-poliklinikeninstitute/str/stationen
URO	26.02.20 18:30 Uhr	114. Dresdner Urologentreffen	Ort: UKD, Haus 19, Zimmer 1.157/158/159 Kontakt: urologie@ukdd.de Telefon: 0351 458-2447 https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/uro/news

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
	29.02.20 09:30 – 15:15 Uhr	Landesqualitätskonferenz der klinischen Krebsregister in Sachsen	Ort: Landesärztekammer Sachsen, Schützenhöhe 16, 01099 Dresden, Festsaal Carl Gustav Carus Kontakt: Gemeinsame Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen Telefon: 0351 8267376 geschaeftsstelle@krebsregister-sachsen.de
NCT/ UCC	17.03.20 13:30 – 16:00 Uhr	Tag der Krebsselfhilfe und Patiententag	Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal Kontakt: Dr. Friederike Stölzel Telefon: 0351 458-7447 anfrage@krebszentrum.de www.krebszentrum.de
NCT/ UCC	30.03.20 15:30 – 17:00 Uhr	„Offenes Patienten-Café“ für Krebspatientinnen und -patienten in Behandlung oder Nachsorge	Ort: UKD, Caruso, Haus 22, Vorraum Eingangsbereich Kontakt: Koordination Telefon: 0351 458-3026 anfrage@krebszentrum.de www.krebszentrum.de
URO	01.04.20 18:30 Uhr	115. Dresdner Urologentreffen	Ort: UKD, Haus 19, Zimmer 1.157/158/159 Kontakt: urologie@ukdd.de Telefon: 0351 458-2447 https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/uro/news
STR	wöchentlich dienstags 16:15 Uhr	Wöchentliches Fortbildungsprogramm der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie	Ort: UKD, Haus 130, Patientenboard (R. 0.133) Anmeldung: Telefon: 0351 458-2911, anmeldg-str@uniklinikum-dresden.de Kliniksekretariat Telefon: 0351 458-5292 kliniksekr-str@uniklinikum-dresden.de www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-poliklinikeninstitute/str/stationen

Impressum

Herausgeber: Nationales Centrum
für Tumorerkrankungen (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,
B. Hornemann, A. Kraft, A. Weiß

Kontaktadresse: Nationales Centrum
für Tumorerkrankungen (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 2019

Gestaltung: Ketchum Pleon GmbH, Dresden

Anzeigenverwaltung: Nationales Centrum
für Tumorerkrankungen (NCT/UCC)

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



www.bewegung-gegen-krebs.de

BEWEGUNG GEGEN KREBS

SPENDENKONTO IBAN: DE65 3705 0299 0000 9191 91

*„Mein Motto:
Bleib am Ball!“*

Shary Reeves, TV-Moderatorin



Deutsche Krebshilfe
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.



**Deutsche
Sporthochschule Köln**
German Sport University Cologne

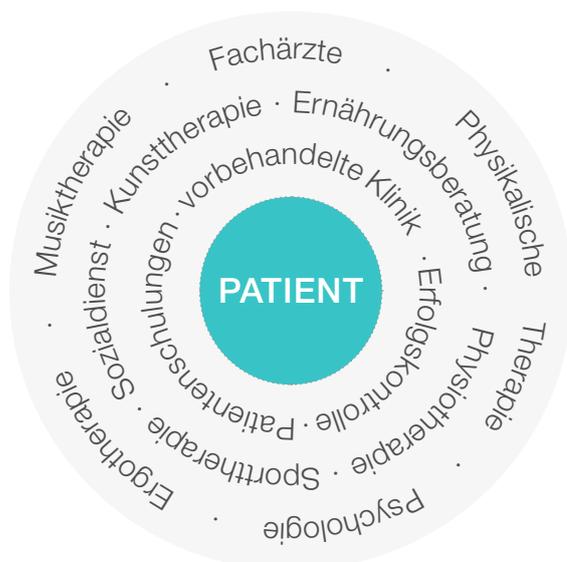
KLINIK BAVARIA Kreischa



REHABILITATION WIR SCHAFFEN PERSPEKTIVEN

Fachabteilung Onkologie/Hämatologie

Wir verfolgen einen ganzheitlichen Therapieansatz zur Überwindung tumorbedingter Krankheitsfolgen. Dabei steht die Wiederherstellung der körperlichen, seelischen und geistigen Leistungsfähigkeit im Mittelpunkt unserer Bemühungen. Wir unterstützen die Reintegration in den Alltag und Beruf.



UNSER LEISTUNGSSPEKTRUM

- » Rehabilitation von Frauen nach Brustkrebs oder einer gynäkologischen Tumorerkrankung
- » urologische Tumorerkrankungen, insbesondere nach Entfernung von Prostata, Niere oder Harnblase inkl. Neoblasenanlage; Hodentumoren
- » Rehabilitation nach Speiseröhren-, Magen- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs incl. Ernährungsschulung
- » Rehabilitation nach Darmkrebs inkl. Stomaversorgung
- » Rehabilitation nach Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich, insbesondere nach Kehlkopfentfernung zur Stimmmanbahnung, Schlucktherapie
- » Rehabilitation nach Lungenkrebs
- » Rehabilitation von Krebserkrankungen der Weichteile und des Skelettsystems, der Haut und der Schilddrüse
- » Blutstammzell- und organtransplantierte Patienten
- » Rehabilitation nach hämatologischen Erkrankungen
- » Erschöpfungssyndrom (Fatigue), Polyneuropathie nach Chemotherapie und Kurzdarmsyndrom sind weitere Behandlungsschwerpunkte.

KONTAKT:

Kostenfreie Infohotline: 0800 57347242

Belegungsabteilung: 035206 6-3304

KLINIK BAVARIA Kreischa | An der Wolfsschlucht 1 – 2
01731 Kreischa | info@klinik-bavaria.de | www.klinik-bavaria.de