

# KREBS IM FOCUS

Die Wissenschaftszeitschrift des NCT/UCC Dresden



## 20 Jahre multidisziplinäres Krebszentrum am Uniklinikum Dresden

Ausgabe 18 | Dezember 2023

- 12 | Die mechanischen Eigenschaften von Tumoren im Visier
- 15 | „Wir müssen die Thoraxchirurgie im multimodalen Kontext sehen“, ein Gespräch mit Prof. Dr. med. Till Plönes
- 17 | Die Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie beim Therapiemanagement des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms
- 27 | Künstliche Intelligenz in der bildgebenden Diagnostik des Prostatakarzinoms
- 45 | NCT/UCC – Forschung kompakt



**PARACELSUS**  
KLINIKEN

**Klinik am Schillergarten  
Bad Elster**



## Gemeinsam neue Wege beschreiten – Spezialisierte Onkologische Rehabilitation

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

### Behandlungsschwerpunkte

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

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

### Unser Behandlungskonzept

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

#### Therapieangebote sind zum Beispiel:

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

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

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

#### Weitergehende Informationen erteilt:

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

**Paracelsus Klinik am Schillergarten Bad Elster GmbH**

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

Rezeption T 037437 700 • F 037437 703-999

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



# Inhalt

- 5 | Editorial  
HD. Saeger
- 6 | Künstliche Intelligenz in der Hämatologie und Onkologie  
J. N. Kather
- 8 | Bevacizumab und das Ovarialkarzinom  
P. Wimberger, J. D. Kuhlmann
- 12 | Die mechanischen Eigenschaften von Tumoren im Visier  
A. Taubenberger
- 15 | „Wir müssen die Thoraxchirurgie im multimodalen Kontext sehen“  
Gespräch mit Prof. Dr. med. Till Plönes  
A. Kraft, HD. Saeger
- 17 | Die Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie beim Therapiemanagement des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms  
M. Miederer
- 23 | 20 Jahre multidisziplinäres Krebszentrum am Uniklinikum Dresden  
A. Kraft
- 26 | Künstliche Intelligenz in der bildgebenden Diagnostik des Prostatakarzinoms  
S. Mehralivand
- 30 | Hirnmetastasen bei Melanompatientinnen und -patienten: epigenetische Veränderungen als neuer Therapieansatz?  
L. Schöne, A. Schulz, T. Franke, S. Beisert, D. Westphal, F. Meier
- 34 | Mammakarzinom – Neuigkeiten vom Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO)  
P. Wimberger, T. Link
- 38 | Der lange Weg von der akademischen Forschung zum Transfer in die Wirtschaft – die erfolgreiche Ausgründung der Seamless Therapeutics GmbH am Standort Dresden  
F. Buchholz
- 40 | Der onkologische Notfall: Einblutung einer intrazerebralen Metastase  
I. Prilop, I. Eyüpoglu, D. Krex, T. Juratli
- 43 | Prädiktive Gentests – was dürfen Versicherungen fragen?  
C. Flecks, J. Folkerts, S. Weg-Remers
- 45 | NCT/UCC – Forschung kompakt  
F. Buchholz
- 50 | Der andere Focus:  
Michael und Herbert öffnen Herzen  
C. Zimmermann
- 52 | Panorama
- 54 | Vorgestellt  
Prof. Dr. med. Ilker Eyüpoglu  
Prof. Dr. med. Martin Wagner
- 56 | Aktuelle klinische Studien
- 64 | Stiftung Hochschulmedizin Dresden: zielgerichtete Medikamente gegen bösartige Tumore  
Gespräch mit Prof. Ralf Knöfler
- 67 | Auf einen Blick  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)
- 68 | Veranstaltungskalender
- 70 | Impressum

**Titelbild:** Aus der Ausstellung „Vom Schatten ans Licht“, moderne Krebstherapie und Krebsforschung im Spiegel der Kunst: Replik einer Protonenblende, die von computergesteuerten Fräsmaschinen hergestellt wurde, Künstlerin: Julia Schmelzer  
© Uniklinikum Dresden/Michael Kretzschmar



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

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

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

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

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



**JETZT SPENDEN**

**Vielen Dank für Ihre Unterstützung!**

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

### **Unser Spendenkonto:**

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

### **Kontakt:**

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

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

## Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

wiederum informieren wir Sie zur aktuellen Forschung des NCT/UCC aus erster Hand. Wenn auch die künstliche Intelligenz (KI) in der Medizin ständig Fortschritte macht, kann sie ärztliche Expertise heute nicht ersetzen. Dennoch bietet sie zunehmend Unterstützung in vielen Bereichen, so auch in der Hämato-Onkologie und bei der bildgebenden Diagnostik des Prostatakarzinoms. Der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kommt beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) durch den Einsatz neuer Positronen-Emitter-markierten Moleküle eine zentrale Bedeutung zu. Die Gruppe Oncomechanics aus dem Center for Molecular and Cellular Bioengineering hat die mechanischen Eigenschaften von Tumoren ins Visier genommen und kommt dabei zu äußerst interessanten Ergebnissen und potenziell neuen Therapieansätzen.

„Zur Verbesserung der Prognose des Ovarialkarzinoms könnte die VEGF-A165b-Expression einen prädiktiven Biomarker für das klinische Ansprechen auf Bevacizumab darstellen.“ So das hoffnungsvolle Ergebnis einer translationalen Studie aus der Frauenheilkunde. Die experimentelle Dermatologie hat Melanomzellen und speziell das Metastasierungsverhalten ins Gehirn sowie die unterschiedlichen Merkmale von Hirn- und Organmetastasen untersucht. Die Forschungsergebnisse sollen zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien führen.

Schon vor 20 Jahren wurde auf Initiative der damaligen Kliniken Medizinische Klinik I, Radioonkologie und VTG-Chirurgie das Universitätskrebszentrum (UCC) nach dem internationalen Vorbild der Comprehensive Cancer Centers gegründet. In einem Festakt und in der begleitenden Ausstellung *Vom Schatten ans Licht* wurde das Jubiläum gefeiert. Lesen Sie, wie alles begann und wie daraus das NCT/UCC mit den heutigen Aufgaben und Netzwerken entstanden ist.

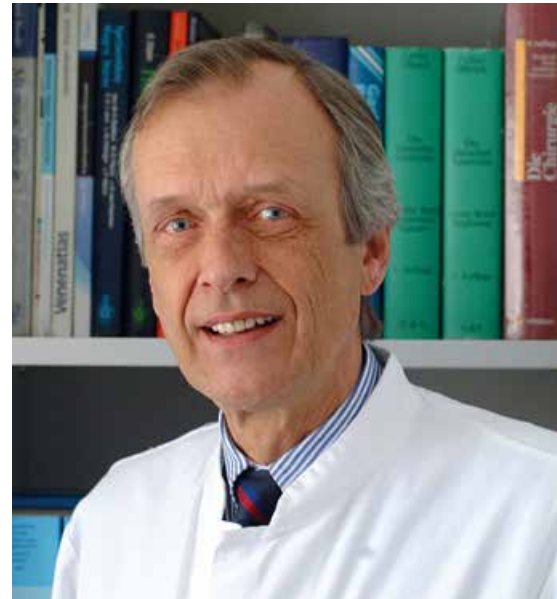
Prof. Plönes, der neue Bereichsleiter Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Dresden und Chefarzt am Fachkrankenhaus Coswig, berichtet im Interview über seine Vorstellungen, die Stärken beider Standorte für die Grundlagen- und klinische Forschung zu nutzen und die Kooperation der Standorte zu vertiefen.

Der Krebsinformationsdienst klärt auf zur Frage: „Prädiktive Gentests – was dürfen Versicherungen fragen?“ und erneut berichtet eine Forschungsgruppe über Erfahrungen mit einer Ausgründung.

Die Rubriken *Der onkologische Notfall*, *Forschung kompakt*, *Der besondere Focus*, *Panorama*, *Vorgestellt* und *Aktuelle klinische Studien* sind auch diesmal mit neuen Inhalten versehen.

Wir danken allen Autorinnen und Autoren für ihre Beiträge und Ihnen für das Interesse an einem Thema, das uns alle angeht: der Kampf gegen den Krebs.

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

# Künstliche Intelligenz in der Hämatologie und Onkologie

Jakob Nikolas Kather<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Else Kröner Fresenius Zentrum für Digitale Gesundheit (EKfZ), Technische Universität Dresden, Deutschland

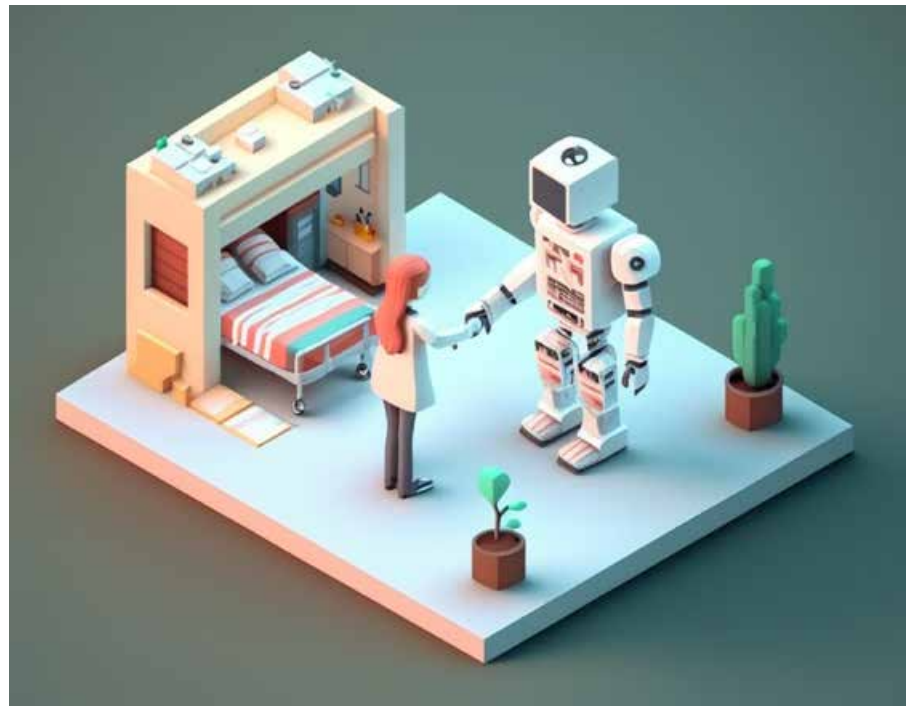
<sup>2</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

<sup>3</sup> Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)

## Was ist künstliche Intelligenz?

Die künstliche Intelligenz (KI) hat in den letzten Jahren enorme Fortschritte erzielt, die sich vor allem in der computergestützten Verarbeitung von Bild- und Textdaten zeigen. Bis vor zehn Jahren war die Auswertung von Bilddaten und Text kaum durch Computer möglich und in fast allen Anwendungen menschlichen Expertinnen und Experten vorbehalten. Dies hat sich in den letzten Jahren fundamental geändert. Wir erleben den Einsatz von KI in nahezu allen Lebensbereichen, beispielsweise in der automatischen Objekterkennung in Bildern, die auch autonomen Fahrzeugen zugrunde liegt, in der Sortierung von Fotos auf Mobiltelefonen, im Online-Marketing und in vielen anderen Bereichen. Bezüglich der Verarbeitung von Text haben Online-Übersetzungsdienste wie Google Translate dank KI eine Leistungsfähigkeit erreicht, die mit menschlicher Übersetzung vergleichbar ist. All diese technischen Fortschritte haben ihren Zenit noch nicht erreicht und entwickeln sich kontinuierlich weiter. Daher ist es unerlässlich, die zukünftigen Möglichkeiten, aber auch die Grenzen von KI zu diskutieren, insbesondere in der Medizin und speziell in der Hämatologie und Onkologie. Künstliche Intelligenz ist heutzutage praktisch synonym mit der Verarbeitung von Daten durch künstliche neuronale Netzwerke. Diese Technik, die sich lose am menschlichen Gehirn orientiert, ermöglicht es, komplexe Muster in riesigen Datenmengen zu finden. Praktisch alle KI-Anwendungen, die industriell oder im medizinischen Bereich genutzt werden, basieren auf künstlichen neuronalen Netzen.

Die Frage, die wir uns als Ärztinnen und Ärzte stellen müssen, lautet: Was bedeutet das für uns im medizinischen Bereich und



**Abb. 1:** Eine KI-generierte Illustration: das Krankenhaus der Zukunft.

speziell in unserem Arbeitsalltag in den nächsten Jahren? Es steht außer Frage, dass KI unseren Alltag und unsere Arbeitsweise erheblich beeinflussen wird (Abb. 1). Dieser Beitrag zielt darauf ab, einen Überblick über die technische Machbarkeit von KI in der Onkologie zu geben und anhand von Beispielen die Nutzung von KI zu illustrieren, die bereits von Patientinnen und Patienten genutzt wird oder in den nächsten Jahren für den Einsatz durch Ärztinnen und Ärzte zugelassen werden könnte.

## Wie kann KI in der Hämatologie und Onkologie eingesetzt werden?

Zunächst betrachten wir, wie Patientinnen und Patienten KI nutzen. Es gibt zahlreiche gesundheits- und Lifestyle-bezogene Apps, die auf künstlichen neuronalen Netzwerken basieren. Diese Apps können

komplexe Aufgaben, wie die Berechnung der Kalorien und Nährstoffzusammensetzung einer Mahlzeit aus einem einfachen Foto, erfüllen. Wearables wie Smartwatches können nicht nur Fitnessdaten aufzeichnen, sondern auch medizinische Funktionen durchführen, wie die Auswertung des EKGs oder die Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Ein konkretes Beispiel hierfür ist die Fähigkeit, Benutzerinnen und Benutzer zu alarmieren, wenn Anzeichen von Vorhofflimmern auftreten. Für Tumorpatientinnen und -patienten ist diese Technologie von großer Bedeutung. Die Diagnose einer Krebserkrankung veranlasst viele, ihren Lebensstil zu verbessern, um die Tumorthherapie zu unterstützen. Oft führt eine Krebsdiagnose zu tiefgreifenden Veränderungen im Leben eines Menschen, einschließlich der Anpassung von Ernährung und Bewegung. KI kann

hierbei eine wertvolle Unterstützung bieten. Es gibt jedoch auch Herausforderungen. Ärztinnen und Ärzte müssen vorsichtig sein, wenn Patientinnen und Patienten Online-Übersetzungstools wie Google Translate zur Überwindung von Sprachbarrieren verwenden. Diese sind keine zugelassenen Medizinprodukte und können daher rechtliche Fragen aufwerfen. Dennoch können solche Tools in bestimmten Fällen für die Patientenkommunikation und -planung von Vorteil sein.

Ein weiterer bedeutender Fortschritt in der KI sind die sogenannten „Large Language Models“. Diese KI-Modelle, wie etwa ChatGPT von OpenAI, können Texte auf einem Niveau verstehen und produzieren, das dem menschlichen Expertenniveau nahekommt. Obwohl nicht als Medizinprodukt zugelassen, wird es von Patientinnen und Patienten oft für medizinische Selbstdiagnosen oder zum Verständnis von Arztbriefen verwendet. Es liegt an uns Ärztinnen und Ärzten, uns mit diesen Technologien auseinanderzusetzen und die Grenzen des Machbaren zu kennen.

Aber KI kann auch Onkologinnen und Onkologen im professionellen Alltag direkt unterstützen. Beispielsweise gibt es bereits KI-Systeme, die als Medizinprodukte zugelassen sind, CE-zertifiziert sind und in Europa in der klinischen Routine verwendet werden dürfen. Beispiele gibt es für das Tumorscreening, wie KI-unterstützte Dermatoskope, die bösartige von gutartigen Hautveränderungen unterscheiden können. Weitere Beispiele sind KI-Systeme, die bei Koloskopien Polypen erkennen und die Größe sowie den Vergleich von Metastasen in radiologischen Bildern bestimmen können. In der Histopathologie kann KI zur Erleichterung repetitiver

Aufgaben, wie der Suche nach Metastasen in Lymphknoten nach einer Brustkrebs-OP, eingesetzt werden. Es gibt sogar KI-Systeme, die komplexe Biomarker aus pathologischen Bildern nutzen, um klinische Ergebnisse vorherzusagen. Auch im Bereich der Radiologie gibt es dutzende zugelassene KI-Systeme, von denen viele im onkologischen Bereich eingesetzt werden können. Beispiele sind das Lungenkrebs-Screening aus CT-Bilddaten. Es gibt teilweise auch schon sehr gute klinische Evidenz, beispielsweise in der Mammografie, in der KI-Systeme mit expertenähnlicher Genauigkeit zum Screening eingesetzt werden können, oder auch in der Darmkrebsvorsorge mit Endoskopie.

### Ausbildung für KI in der Medizin

Im Hinblick auf die zunehmende Bedeutung der KI in der Onkologie wird es immer wichtiger, dass Ärztinnen und Ärzte, die in diesem Bereich tätig sind, über die erforderlichen Fähigkeiten und das Verständnis verfügen, um die Technologie effektiv zu nutzen. In Deutschland gibt es einen dringenden Bedarf, diese Kompetenzlücke zu schließen. Das NCT/UCC Dresden und das Else Kröner Fresenius Zentrum für digitale Gesundheit in Dresden nehmen diese Herausforderung an und bauen ein Ausbildungs- und Schulungsprogramm auf, das sich primär auf postgraduierte Weiterbildung konzentriert. Ziel dieses Programms ist es, Ärztinnen und Ärzte in die Lage zu versetzen, die bereits laufende KI-Revolution in der Medizin aktiv mitzugestalten. Unter Leitung des NCT/UCC haben wir hierfür das „Digital Clinical Trialist“-Programm gestartet. Hierbei geht es nicht nur um technische Fertigkeiten, sondern auch um die Möglichkeit, Ideen auszutauschen, klinische Studien zu starten und KI für Forschungs-

zwecke einzusetzen. Dieser Schritt ist entscheidend, um Deutschland im globalen Kontext nicht ins Hintertreffen geraten zu lassen und sicherzustellen, dass unsere Patientinnen und Patienten von den Vorteilen der KI in der Onkologie profitieren können.

### Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die KI in unserer Gesellschaft eine immer größere Rolle spielt. Dies beeinflusst auch unseren Arbeitsalltag in der Hämatologie und Onkologie – sowohl für Patientinnen und Patienten als auch für Ärztinnen und Ärzte. Es ist jedoch wichtig, sich kontinuierlich mit den Fortschritten, Möglichkeiten und Grenzen dieser Technologie auseinanderzusetzen und zu verstehen, wie sie am besten zum Nutzen der Patientinnen und Patienten eingesetzt werden kann. ■

### KONTAKT

Prof. Dr. med. Jakob Nikolas Kather, M. Sc.  
Lehrstuhl für Clinical Artificial Intelligence,  
Else Kröner Fresenius Zentrum für Digitale  
Gesundheit (EKFZ), TU Dresden  
Medizinische Klinik und Poliklinik I,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
jakob\_nikolas.kather@tu-dresden.de  
www.kather.ai  
Follow us on Twitter: @EKFZdigital, @jnkath

# Bevacizumab und das Ovarialkarzinom VEGF-A165b als neuer Hoffnungsträger für die Vorhersage des Therapieerfolges?

Jan Dominik Kuhlmann<sup>1,2,3</sup>, Pauline Wimberger<sup>1,2,3</sup>

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

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

<sup>3</sup> Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Dresden

## Bevacizumab als Bestandteil der Therapie des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom ist die führende Todesursache unter den gynäkologischen Malignomen. Bei mehr als 70 Prozent der Patientinnen wird die Erkrankung erst im bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert [1]. Die Standard-Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms umfasst die chirurgische Entfernung des Tumors mit dem Ziel einer makroskopischen Kompletresektion, gefolgt von einer platin-/paclitaxelbasierten Chemotherapie [2–4]. Der wichtigste Prognosefaktor bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist der postoperative Tumorrest [1, 5]. Darüber hinaus gehört die Erhaltungstherapie mit dem anti-angiogenen Antikörper Bevacizumab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms [6].

Bei Patientinnen mit homologer Rekombinationsdefizienz (HRD), die entweder durch das Vorliegen einer pathogenen BRCA1/2-Mutation und/oder einer genomischen Instabilität definiert wird, wurde eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab und dem PARP-Inhibitor (PARPi) Olaparib als Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie in der Erstlinie zugelassen [7]. Außerdem wurde eine Behandlung mit dem PARPi Niraparib als alleinige Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie (ohne Bevacizumab) zugelassen, ungeachtet des HRD-Status [8]. Trotz dieser fortschrittlichen Therapie erleidet jedoch immer noch die Mehrzahl der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ein Rezidiv, verbunden mit einer eingeschränkten Gesamtprognose.

## Können wir das Ansprechen auf Bevacizumab vorherhersehen? – Aktueller Stand der Forschung

Die Studie der Gynecologic Cancer Inter Group (GCIG) International Collaboration on Ovarian Neoplasms (AGO-OVAR 11/ICON7) und die Studie 218 der Gynecologic Oncology Group (GOG-218) waren zwei Phase-III-Studien zum fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, die eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigten, wenn Bevacizumab in Kombination mit der Standard-Erstlinien-Chemotherapie gegeben wurde. Jedoch konnte keine dieser beiden Studien eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) in den jeweiligen Gesamtkollektiven nachweisen [6, 9].

Während das Ansprechen auf PARPi durch einen HRD-Phänotyp vorhergesagt werden kann, der z. B. durch eine pathogene BRCA1/2-Mutation verursacht wird, gibt es derzeit keinen klinisch zugelassenen Biomarker zur Vorhersage des Ansprechens auf Bevacizumab. Daher wurde in der Vergangenheit bereits untersucht, ob Genexpressionssignaturen im Ovarialkarzinomgewebe möglicherweise einen Schlüssel zur Vorhersage des Therapieerfolges einer Bevacizumab-Therapie darstellen könnten. In diesem Zusammenhang wurde in einer vorangegangenen Studie die Wirkung von Bevacizumab unter Berücksichtigung unterschiedlicher molekularen Subtypen des Ovarialkarzinoms untersucht, welche im Rahmen des sog. „The Cancer Genome Atlas

(TCGA)“ publiziert wurden [10]. Es konnte hier gezeigt werden, dass jene Tumoren mit dem schlechtesten Überleben, d. h. der „proliferative“ und der „mesenchymale“ Subtyp, potenziell einen größeren klinischen Nutzen von Bevacizumab haben als alle anderen Subtypen [11]. Eine andere Forschergruppe erstellte einen sog. „63-Gen-Klassifikator“ und konnte zeigen, dass sich bei Patientinnen mit einer pro-angiogenen Genexpressionssignatur ein Trend zu einem vorteilhaften PFS durch eine Therapie mit Bevacizumab ergab. Interessanterweise führte bei Patientinnen mit einem anderen Subtyp, dem sog. „Immun-Subtyp“, die zusätzliche Gabe von Bevacizumab jedoch zu einer Verschlechterung des PFS im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie [12].

Trotz dieser vielversprechenden Ansätze konnte bisher noch keines dieser Genexpressions-basierten Prädiktionsmodelle validiert und in die klinische Praxis eingeführt werden. Dies ist vor allem dadurch begründet, dass das Ovarialkarzinom eine sehr komplexe und auch heterogene Erkrankung darstellt und dass die Annotation molekularer Subtypen sehr aufwändig ist und eine große technische Herausforderung darstellt.

Daher wäre es klinisch äußerst wünschenswert, einen robusten immunhistochemischen Biomarker zu identifizieren, welcher im Rahmen einer pathologischen Standarduntersuchung bestimmt werden könnte und das Ansprechen auf Bevacizumab präzise voraussagt.



## VEGF-A – ein Molekül mit vielen Gesichtern

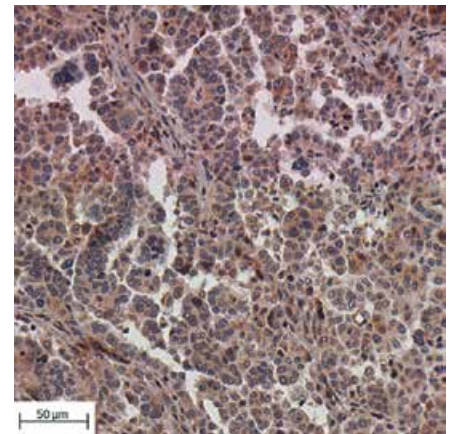
VEGF-A, das Zielmolekül von Bevacizumab, wird im menschlichen Körper in unterschiedlichen Varianten produziert, man spricht hier auch von sog. „Isoformen“ [13]. Diese Isoformen werden nach der Aminosäurezahl des Monomers benannt, z. B. VEGF-A121 oder VEGF-A165 [14]. Grundsätzlich können zwei unterschiedliche Gruppen von VEGF-A-Molekülen unterschieden werden. Während eine Gruppe die Gefäßneubildung (Angiogenese) in Tumoren fördert („pro-angiogen“) zeigt die andere Gruppe eine Hemmung der Angiogenese („anti-angiogen“). In diesem Zusammenhang war die VEGF-A165b Isoform für uns von besonderem Interesse, da experimentelle Arbeiten zum kolorektalen Karzinom gezeigt haben, dass VEGF-A165b eine deutlich ausgeprägte anti-angiogene Eigenschaft besitzt [15–19]. Interessanterweise wurde VEGF-A165b in diesem Kontext bereits als möglicher Prädiktor für das Ansprechen auf Bevacizumab diskutiert [20]. Die mögliche

klinische Relevanz von VEGF-A165b für das Ovarialkarzinom war jedoch noch völlig unbekannt.

## VEGF-A165b als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Bevacizumab

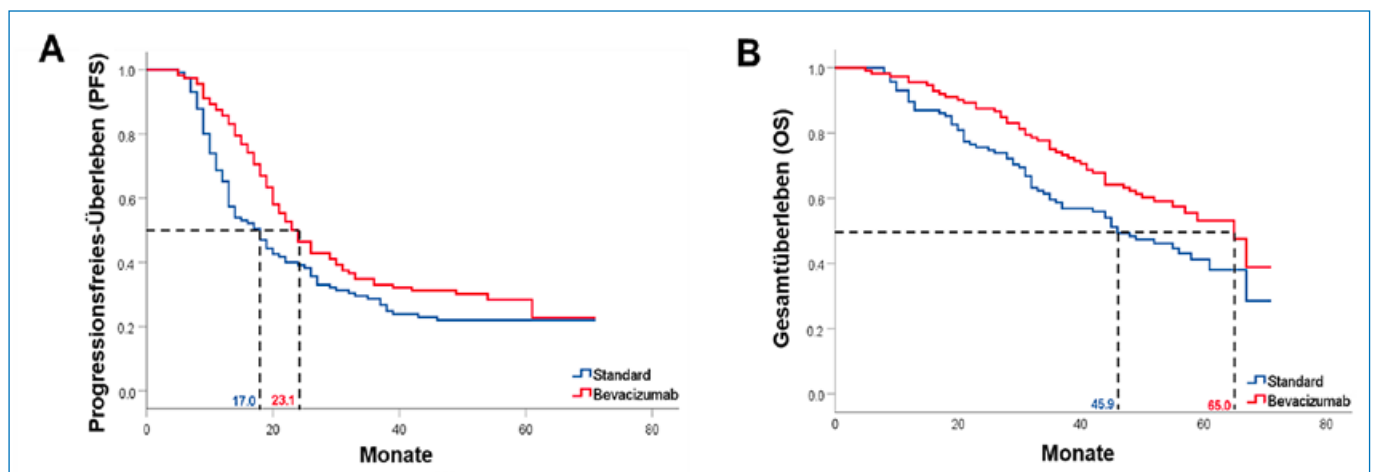
Im Rahmen einer translationalen Studie haben wir das immunhistochemische Expressionsprofil von VEGF-A165b im Ovarialkarzinomgewebe von Patientinnen aus der AGO-OVAR-11-Studie der deutschen Kohorte zur prospektiven, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie ICON7 untersucht. Patientinnen in dieser Studie wurden mit einer platinbasierten Standardchemotherapie mit bzw. ohne Bevacizumab behandelt. Ziel unserer Studie war es, zu analysieren, ob die Expression von VEGF-A165b das Ansprechen auf Bevacizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom voraussagen könnte.

Insgesamt wurden 413 Patientinnen mit verfügbaren FFPE-Proben aus der Primäroperation und vollständigen



**Abb. 1:** Immunhistochemische Färbung der VEGF-165b-Expression im primären Ovarialkarzinomgewebe

klinischen Daten in diese retrospektive Studie aufgenommen und auf die immunhistochemische Expression von VEGF-A165b hin untersucht. Die Mehrheit der Patientinnen (89 Prozent) hatte high-grade seröse Karzinome und eine fortgeschrittene Erkrankung (FIGO III oder IV, 83 Prozent). Eine makroskopisch komplette Tumorresektion



**Abb. 2:** Kaplan-Meier-Analyse für das (A) progressionsfreie Überleben und (B) das Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patientinnen mit niedriger VEGF-A165b-Expression.

wurde bei 51 Prozent der Patientinnen erreicht. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,2 Monaten hatten 69 Prozent der Patientinnen ein PFS-Ereignis und 43 Prozent waren verstorben.

Die Expression von VEGF-A165b zeigte sich histologisch durch eine überwiegend zytoplasmatische Färbung in den Tumorzellen (Abb. 1). Das angrenzende Tumorstroma war meist negativ [21].

In der gesamten Studienkohorte hatte die VEGF-A165b-Expression keine prognostische Bedeutung. Für eine gezieltere Analyse haben wir anschließend die Patientinnen in eine Gruppe mit niedriger VEGF-A165b-Expression und eine Gruppe mit hoher VEGF-A165b-Expression eingeteilt. Hier zeigte sich interessanterweise, dass bei Patientinnen mit niedriger VEGF-A165b-Expression die Hinzugabe von Bevacizumab zur platin-/paclitaxelbasierten Chemotherapie mit einer Verbesserung des PFS und OS einherging (Abb. 2). Patientinnen mit hoher VEGF-A165b-Expression hingegen hatten keinen klinischen Benefit von Bevacizumab [21].

### Zusammenfassung und Ausblick

In unserer translationalen Studie konnten wir erstmalig zeigen, dass die VEGF-A165b-Expression einen prädiktiven Biomarker für das klinische Ansprechen auf Bevacizumab darstellen könnte. Da der Nachweis von VEGF-A165b im Rahmen einer einfachen immunhistochemischen Färbung möglich ist, könnte dieser Marker ohne größeren Aufwand in die pathologische Routineanalyse implementiert werden. Weitere Validierungsstudien sind erforderlich, um die klinische Relevanz unserer

Ergebnisse zu bestätigen. Hier wird es von besonders großem Interesse sein zu erfahren, ob VEGF-A165b ebenfalls den Erfolg einer Kombinationsbehandlung mit Bevacizumab und dem PARPi Olaparib, einem möglichen Therapiestandard bei HRD-Positivität [7], vorausagen könnte. ■

Der Beitrag entspricht über weite Strecken einer Übersetzung des unter [21] benannten Beitrags in der Fachzeitschrift *Clinical Cancer Research*, die von der American Association for Cancer Research (AACR) veröffentlicht wird.

### Disclaimer

“The AACR does not warrant translations of its journal content and disclaims any responsibility, including all alleged direct and consequential damages, for inaccurate translations. By the act of reading the translated content, users agree that the AACR shall not be held liable to anyone for any actions, claims, proceedings, liabilities, losses, or injury caused in whole or in part by the incomplete or inaccurate translation of the original English to another language.”

### KONTAKT

Prof. Dr. rer. nat. Jan Dominik Kuhlmann  
Laborleiter, Translationale Gynäkologische  
Onkologie  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
jan.kuhlmann@ukdd.de

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Gaudet MM, Jemal A, Siegel RL: Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018, 68(4):284-296.
2. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, Bowtell D, Brady M, Casado A, Cervantes A et al: 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GFIG OCC 2004). *Ann Oncol* 2005, 16 Suppl 8:viii7-viii12.
3. Karam A, Ledermann JA, Kim JW, Sehoul J, Lu K, Gourley C, Katsumata N, Burger RA, Nam BH, Bacon M et al: Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Ann Oncol* 2017, 28(4):711-717.
4. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, Marth C, Thigpen T, Trimble E, participants of 4th Ovarian Cancer Consensus C et al: 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011, 21(4):750-755.
5. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, Harter P, Pfisterer J, du Bois A: Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol* 2010, 17(6):1642-1648.
6. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C et al: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011, 365(26):2484-2496.
7. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Maenpaa J et al: Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019, 381(25):2416-2428.
8. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G et al: Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019, 381(25):2391-2402.
9. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE et al: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011, 365(26):2473-2483.
10. Cancer Genome Atlas Research N: Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011, 474(7353):609-615.
11. Kommoss S, Winterhoff B, Oberg AL, Konecny GE, Wang C, Riska SM, Fan JB, Maurer MJ, April C, Shridhar V et al: Bevacizumab May Differentially Improve Ovarian Cancer Outcome in Patients with Proliferative and Mesenchymal Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res* 2017, 23(14):3794-3801.
12. Gourley C, McCavigan A, Perren T, Paul J, Michie CO, Churchman M, Williams A, McCluggage WG, Parmar M, Kaplan RS et al: Molecular subgroup of high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) as a predictor of outcome following bevacizumab. *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32(15\_suppl):5502-5502.
13. Robinson CJ, Stringer SE: The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001, 114(Pt 5):853-865.
14. Ferrara N: Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004, 25(4):581-611.
15. Rennel E, Waive E, Guan H, Schuler Y, Leenders W, Woolard J, Sugiono M, Gillatt D, Kleinerman E, Bates D et al: The endogenous anti-angiogenic VEGF isoform, VEGF165b inhibits human tumour growth in mice. *Br J Cancer* 2008, 98(7):1250-1257.
16. Rennel ES, Hamdollah-Zadeh MA, Wheatley ER, Magnussen A, Schuler Y, Kelly SP, Finucane C, Ellison D, Cebe-Suarez S, Ballmer-Hofer K et al: Recombinant human VEGF165b protein is an effective anti-cancer agent in mice. *Eur J Cancer* 2008, 44(13):1883-1894.
17. Woolard J, Wang WY, Bevan HS, Qiu Y, Morbidelli L, Pritchard-Jones RO, Cui TG, Sugiono M, Waive E, Perrin R et al: VEGF165b, an inhibitory vascular endothelial growth factor splice variant: mechanism of action, in vivo effect on angiogenesis and endogenous protein expression. *Cancer Res* 2004, 64(21):7822-7835.
18. Manetti M, Guiducci S, Romano E, Ceccarelli C, Bellando-Randone S, Conforti ML, Ibbi-Manneschi L, Matucci-Cerinic M: Overexpression of VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, leads to insufficient angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 2011, 109(3):e14-26.
19. Qiu Y, Bevan H, Weeraperuma S, Wrattling D, Murphy D, Neal CR, Bates DO, Harper SJ: Mammary alveolar development during lactation is inhibited by the endogenous antiangiogenic growth factor isoform, VEGF165b. *FASEB J* 2008, 22(4):1104-1112.
20. Bates DO, Catalano PJ, Symonds KE, Varey AH, Ramani P, O'Dwyer PJ, Giantonio BJ, Meropol NJ, Benson AB, Harper SJ: Association between VEGF splice isoforms and progression-free survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Clin Cancer Res* 2012, 18(22):6384-6391.
21. Wimberger P, Gerber MJ, Pfisterer J, Erdmann K, Fussel S, Link T, du Bois A, Kommoss S, Heitz F, Sehoul J et al: Bevacizumab May Differentially Improve Prognosis of Advanced Ovarian Cancer Patients with Low Expression of VEGF-A165b, an Antiangiogenic VEGF-A Splice Variant. *Clin Cancer Res* 2022, 28(21):4660-4668

# Die mechanischen Eigenschaften von Tumoren im Visier

Anna Taubenberger

Group of Oncomechanics, Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMCB), Biotechnologisches Zentrum (BIOTEC) der TU Dresden

Dass Tumorgewebe häufig veränderte mechanische Eigenschaften besitzen, überrascht nicht, wenn man an das Prinzip einer einfachen Tastuntersuchung denkt, bei der steifere Strukturen im umliegenden weicheren Gewebe erföhlt werden. Während der letzten Jahre haben zahlreiche Studien quantitativ mittels Elastographie oder anderer mechanischer Testmethoden im Patienten oder an isolierten Gewebeproben veränderte mechanische Eigenschaften im Vergleich zu normalem Gewebe gezeigt, unter anderem für das Glioblastom, Leber-, Brust-, Pankreas- sowie Prostata-tumoren [1–5].

Diese mechanischen Gewebeveränderungen werden auf verschiedene Ursachen zurückgeführt. Ein wesentlicher Aspekt ist eine in Aufbau und Zusammensetzung veränderte extrazelluläre Matrix [6]. Der wachsende Tumor ist auch verschiedenen mechanischen Drücken ausgesetzt, zum einen einer Kompression aufgrund seiner Ausdehnung gegen eine elastische Umgebung, zum anderen einem erhöhten Flüssigkeitsdruck [7]. Es finden aber auch zahlreiche mechanische Veränderungen auf zellulärer Ebene statt, die man beispielsweise mit Rasterkraftmikroskopie (AFM), Echtzeit-Verformungszytometrie (RT-DC) (Abb. 1) oder dem optischen Zellstrecker detektieren kann [8–10]. In den meisten Fällen zeigen sich invasive Krebszellen verformbarer, was Einfluss auf ihr Migrationsverhalten im umgebenden Gewebe haben könnte.

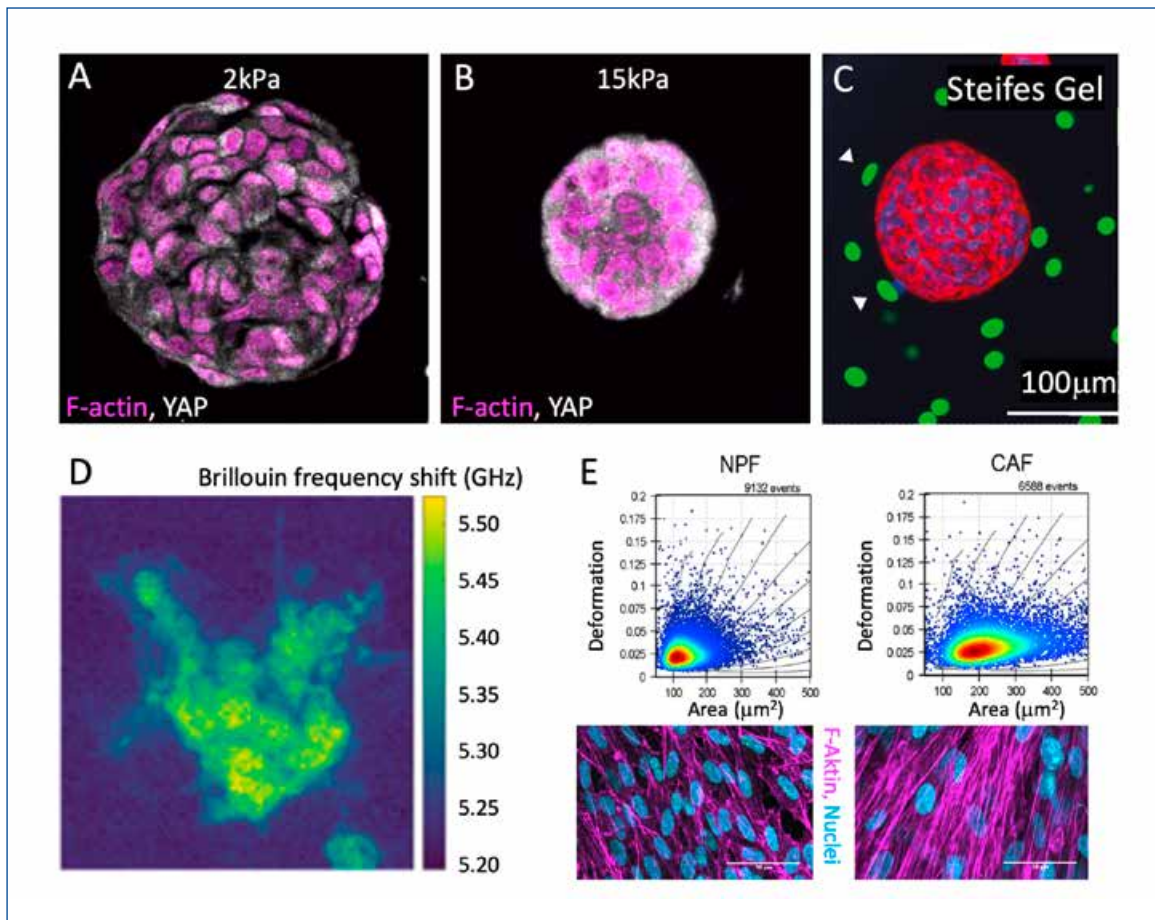
Tumorzellen agieren jedoch nicht nur als Individuen, sondern zeigen auch kollektives Verhalten, wodurch in dicht gepacktem Tumorgewebe sogar flüssigkeits-

ähnliche Zustände herrschen können [11]. Die genannten Aspekte können daher nicht nur isoliert betrachtet werden, denn häufig sind es nicht einzelne Komponenten, sondern das Zusammenspiel mehrerer, welche das mechanische Verhalten des Gewebes beeinflussen. In der Konsequenz müssen mechanische Eigenschaften des Tumorgewebes auch über verschiedene Längen- und Zeitskalen erfasst werden, um die Ursachen für die mechanischen Änderungen besser zu erkennen.

Neben klaren Unterschieden zwischen Normal- und Tumorgewebe haben Studien an Gehirn- [12] und Lebertumoren [13] auch gezeigt, dass mit gewebemechanischen Parametern die Aggressivität eines Tumors besser eingeschätzt werden kann, was diese zu vielversprechenden diagnostischen und prognostischen Biomarkern macht. Darüber hinaus haben mechanische Reize auch interessante biologische Effekte auf die Tumorzellen, die zu neuen Therapieansätzen führen könnten. So ist gut bekannt, dass mechanische Stimuli einen grundlegenden Einfluss auf Signalwege haben und damit das Überleben, Zellzyklus, Migration und Genexpression von Tumorzellen beeinflussen können [14]. Mechanische Reize, die auf die Zelle einwirken, können über verschiedene Mechanismen wahrgenommen werden, z. B. über Rezeptoren an der Zellmembran [15]. Über das Zytoskelett werden Kräfte auf das Zellinnere übertragen und können zur Verformung des Zellkernes führen, was wiederum Genexpression oder – wie angenommen wird – auch die genomische Instabilität von Krebszellen bei größeren Verformungen beeinflussen kann [16]. Da bisher die meisten Studien mit

2-D-Kulturen durchgeführt wurden, ist nicht klar, inwieweit die grundlegenden Mechanismen, mit denen Zellen auf ihre mechanische Umgebung reagieren, auch auf die physiologisch relevantere 3-D-Situation übertragbar ist. Dies erfordert In-vitro-Tumormodelle, mit denen Krebszellen mithilfe geeigneter Biomaterialien, die eine echte Tumorumgebung simulieren, systematisch untersucht werden können [17, 18]. Mit derartigen Tumormodellen kann nicht nur der Einfluss mechanischer Stimuli untersucht werden, sondern auch der Effekt pharmazeutischer Substanzen sowie die Interaktionen mit anderen Zelltypen aus dem Tumormilieu.

In unserer Arbeitsgruppe „Oncomechanics“ untersuchen wir anhand von 3-D-Tumor-in-vitro-Modellen, wie sich die Umgebungsmechanik auf das Verhalten verschiedener Krebszellarten auswirkt. Dabei greifen wir auf maßgeschneiderte Hydrogelsysteme zurück, die es erlauben, die zellulären Wechselwirkungen mit der Umgebung zu manipulieren (Abb. 1). In vorherigen Studien konnten wir bereits beobachten, dass Tumorzellen ihr Wachstums- und Invasionsverhalten sowie ihr Zytoskelett an die mechanische Umgebung anpassen [19]. Derzeit untersuchen wir, welche Mechanismen dieser Adaption zugrunde liegen und wie man diese Antwort der Zellen gezielt verändern kann. Dabei verwenden wir auch neuartige Methoden, die es uns ermöglichen, mechanische Eigenschaften von einzelnen Zellen, über Organoid bis hin zu komplexen Tumorgeweben zu charakterisieren (Abb. 1). Wir versprechen uns von diesen Studien nicht nur eine Verbesserung des grundlegenden Verständnisses der Tumor-



**Abb. 1:** (A, B) Wachstum eines Tumorsphäroids aus Brustkrebszellen in Hydrogelen mit definierten mechanischen Eigenschaften (Kollaboration mit Prof. C. Werner, Leibniz-Institut für Polymerforschung IPF Dresden). Zunehmende Steifigkeit der Hydrogele (von 2kPa bis 15kPa) reduziert das Wachstum der Tumorsphäroide. Fluoreszenzfärbung des mechanosensitiven Proteins YAP (weiß) und der Zellkerne (pink). (C) Wachstum in steiferen Gelen kann zu erhöhtem Druck führen, wie mithilfe von verformbaren Polymerkugeln (grün) mit einem Drucksensor ausgelesen werden kann (Abbildung aus Taubenberger et al., *Advanced Biosystems* 2019, <https://doi.org/10.1002/adbi.20190012819>). (D) Ortsaufgelöste mechanische Eigenschaften von invasiven Brustkrebszellen in Hydrogelen, gemessen mithilfe der Brillouinmikroskopie [20]. (E) Mechanische Charakterisierung krebsassoziierter Fibroblasten aus Prostatakrebspatienten mittels Echtzeitverformungszytometrie (RT-DC) (aus: [10] Jaeschke et al., *Materials Today Bio* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2020.100073>, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>, Kollaboration mit Dr. Lawrence und Prof. Risbridger, Monash University).

zellbiologie, sondern erhoffen uns auch, dass sie zu greifbaren Ansätzen führen können, um die Tumordiagnostik zu unterstützen und neue personalisierte Therapiekonzepte zu ermöglichen. ■

## REFERENZEN

1. Deptuła P, Łysik D, Pogoda K, et al. Tissue Rheology as a Possible Complementary Procedure to Advance Histological Diagnosis of Colon Cancer. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2020;6:5620–5631 doi: 10.1021/acsbomaterials.0c00975.
2. Loneker AE, Wells RG. Perspective: The Mechanobiology of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13 doi: 10.3390/cancers13174275.
3. Streitberger K-J, Lilaj L, Schrank F, et al. How tissue fluidity influences brain tumor progression. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2020;117:128–134 doi: 10.1073/pnas.1913511116.
4. Shahryari M, Tzschätzsch H, Guo J, et al. Tomoelastography Distinguishes Noninvasively between Benign and Malignant Liver Lesions. *Cancer Res.* 2019;79:5704 LP – 5710 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2150.
5. Plodinec M, Loparic M, Monnier CA, et al. The nanomechanical signature of breast cancer. *Nat. Nanotechnol.* 2012 doi: 10.1038/nnano.2012.167.
6. Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell* 2005;8:241–254 doi: 10.1016/j.ccr.2005.08.010.
7. Nia HT, Munn LL, Jain RK. Physical traits of cancer. *Science (80- )*. 2020;370:eaaz0868 doi: 10.1126/science.aaz0868.
8. Guck J, Schinkinger S, Lincoln B, et al. Optical deformability as an inherent cell marker for testing malignant transformation and metastatic competence. *Biophys. J.* 2005;88:3689–3698 doi: 10.1529/biophysj.104.045476.
9. Lekka M. Discrimination Between Normal and Cancerous Cells Using AFM. *Bionanoscience* 2016;6:65–80 doi: 10.1007/s12668-016-0191-3.
10. Jaeschke A, Jacobi A, Lawrence MG, et al. Cancer-associated fibroblasts of the prostate promote a compliant and more invasive phenotype in benign prostate epithelial cells. *Mater. Today Bio* 2020 doi: 10.1016/j.mtbio.2020.100073.
11. Iliina O, Gritsenko PG, Syga S, et al. Cell–cell adhesion and 3D matrix confinement determine jamming transitions in breast cancer invasion. *Nat. Cell Biol.* 2020 doi: 10.1038/s41556-020-0552-6.
12. Sauer F, Fritsch A, Gresser S, et al. Whole tissue and single cell mechanics are correlated in human brain tumors. *Soft Matter* 2021;17:10744–10752 doi: 10.1039/D1SM01291F.
13. de Lédinghen V, Vergniol J, Barthe C, et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;37:979–988 doi: <https://doi.org/10.1111/apt.12307>.
14. Saraswathibhatla A, Indana D, Chaudhuri O. Cell-extracellular matrix mechanotransduction in 3D. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2023 doi: 10.1038/s41580-023-00583-1.
15. Kechagia JZ, Ivaska J, Roca-Cusachs P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019;20:457–473 doi: 10.1038/s41580-019-0134-2.
16. Shah P, Hobson CM, Cheng S, et al. Nuclear Deformation Causes DNA Damage by Increasing Replication Stress. *Curr. Biol.* 2021;31:753–765.e6 doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.11.037>.
17. Curvello R, Kast V, Ordóñez-Morán P, Mata A, Loessner D. Biomaterial-based platforms for tumour tissue engineering. *Nat. Rev. Mater.* 2023;8:314–330 doi: 10.1038/s41578-023-00535-3.
18. Sievers J, Mahajan V, Welzel PB, Werner C, Taubenberger A. Precision Hydrogels for the Study of Cancer Cell Mechanobiology. *Adv. Healthc. Mater.* 2023;12:2202514 doi: <https://doi.org/10.1002/adhm.202202514>.
19. Taubenberger AV, Girardo S, Träber N, et al. 3D Microenvironment Stiffness Regulates Tumor Spheroid Growth and Mechanics via p21 and ROCK. *Adv. Biosyst.* 2019;3 doi: 10.1002/adbi.201900128.
20. Mahajan V, Beck T, Gregorczyk P, et al. Mapping Tumor Spheroid Mechanics in Dependence of 3D Microenvironment Stiffness and Degradability by Brillouin Microscopy. *Cancers (Basel)*. 2021;13 doi: 10.3390/cancers13215549.

## KONTAKT

Dr. Anna Taubenberger  
Group leader | Oncomechanics  
Technische Universität Dresden  
Center for Molecular and Cellular  
Bioengineering (CMCB)

Tatzberg 47-51, 01307 Dresden  
Tel.: 0351 463 40 324  
[anna.taubenberger@tu-dresden.de](mailto:anna.taubenberger@tu-dresden.de)  
[biotec.tu-dresden.de](http://biotec.tu-dresden.de)  
[tu-dresden.de/med/mf/msnz/kollegiaten/anna-taubenberger](http://tu-dresden.de/med/mf/msnz/kollegiaten/anna-taubenberger)

# „Wir müssen die Thoraxchirurgie im multimodalen Kontext sehen“

Gespräch mit Prof. Dr. med. Till Plönes, Leiter des Bereichs Thoraxchirurgie in der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie (VTG) des Universitätsklinikums Dresden und Chefarzt am Fachkrankenhaus Coswig

Anna Kraft<sup>1</sup>, Hans-Detlev Saeger

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

Lieber Herr Professor Plönes, Sie tragen seit November 2022 in einer besonderen Doppelrolle die Verantwortung für den Bereich Thoraxchirurgie im Ostdeutschen Lungenzentrum (ODLZ). Was kennzeichnet dieses Zentrum, das gemeinsam vom Uniklinikum Dresden und vom Fachkrankenhaus Coswig getragen wird?

Das ODLZ ist ein tolles Konstrukt, das es uns ermöglicht, die Stärken beider Standorte zum Wohl der Patientinnen und Patienten zu bündeln. Auch die ärztlichen Kolleginnen und Kollegen profitieren davon, etwa durch Rotationen, bei denen sie am jeweils anderen Standort viel hinzulernen können.

Wie entscheiden Sie, welche Patientinnen und Patienten an welchem Standort operiert werden?

In der Regel behandeln wir Betroffene an dem Standort, an dem sie sich vorgestellt haben. Wenn wir aber beispielsweise einen Patienten haben, dem bei der Operation eines Lungenkarzinoms auch Wirbelkörper entfernt werden müssen, dann erfolgt die Operation auf jeden Fall in Dresden. Denn hier können wir bei dem Eingriff eine exzellente Tumororthopädie hinzuziehen. Wenn ein Patient hingegen einen zentralen Herd aufweist, der sehr präzise am Gefäß präpariert werden muss, dann nutzen wir die Möglichkeiten der Laserchirurgie in Coswig. In gemeinsamen Tumorboards tauschen wir uns standortübergreifend zudem eng über jeden Patienten aus.



© Uniklinikum Dresden/Kirsten Lassig

Neben Ihrer chirurgischen Tätigkeit spielt die Wissenschaft eine wichtige Rolle. Worauf richtet sich Ihr Forschungsinteresse?

Generell würde ich sagen, dass es in der Thoraxchirurgie in vielen Bereichen zu wenig Evidenz gibt. Deshalb beschäftigen sich mein Team und ich mit einem breiten Spektrum an klinischen Fragestellungen, aber auch mit Grundlagenforschung. Insgesamt hat die klassische Metastasen-Chirurgie stark abgenommen. Stattdessen rücken kombinierte Therapiestrategien mit zielgerichteten Medikamenten, Bestrahlung und operativen Eingriffen in den Vordergrund.

Wir müssen die Thoraxchirurgie also viel stärker als früher im multimodalen Kontext sehen. Deshalb bringe ich mich als Wissenschaftler auch in Bereichen wie der Onkologie oder der Tumorbio-logie mit ein.

Welche konkreten Ansätze verfolgen Sie, um die Thoraxchirurgie weiter zu verbessern?

Ein Forschungsziel ist beispielsweise eine verbesserte Fluoreszenzbildgebung, die es künftig bei robotergestützten Operationen ermöglichen soll, Tumorgrenzen genauer zu identifizieren, Lymphabflusswege zu erkennen und präziser zu

präparieren. Auch die aktuelle Klassifikation für einen Lymphknotenbefall der Stadien N1 oder N2 ist oft von der Grenze nicht ganz genau bestimmbar, gleichzeitig aber für die Prognose und die Weiterbehandlung der Patienten sehr wichtig. So könnte eine verbesserte Fluoreszenzbildgebung künftig deutliche Fortschritte hinsichtlich kompletter (RO-)Tumorsektionen bringen. Hieran werden wir in den kommenden Jahren gemeinsam mit verschiedenen Forschungspartnern arbeiten. Darüber hinaus sollen diverse klinische Studien zur Verbesserung der Evidenz thoraxchirurgischer Therapiekonzepte beitragen.

#### Und in der Grundlagenforschung?

Eines unserer Projekte beschäftigt sich mit tumorassoziierten Makrophagen und von ihnen abgesonderten Chemokinen, die sich mit höchster Konzentration immer in der Lunge finden. Wir erforschen, wie die Chemokine den Metabolismus der Krebszellen beeinflussen und ob sich diese Mechanismen möglicherweise therapeutisch nutzen lassen.

#### Nach dem Studium und der Facharztausbildung in Mainz kamen Sie über Stationen in Zürich, Freiburg und Köln nach Essen, wo sie zuletzt als leitender Oberarzt tätig waren. Hier haben Sie auch ein Programm für die hypertherme intrathorakale Chemotherapie (HITOC) bei Mesotheliomen etabliert. Wieso?

Im Ruhrgebiet gibt es vergleichsweise viele Patientinnen und Patienten mit diesem seltenen Krebs der Pleura, der vor allem bei Menschen nach Asbestexposition auftritt. Die Erkrankung ist schwierig und oft auch frustrierend zu behandeln. Es herrscht oft ein gewisser Defaitismus

was diese Erkrankung betrifft. Deshalb war es uns wichtig, ein Programm aufzubauen und Betroffenen mit einem umfassenden Behandlungskonzept zu helfen. Hierzu zählt auch die operative Sanierung mit intraoperativer Spülung des Pleuraraums mit einer erwärmten Chemotherapie. Eine hochkomplexe Operation, welche nur von wenigen Chirurgen mit der angemessenen Qualität angeboten werden kann. Dieses Programm habe ich tatsächlich mit einem weinenden Auge abgegeben, da mir die Patienten und deren Schicksale sehr am Herzen liegen. Mir sind aber bereits erste Patienten hinterhergereist, um sich in Dresden mit der HITOC-Methode behandeln zu lassen. Dies gibt einem das schöne Gefühl, etwas richtig gemacht zu haben.

#### Was gefällt Ihnen persönlich an Ihrer neuen Heimat?

Ich komme ursprünglich aus dem Saarland. Deshalb finde ich es prima, wieder in einer Weinbaugegend zu sein und Weinberge zu sehen. Zusammen mit meiner Frau und unseren zwei Kindern wohne ich zwischen Radebeul und Moritzburg und genieße es sehr, in dieser schönen Gegend Fahrrad zu fahren.

#### Was sind Ihre Ziele für die nächsten Jahre?

Neben diversen Forschungsanliegen und einer optimalen Patientenversorgung ist mir die Ausbildung junger Chirurginnen und Chirurgen sehr wichtig. Hierzu werde ich in Kürze ein Mentoringprogramm aufbauen. Außerdem möchte ich das Ostdeutsche Lungenzentrum an beiden Standorten weiter zum Wachsen bringen und dem ODLZ einen noch stärkeren Leuchtturmcharakter verleihen, der

weit über die Region hinausreicht. Dafür bietet die breit aufgestellte Interdisziplinarität von Grundlagen- und klinischer Forschung am hochschulmedizinischen Standort Dresden mit dem NCT/UCC und dem Universitätsklinikum sowie dem Fachkrankenhaus in Coswig beste Voraussetzungen. ■



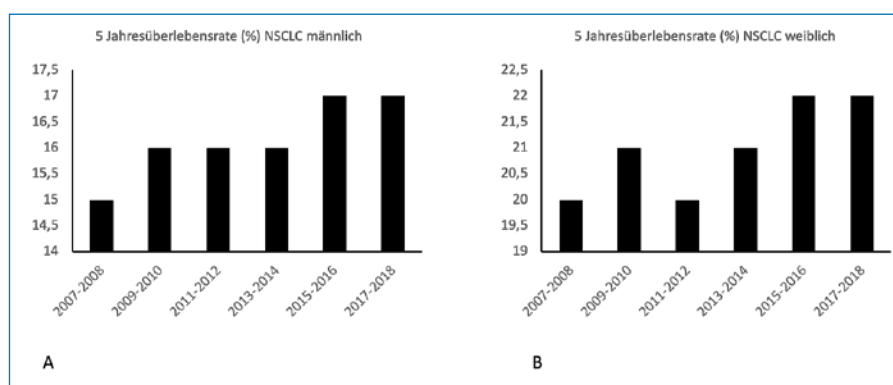
# Die Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie beim Therapiemanagement des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms

Matthias Miederer

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

Das Lungenkarzinom (meist nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, NSCLC) ist eine der häufigsten Krebserkrankungen, dessen Auftreten in Deutschland bei Frauen nur von Darmkrebs und Brustkrebs und beim Mann nur vom Prostatakrebs übertroffen wird. Dabei zeichnet sich das Lungenkarzinom typischerweise durch eine sehr hohe Aggressivität und auch häufig durch eine relativ späte Diagnosestellung aus. Somit stellt diese Erkrankung die moderne Krebsmedizin trotz vielfältigen und beeindruckenden Entwicklungen in der Therapie ganz besonders vor Herausforderungen. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten lagen in den zurückliegenden Jahren bei unter 25 Prozent (Abb. 1). Die Genese des Lungenkarzinoms ist wie bei keiner anderen bösartigen Erkrankung in besonderer Weise mit Zigarettenmissbrauch assoziiert und die meisten Fälle können klar mit Rauchgewohnheiten in Verbindung gebracht werden. So haben sich seit ca. den 1980er-Jahren die Inzidenzen des Lungenkarzinoms bei Frauen durch deren zunehmende Rauchgewohnheiten vervielfacht und fast den Inzidenzen bei Männern angenähert [1].

Krebserkrankungen sind lebensbedrohliche Erkrankungen, die in der Entstehung lange subklinisch, das heißt ohne erkennbare Hinweise, entstehen. Das Voranschreiten von Krebserkrankungen wurde schon vor mehr als 50 Jahren prinzipiell in das Wachstum in einem primären Tumor und (in Abhängigkeit von dessen Größe und Biologie) in das Wachstum von Absiedelungen (Metastasen) eingeteilt. Daraus wurde und wird vor allem die chirurgische Resektion von bösartigen Primärtumoren abgeleitet, die ohne das Vorhandensein



**Abb. 1:** Entwicklung der Fünf-Jahres-Überlebensraten des NSCLC in den letzten Jahren in Deutschland. Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten

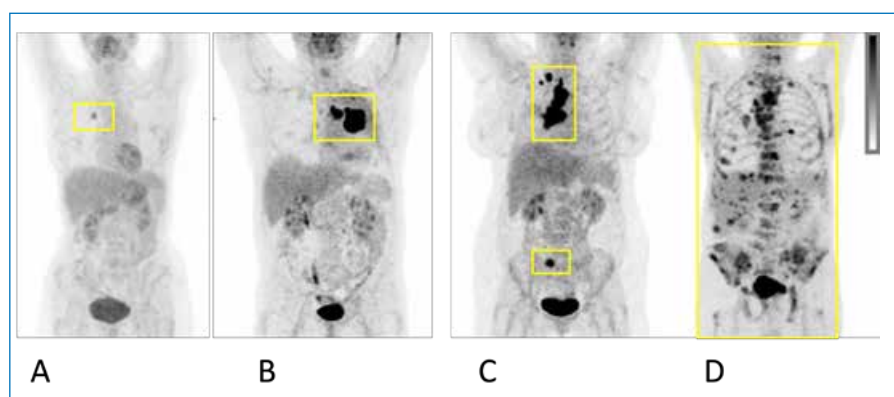
von Metastasen bestehen, um so Krebserkrankungen heilen zu können. Hier hat die Bildgebung schon lange die wichtige Aufgabe, die lokalisierte von der metastasierten Krankheitssituation zu trennen. Ausgehend von der Vorstellung, dass mit wachsendem Tumor die Aggressivität der Erkrankung, wie z. B. das Metastasierungsrisiko und die Wachstumsgeschwindigkeit, steigt und es eine stufenweise Ausbreitung erst über Lymphbahnen und dann über die Blutbahn gibt, ist das internationale Klassifizierungssystem TNM auch meist Grundlage der Ausbreitungsdiagnostik bei soliden Tumoren [2]. Diese Klassifikation ist sehr gut anhand von bildgebenden und pathologischen Untersuchungen etabliert, insbesondere in Bezug auf eine primäre Operabilität und die Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens. Somit spielt die Messung des Primärtumors (T), die Einschätzung von Lymphknotenmetastasen in den mittelbaren und unmittelbaren Lymphabflusswegen (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M), z. B. im Gehirn und im Skelettsystem, eine zentrale Rolle bei Therapieentscheidungen beim NSCLC.

Mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können biologische Eigenschaften von Tumorgewebe dargestellt werden und in Kombination mit dem radioaktiven Glucoseanalogon Fluorodeoxyglucose (FDG) gelingt es, Metastasen beim NSCLC sehr empfindlich zu diagnostizieren. Dabei ist die Injektion des Radiotracers FDG und dessen Verteilung im Körper nach einer Verteilungszeit von typischerweise 60 Minuten die Grundlage dieser PET-Bildgebung. Gegenüber der Diagnostik mit Computertomographie und Skelettszintigraphie wird so eine höhere Genauigkeit erreicht, was zu einem breiten Einsatz der FDG-PET/CT in der Diagnostik des NSCLC führte [3].

Therapeutisch wurden die Therapieoptionen lokale Resektion, mit dem Ziel der Heilung, und Chemotherapie, mit Ziel einer Krankheitsverlangsamung, ständig erweitert. Für die Lokaltherapie stehen neben den zunehmenden Möglichkeiten der Resektion auch hochpräzise Möglichkeiten der externen Bestrahlung zur Verfügung. Trotzdem ist die Prognose des NSCLC schlecht, gerade

auch noch im lokal fortgeschrittenen Stadium mit medianen Überlebenszeiten im Bereich von wenigen Jahren. Die Chemotherapie im metastierten Stadium, als älteste verfügbare systemische Therapie, wurde ebenfalls durch zahlreiche weitere systemische Therapieansätze erweitert. So kommen z. B. Kombinationstherapien aus verschiedenen Chemotherapien zum Einsatz, ganz spezifische Therapien, die bestimmte biologische Signalwege hemmen (z. B. Thyrosinkinaseinhibitoren), insbesondere, wenn Treibermutationen vorliegen oder auch Verfahren, die das körpereigene Immunsystem für die Therapie adaptieren.

Aufgrund der immer besser werdenden lokalen Therapiemöglichkeiten und der Möglichkeit von Kombinationstherapien werden in der Ausbreitungsdiagnostik neben dem frühen Stadium und dem fortgeschrittenen Stadium (fernmetastasiert) auch das lokal fortgeschrittene Stadium abgegrenzt (Abb. 2). Mit der Kombination aus verschiedenen Modalitäten, wie dem Konzept, eine kombinierte Radiochemotherapie vor einer Operation als neoadjuvante Therapie durchzuführen oder auch nach einer Operation eine adjuvante Chemotherapie anzuschließen, hat sich der Anspruch, eine Heilung auch in den lokal fortgeschrittenen Stadien anzustreben, deutlich erweitert. Somit ist es in diesen lokal fortgeschrittenen Stadien immer wichtiger geworden, genau die Grenzen des Tumorwachstums zu definieren. Da mittels FDG-PET/CT ein sehr hoher Kontrast zwischen der niedrigen normalen Glucoseaufnahme und der stark erhöhten Glucoseaufnahme im Tumorgewebe dargestellt werden kann, eignet sich die FDG-PET/CT auch besonders



**Abb. 2:** Darstellung der Übersicht (Maximum Intensity Projection) von PET-Untersuchungen mit dem Radiotracer Flour-18-Desoxyglucose (FDG) in verschiedenen klinisch relevanten Stadien. **A:** frühes lokalisiertes Stadium; **B:** lokal fortgeschrittenes Stadium; **C:** oligometastasiertes Stadium; **D:** fortgeschrittenes fernmetastasiertes Stadium

als Basis zur Planung von Therapien im lokal fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Dieser hohe Kontrast besteht aufgrund der sehr hohen Glucoseaufnahmen bei den meisten malignen Tumoren.

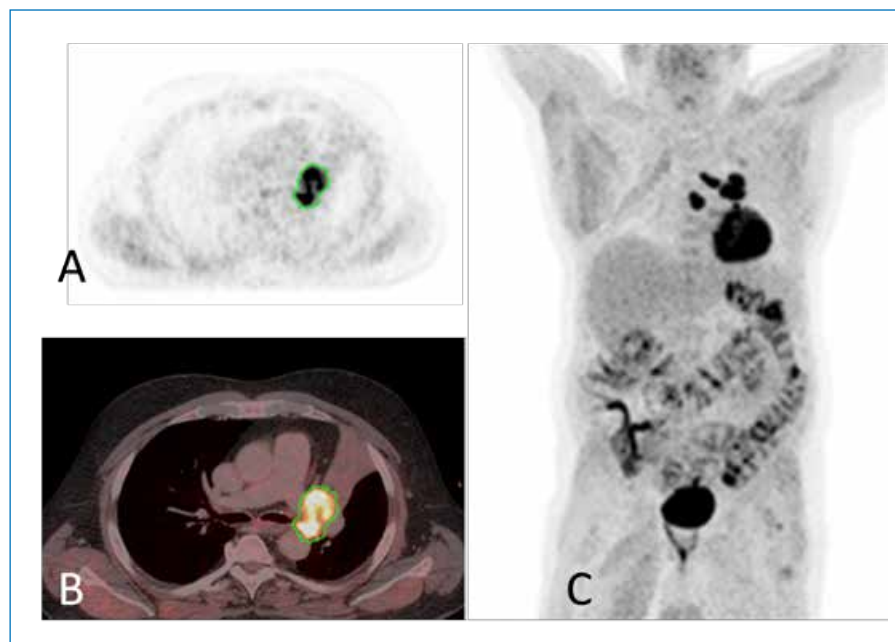
Bei der Frage nach Operabilität eines lokal fortgeschrittenen NSCLC ist die Ausbreitungsvorstellung nach TNM nicht ausreichend, da insbesondere der genaue Nachweis des Befalls mediastinaler Lymphknoten im Stadium N2 ausschlaggebend für oder gegen einen operativen Ansatz ist. Im Falle von mehreren Lymphknotenmetastasen im ipsilateralen Mediastinum (multilevel N2) ist eine Operation häufig nicht sinnvoll möglich, während Lymphknoten an der Trachealbifurkation häufig noch für einen lokal kurativen chirurgischen Therapieansatz akzeptiert werden. Auch bei der Bestrahlungsplanung sehen moderne Bestrahlungskonzepte ein möglichst kleines Strahlenfeld vor, bei dem große Strahlenfelder im Mediastinum ohne sicheren Tumorbefall vermieden werden.

So ist die bildgebende Diagnostik in den mediastinalen Lymphknotenstationen eine Herausforderung und die Entscheidung, ob diese Diagnostik durch gezielte Biopsien unterstützt werden muss, eine häufige Fragestellung in interdisziplinären Tumorboards. Hier kommen zwei wesentliche Limitationen der FDG-PET/CT zum Ausdruck. Erstens ist die Glucoseaufnahme in entzündlichen Lymphknoten häufig physiologischerweise erhöht, was auf einen spezifischen immunologischen Mechanismus zurückzuführen ist, analog des als Warburg-Effekt bezeichneten Mechanismus bei bösartigen Erkrankungen. Solche entzündlichen Lymphknoten sind bei Patientinnen und Patienten mit Lungenerkrankungen relativ häufig und erschweren somit die eindeutige Abgrenzung zwischen Lymphknotenmetastase und entzündlichem Lymphknoten. Zweites ist das Auflösungsvermögen des PET/CT eine Limitation, da z. B. eine Tumordinfiltration auf mikroskopischer Ebene auch der PET-Bildgebung nicht zugänglich ist. In lokal fortgeschrittenen Stadien besteht

jedoch eine gewisse Wahrscheinlichkeit von kleinsten Tumordinfiltrationen, die lediglich mit histologischen Methoden diagnostizierbar sind. Hier ist die genaue Wertigkeit der FDG-PET/CT noch nicht vollständig definiert und ein Gegenstand aktueller Forschung. Verbesserungen der diagnostischen Aussagekraft werden z. B. durch standardisierte Auswertungen und Artificial-Intelligence-basierter automatischer Auswertung angestrebt [4]. Insbesondere die Berücksichtigung von typischen Verteilungsmustern der Lymphknotenmetastasen kann dabei einer Rolle spielen.

Gerade klinische Studien haben die Aufgabe, die Ableitung von Therapieentscheidungen bei bildbasierten Therapien möglichst genau zu definieren. Für die Entwicklung von Therapien sind genaue und reproduzierbare Definitionen der bildgebenden Befunde essenziell. Dies ist z. B. eine Grundvoraussetzung, um in klinischen Studien bildgebende Daten in Case Report Forms zu erfassen und statistisch auszuwerten. Da hier die Messbarkeit und die Reproduzierbarkeit eine Herausforderung sind, werden in klinischen Studien zunehmend Expertengremien implementiert, die eine qualitätsgesicherte Auswertung von Bildgebung sicherstellen. Für die PET-Bildgebung haben sich zur Qualitätssicherung der Quantifizierbarkeit standardisierte Phantommessungen etabliert, die z. B. durch die Europäische Gesellschaft für Nuklearmedizin zertifiziert werden (EARL-Zertifizierung).

Auch automatisierte Bildauswertung erfährt zunehmend Einzug in die Erhebung von bildbasierten Parametern. Für die Quantifizierung des Uptakes haben



**Abb. 3:** Beispiel der FDG-PET/CT als Grundlage einer Bestrahlungsplanung. Aufgrund des hohen Bildkontrasts können z. B. häufig vorkommende Atelektasen der Lunge vom Tumor getrennt und so das Bestrahlungsfeld sicher verkleinert werden. **A:** Darstellung der PET alleine mit automatischer Konturierung der Tumorgrenzen; **B:** Darstellung der Fusion aus Computertomographie und PET; **C:** Darstellung der Übersicht (Maximum Intensity Projection)

sich verschiedene normalisierte Parameter wie der Standard Uptake Value (SUV) gut etabliert und sind meist einfach und (semi-)automatisch erhebbar. Darüber hinaus sind automatische Konturierungen des PET-Signals häufig die Grundlage für die Bestrahlungsplanung [5]. Durch AI-gestützte Software, die an großen Datensätzen trainiert wird, ist auch eine relativ gute, automatisierbare Zuordnung von Tracer-Uptake zu anatomischen Strukturen zu erreichen.

In einer maßgeblichen Studie, die FDG-PET/CT bei der Bestrahlungsplanung beim NSCLC randomisiert untersucht hat, wurde die Bildgebung in einem mehrstufigen Prozess bezüglich einer hohen Qualität gesichert. Dazu ist

ein Expertengremium aus erfahrenen PET-Befundern in die Datenakquisition im Rahmen der prospektiven, randomisierten Studie (PETPLAN-Studie) eingebunden worden [6]. Unter anderem ist eine einheitliche Kontrolle der Abbildungseigenschaften, der Co-Registrierung zwischen PET und CT und der Quantifizierung an den PET/CT-Geräten in den teilnehmenden Zentren erfolgt. Während der Studie wurde die Bildbefundung der teilnehmenden Studienzentren von diesem Panel engmaschig begleitet. Darüber hinaus wurde die Bestätigung des Endpunkts im Rahmen der Studie kontrolliert. Dabei zeigte sich bei der Untersuchung von Interobserver-Variabilität zur Bestimmung von Tumorbefall und dessen Lokalisation,

dass erhebliche Diskrepanzen auftreten können. Die überwiegende Anzahl an solchen Interobserver-Diskrepanzen ist auf die anatomische Zuordnung von Befunden im Mediastinum zurückzuführen. Dennoch wird eine gute Konvergenz von Interobserver-Agreement erreicht, wenn strukturiertes Training der Protokollvorgaben durchgeführt wird. Danach bestehende Diskrepanzen waren auch mit einer subjektiv angegebenen Befundungsunsicherheit assoziiert [6].

Im Rahmen der PETPLAN-Studie konnte so gezeigt werden, dass mit einer FDG-PET-basierten Bestrahlungsplanung die lokale Tumorkontrolle deutlich verbessert werden kann (Abb. 3). Nicht mittels PET detektierbare Mikrometastasen in mediastinalen Lymphknoten scheinen keine relevante Rolle zu spielen, da in beiden Therapiearmen nur ein sehr geringer Anteil an mediastinalen Lymphknotenrezidiven außerhalb des Bestrahlungsfeldes aufgetreten ist. Nichtsdestotrotz resultierte die verbesserte lokale Tumorkontrolle nicht in einem verbesserten Gesamtüberleben in der Studie. Hier müssen neben einem rein statistischen Effekt andere Effekte, wie z. B. vermehrte Toxizität oder die Dominanz der Entstehung von Fernmetastasen gegenüber dem lokalen Tumorwachstum, als Erklärung diskutiert werden [7].

Am mediastinalen Lymphknoten-Staging beim NSCLC-Staging manifestieren sich prinzipielle diagnostische Unsicherheiten des PET/CT: 1. Aufgrund des Aufnahmeprinzips liegt das prinzipielle Auflösungsvermögen im PET/CT bei einigen Millimetern, sodass Mikrometastasen dieser Diagnostik nicht zugänglich sind und 2. entstehen falsch-

positive Signale durch entzündliche Prozesse des Immunsystems. Demgegenüber ist vor dem Hintergrund der multimodalen Therapie mit unabdingbaren systemischen Therapiekomponenten die Wertigkeit der Diagnose von Mikrometastasen unsicher.

Neben der therapeutisch wichtigen Einteilung der Krankheitsausbreitung in lokalisiert, lokal fortgeschritten und fernmetastasiert hat sich mit dem oligometastasierten Stadium eine weitere Konstellation etabliert, bei der die genaue Bildgebung mittels PET/CT prinzipiellen Einfluss auf die Therapiekonzepte hat [8]. Die therapeutische Bedeutung des oligometastasierten Stadiums ergibt sich aus der klinischen Erfahrung, dass beim NSCLC einzelne Metastasen auftreten, die für sich genommen gut behandelbar sind. Maßgeblichen Anteil daran haben z. B. verbesserte, z. T. minimalinvasive chirurgische Verfahren und die Möglichkeit einer sehr gezielten, nebenwirkungsarmen kleinvolumigen Bestrahlung. Daher können auch ohne definitive Evidenz Metastasen lokal therapiert werden, um eine biologisch lokale (fortgeschrittene) Erkrankung zu erreichen. Hier werden bis zu fünf Metastasen in der klinischen Praxis akzeptiert [9]. Grundlage eines solchen Konzeptes ist zum einen die sehr sensitive PET/CT-Untersuchung, anhand derer sehr kleine weitere Metastasen weitgehend ausgeschlossen werden, und Konzepte der lokalen Therapie von Metastasen entschieden werden können. Anhand der genauen Lokalisation kommen chirurgische Maßnahmen oder stereotaktische Bestrahlung in Betracht. Da Lungenkarzinome relativ häufig zerebral metastasieren und auch insbesondere

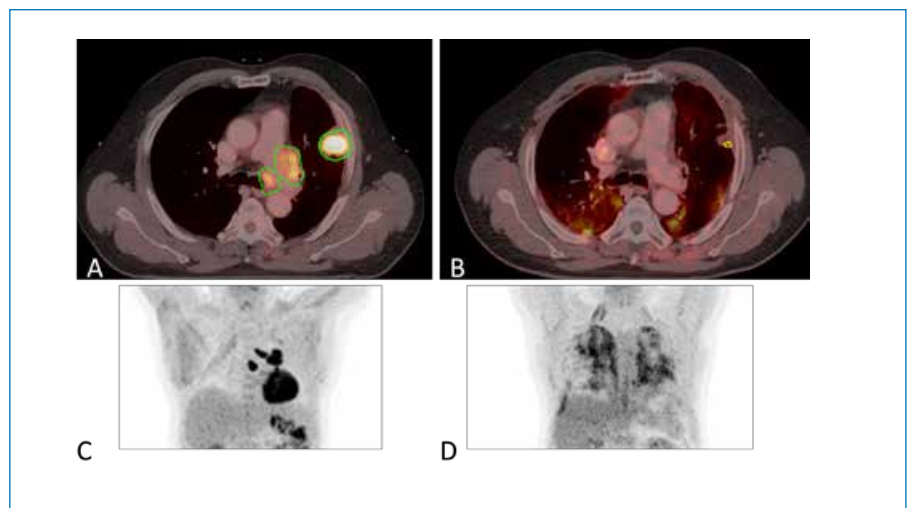
für singuläre zerebrale Metastasen oligometastatische Therapiekonzepte möglich sind, ist bei der zerebralen Bildgebung die Kernspintomographie eine unabdingbare Untersuchung. Aufgrund des hohen Glucosemetabolismus im Gehirn hat hier die FDG-PET/CT keine ausreichende diagnostische Sicherheit.

Die in der Regel anhand der PET/CT erfolgte Stratifizierung in die verschiedenen Krankheitsstadien, die dann in Abhängigkeit der Ausbreitung mit zunehmend komplexen multimodalen Therapien behandelt werden, ist jedoch in der klinischen Praxis nicht immer ein starres Korsett. In individuellen Therapiekonzepten, bei denen interdisziplinäre Tumorboards Empfehlungen aussprechen und die gesamte Breite an gesundheitlichen und persönlichen Charakteristika jedes einzelnen Patienten in Betracht gezogen wird, ist beim NSCLC ein therapeutisches Kontinuum erkennbar, welches mit zunehmender Ausbreitung zunehmend verschiedene Therapien kombiniert. Mit PET/CT sind hierbei weitere Beiträge zu erwarten, die Therapieentscheidungen beeinflussen. Z. B. ist die Möglichkeit der Quantifizierung von PET-Parametern ein Vorteil gegenüber anderen diagnostischen Verfahren. So ist die gute Korrelation des Tumolvolumens mit der Prognose schon ein bekannter Zusammenhang, unabhängig von der Stadieneinteilung. Anhand der PET können Tumorumfänge zuverlässig und schnell gemessen werden, indem Schwellenwert-basiert Tumorgewebe segmentiert werden. Solche Auswertefunktionen sind mittlerweile in allen Bildanalyse-Softwares vorhanden und Segmentierungen anhand von Schwellenwerten, z. B. oberhalb eines Hintergrund-Uptakes, der durch den

FDG-Uptake in der Leber bestimmt wird, gängige Verfahren. Somit eignen sich solche Tumolvolumenbestimmungen evtl. sehr viel genauer zu Beurteilung der Wertigkeit von neuen Therapieansätzen.

Mit der Einführung von neuen Immuntherapien haben sich aufgrund der weiterhin schlechten Krankheitsprognose in den fortgeschrittenen Stadien Konzepte etabliert, die eine Immuntherapie als Erhaltungstherapie durchführen. Hier wird erwartet, dass die PET/CT-Bildgebung einen weiteren Beitrag leistet, um Konzepte der Immuntherapie weiter zu optimieren und z. B. die individuell benötigte Dauer einer Immunerhaltungstherapie zu bestimmen.

Im Krankheitsverlauf insbesondere nach lokaler Therapie spielt die FDG-PET/CT ebenso eine zentrale Rolle zur Diagnose eines Rezidivs. Nach Radiatio beeinflussen jedoch durch die Bestrahlung induzierte immunologische Effekte die PET-Befundung. Solche inflammatorischen Effekte können innerhalb der ersten sechs Monate nach Bestrahlung z. B. die Sicherheit einer auf Schwellenwerten basierten Rezidiverkennung erschweren und das Interobserver-Agreement zwischen verschiedenen Befundenden reduzieren (Abb. 4). Der Vergleich mit exakt definierbaren Schwellenwerten zur Diagnose eines Rezidivs erbrachte, dass solche Schwellenwerte nach einem Abstand von sechs Monaten gut vergleichbar sind mit diagnostischen Einschätzungen von Expertinnen und Experten. Im Gegensatz zu visuellen Einteilungen können mit quantitativ bestimmten Schwellenwerten Bildauswertungen Befunder-unabhängig automatisch analysiert werden [10]. Solche automatischen Analysen



**Abb. 4:** Rolle der PET/CT in der Therapiekontrolle und bei Rezidiv-Verdacht nach Strahlentherapie (A, B: Darstellung der Fusion aus PET und CT; C, D: Darstellung der Maximum Intensity Projection der Thoraxregion). Therapieerfolge nach Strahlentherapie können mit der PET/CT dargestellt werden, müssen aber in manchen Fällen von entzündlichen Veränderungen abgegrenzt werden.

sind bezüglich Standardisierung und auch in klinischen Studien vorteilhaft.

Daneben ist die PET/CT eine universelle Methode, um auch gezielt tumorbiologische Eigenschaften abzubilden. Die Abbildung von Tumorbiologie wird in Zukunft eine zunehmende Bedeutung zur Therapiesteuerung erfahren. Bei einer hohen Anzahl an zielgerichteten Therapien, bei denen unter anderem Antikörper, gekoppelt an zytotoxische Chemotherapie oder Modifikationen des Immunsystems zum Einsatz kommen, kann die Bildgebung von Zielantigenen im Tumorgewebe oder von Immuneigenschaften innerhalb des Tumors einen Beitrag zur Entwicklung und Anwendung neuer Therapien leisten. Beispiele in der aktuellen Literatur sind mehrere monoklonale Antikörper, die mit dem längerlebigen PET-Isotop Zirkonium-89 ( $^{89}\text{Zr}$  Halbwertszeit: 3,3 Tage) markiert wurden.

Z. B. konnte das T-Zell-Antigen CD8 in einer kleinen Studie mit  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB-22M2C, einem CD8-bindenden Minibody, dargestellt werden und es wurde postuliert, dass damit eine Vorhersage des Therapieansprechens auf Immuntherapie möglich ist [11]. Auch Immune-Checkpoint-Inhibitoren gegen LAG-3 wurden schon erfolgreich zur Bildgebung von Targets beim NSCLC eingesetzt [12]. Die PET-Bildgebung hat dabei die Möglichkeit, Eigenschaften des gesamten vorhandenen Tumorgewebes darzustellen. Die bildgebende Darstellung von Tumoreigenschaften ist zwar nicht direkt mit Ergebnissen aus Gewebeprobe vergleichbar, aber gerade für Fragen zur Steuerung der Therapie interessant. Bei der Immuntherapie des NSCLC mit dem PDL1-Antikörper Durvalumab konnte Tumorgewebe dargestellt, jedoch vermutlich aufgrund der Heterogenität der PDL1-Expression

und der kleinen Fallzahl keine eindeutige Aussage über die Wertigkeit dieses Ansatzes im zukünftigen Therapiemanagement abgeleitet werden [13]. Als Ausgangspunkt für zukünftige Studien konnte aber die Sicherheit dieser Bildgebung in den Studien gezeigt werden.

Neben Immunsystem-assoziierten Signalwegen können mittels PET auch relevante Thyrosin-Kinase-Signalwege wie die cMET-Thyrosin-Kinase dargestellt werden, die bei der Therapie des NSCLC in manchen Fällen eine zentrale Rolle spielt [14]. Hier könnte diese Bildgebung einen Beitrag leisten um z. B. in heterogenen Tumoren die

Entscheidung über Therapie und Therapiedauer besser zu begründen.

Zusammenfassend ist das NSCLC ein Beispiel einer komplexen Erkrankung, bei der sich Erfolge in der modernen Krebsmedizin manifestieren und die PET/CT-Bildgebung sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien eine zentrale Rolle spielt. Dabei ist die Entwicklung von neuen Positronen-Emitter-markierten Molekülen im Zusammenhang mit der Entwicklung innovativer Therapieansätze eine vielversprechende Methode, um Entwicklungen voranzutreiben und zielgerichtet einzusetzen. ■

## KONTAKT

Prof. Dr. med. Matthias Miederer  
Abteilung für Translationale Bildgebung  
in der Onkologie  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen  
Dresden (NCT/UCC)  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
matthias.miederer@nct-dresden.de

## REFERENZEN

1. Leventhal, H., Phillips, L. A., & Burns, E. (2016). The Com1. Kolles, H., S. Graber, and W. Heinrich, [Development of the life-diminishing effect of bronchial, breast and stomach cancer 1967 to 1982 in Saarland]. *Lebensversicher Med*, 1987. 39(4): p. 107-9.
2. Mountain, C.F., The new International Staging System for Lung Cancer. *Surg Clin North Am*, 1987. 67(5): p. 925-35.
3. Lee, J.W., et al., Comparison of diagnostic ability between (99m)Tc-MDP bone scan and (18)F-FDG PET/CT for bone metastasis in patients with small cell lung cancer. *Ann Nucl Med*, 2012. 26(8): p. 627-33.
4. Wallis, D., et al., An [18F]FDG-PET/CT deep learning method for fully automated detection of pathological mediastinal lymph nodes in lung cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022. 49(3): p. 881-888.
5. Schaefer, A., et al., Impact of consensus contours from multiple PET segmentation methods on the accuracy of functional volume delineation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43(5): p. 911-924.
6. Nestle, U., et al., Improved inter-observer agreement of an expert review panel in an oncology treatment trial—Insights from a structured interventional process. *Eur J Cancer*, 2015. 51(17): p. 2525-33.
7. Nestle, U., et al., Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21(4): p. 581-592.
8. Levy, A., et al., EORTC Lung Cancer Group survey on the definition of NSCLC synchronous oligometastatic disease. *Eur J Cancer*, 2019. 122: p. 109-114.
9. Iyengar, P., et al., Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: An ASTRO/ESTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*, 2023. 13(5): p. 393-412.
10. Brose, A., et al., PET/CT reading for relapse in non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy in the PET-Plan trial cohort. *Cancer Imaging*, 2023. 23(1): p. 45.
11. Farwell, M.D., et al., CD8-Targeted PET Imaging of Tumor-Infiltrating T Cells in Patients with Cancer: A Phase I First-in-Humans Study of (89)Zr-Df-IAB22M2C, a Radiolabeled Anti-CD8 Minibody. *J Nucl Med*, 2022. 63(5): p. 720-726.
12. Miedema, I.H.C., et al., (89)Zr-immuno-PET using the anti-LAG-3 tracer [(89)Zr]Zr-BI 754111: demonstrating target specific binding in NSCLC and HNSCC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023. 50(7): p. 2068-2080.
13. Smit, J., et al., PD-L1 PET/CT Imaging with Radiolabeled Durvalumab in Patients with Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med*, 2022. 63(5): p. 686-693.
14. Unterrainer, L.M., et al., (68)Ga-EMP-100 PET/CT—a novel method for non-invasive assessment of c-MET expression in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023. 50(2): p. 628-629.

# 20 Jahre multidisziplinäres Krebszentrum am Uniklinikum Dresden

Anna Kraft

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



Seit 2003 hat das ehemalige Universitäts KrebsCentrum (UCC) und heutige Nationale Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden mehr als 120.000 Patientinnen und Patienten behandelt und über 150.000 Behandlungsempfehlungen in fachübergreifenden ärztlichen Konferenzen – Tumorboards – ausgesprochen. Richtungsweisend war und ist die enge Verknüpfung von fächerübergreifender Krankenversorgung, patientennaher Krebsforschung und Lehre. Zum Jubiläum lädt eine Ausstellung dazu ein, moderne Krebstherapie und Krebsforschung im Spiegel der Kunst zu entdecken.

Seit 20 Jahren profitieren Patientinnen und Patienten in Dresden von der Behandlung an einem spezialisierten Zentrum, das in Krankenversorgung und Forschung über das gesamte Spektrum onkologischer Kompetenz und Technologie verfügt. Die erfolgreiche

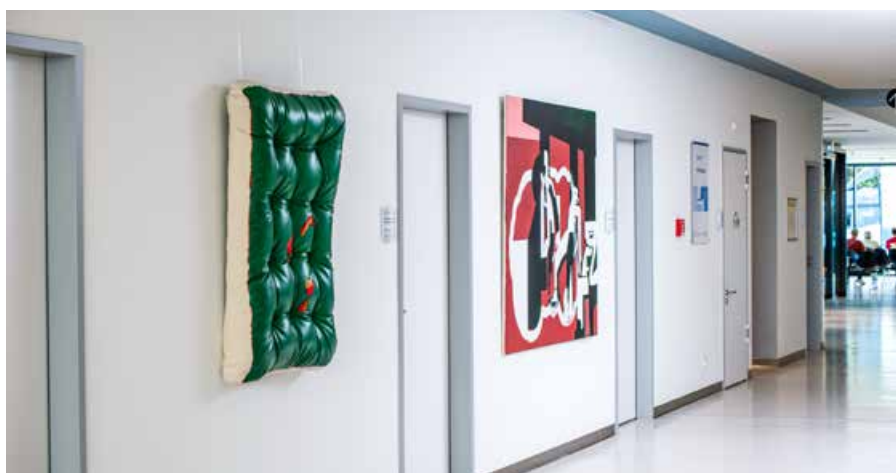
Arbeit des Zentrums zeigt sich auch in der Zufriedenheit der Behandelten: Bei regelmäßigen Patientbefragungen liegt die Quote derer, die das Zentrum weiterempfehlen würden bei über 90 Prozent.

Das UCC wurde 2003 nach internationalem Vorbild der Comprehensive Cancer Centers (CCC) von Universitätsklinikum Carl Gustav Dresden und Medizinischer Fakultät der TU Dresden gegründet. Als erstes Zentrum dieser Art, das alleinig durch die Initiative einer Hochschulmedizin in Deutschland gegründet und von der Deutschen Krebshilfe maßgeblich gefördert wurde, gehörte es bundesweit zu den Vorreitern einer konsequent interdisziplinär ausgerichteten und mit der Krebsforschung verzahnten Versorgung von Krebskranken. In der Folge wurde Dresden 2015 zum deutschlandweit zweiten Standort des Nationalen Centriums für Tumorerkrankungen (NCT) ernannt. Durch die damit verbundene langfristige Förderung von Bund und

**Abb. 1:** Festakt zum Jubiläum am 21. August 2023 (v. l. n. r.) Landtagspräsident Dr. Matthias Rößler; Wissenschaftsminister Sebastian Gemkow; der Patientenbeauftragte Stefan Schwartz; Prof. Martin Bornhäuser, NCT/UCC Dresden; Prof. Esther Troost, Dekanin; Prof. Michael Albrecht, Medizinischer Vorstand; Karin Arndt, Sprecherin des Patientenbeirates; Ministerpräsident Michael Kretschmer; Prof. Michael Baumann, DKFZ; Dr. Kristin Klaudia Kaufmann, Stadt Dresden; Frank Ohi, Kaufmännischer Vorstand  
© Uniklinikum Dresden/Kirsten Lassig

Freistaat Sachsen konnten die exzellenten Strukturen der patientennahen Krebsforschung weiter gestärkt werden.

Das heutige Nationale Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) verbindet über institutionelle Grenzen hinweg eine Patientenversorgung auf dem neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse mit praxisnaher Forschung auf internationalem Spitzenniveau. Dabei vereint es die Stärken der



**Abb. 2 + 3:** Blick in die Ausstellung „Vom Schatten ans Licht“ © Michael Kretschmar

vier Trägereinrichtungen – Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden und Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR).

Das Dresdner Krebszentrum zählt gleichzeitig zu den bundesweit 15 von der Deutschen Krebshilfe geförderten Onkologischen Spitzenzentren (Comprehensive-Cancer-Center-Netzwerk) und ist eines von nur drei Zentren, die diese

beehrte Auszeichnung seit dem Start des Förderprogramms im Jahr 2007 durchgehend tragen dürfen. Grundvoraussetzung für die Auszeichnung als Onkologisches Spitzenzentrum sind unter anderem eine zentrale Anlaufstelle für

**Michael Kretschmer, Ministerpräsident des Freistaates Sachsen:**

„Die Gründung des Krebszentrums am Uniklinikum in Dresden vor zwei Jahrzehnten war eine kluge und weitsichtige Entscheidung. Die Behandlung von Krebspatienten, Krebsforschung und die Ausbildung des medizinischen Nachwuchses sind hier eng verzahnt. Verbunden damit sind auch bessere Möglichkeiten für neue Ansätze bei Prävention, Früherkennung und Behandlung von Tumoren. Tatsächlich hat sich Dresden so zu einem herausragenden Standort der Krebsforschung und Krebsmedizin in Deutschland entwickelt. Von den hier erzielten Fortschritten und Erkenntnissen profitieren Patientinnen und Patienten weit über Dresden hinaus.“

**Prof. Michael Albrecht, Medizinischer Vorstand des Universitätsklinikums Dresden:**

„Wir sind froh und stolz über die Entwicklung des Zentrums. Als wir 2003 den Startschuss für das damals äußerst ambitionierte Projekt gaben, konnten wir nicht sicher sein, ob das Modell bei Patientinnen und Patienten, aber auch in der Fachwelt, auf Akzeptanz stößt. Heute sehen wir, dass es uns mit dem Aufbau des Dresdner Krebszentrums langfristig gelungen ist, die interdisziplinäre Versorgung von Patientinnen und Patienten zu verbessern und die onkologische Forschung und Lehre voranzubringen.“

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

„Dresden bietet mit der Exzellenzuniversität TU Dresden, einer hervorragenden Hochschulmedizin, dem Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf und zahlreichen weiteren Forschungspartnern die besten Voraussetzungen, um auch künftig auf dem Gebiet der Krebsforschung wichtige Impulse zu setzen. Viele unserer Patientinnen und Patienten profitieren in Studien von neuesten Behandlungsansätzen, die später allen Betroffenen zugutekommen sollen.“



Krebspatientinnen und -patienten sowie Tumorkonferenzen, ein interdisziplinäres Behandlungsangebot nach aktuellen medizinischen Leitlinien, ein modernes Qualitätssicherungssystem sowie innovative Forschungsaktivitäten und Ausstrahlungseffekte in die Region. Das NCT/UCC ist zudem durch die Deutsche Krebsgesellschaft als Onkologisches Zentrum zertifiziert. Die elf angebundenen und ebenfalls zertifizierten Organkrebszentren sind für die interdisziplinäre Diagnostik, Behandlung und Nachsorge der jeweiligen Tumorarten gemäß gültiger Leitlinien verantwortlich.

Mehr als ein Viertel der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten werden in Studien eingeschlossen und erhalten Zugang zu innovativen Behandlungsmöglichkeiten. Die enge Wechselbeziehung zwischen Forschung und Krankenversor-

gung spiegelt sich auch in den zwei untereinander verbundenen Gebäuden des Zentrums wider, in denen Bereiche für die multidisziplinäre ambulante Patientenversorgung ebenso untergebracht sind wie einzigartige Forschungsplattformen. Zu diesen zählen ein Experimental-OP, modernste Bildgebungs- und Strahlentherapieeinheiten sowie molekulare, zellbiologische und Laserlabore.

### Ausstellung am NCT/UCC verbindet Kunst, Wissenschaft und Medizin

Anlässlich des Jubiläums macht die Ausstellung „Vom Schatten ans Licht“ moderne Krebstherapie und Krebsforschung im Spiegel der Kunst erlebbar.

Zu sehen sind Gemälde, Zeichnungen, Video- und Objektkunstwerke sowie bildhauerische Arbeiten von

Meisterschülerinnen und Meisterschülern der Hochschule für Bildende Künste (HfBK) Dresden. Vor der Erstellung ihrer Werke haben sich die Kunstschaffenden intensiv mit Betroffenen, Pflegekräften, Ärztinnen und Ärzten, Forschenden und weiteren Expertinnen und Experten aus Psychoonkologie und Prävention ausgetauscht. Die so gewonnenen Einsichten und Perspektiven spiegeln sich in den Werken wider. Sie laden auf sehr persönliche Weise dazu ein, sich mit den Möglichkeiten und Fortschritten der onkologischen Forschung und Therapie auseinanderzusetzen.

Die Ausstellung bietet zudem einen Einblick in die 20-jährige Historie des Zentrums. Sie ist ein gemeinsames Projekt des NCT/UCC Dresden, der Kustodie der TU Dresden und der Hochschule für Bildende Künste (HfBK) Dresden. ■

#### Prof. Michael Baumann, Vorstandsvorsitzender des DKFZ sowie Gründungsdirektor des Universitäts KrebsCentrums und des NCT/UCC:

„Dresden war nach Heidelberg der zweite Standort in Deutschland, an dem DKFZ und Uniklinikum gemeinsam einen NCT-Standort aufgebaut haben. Diese beiden Standorte haben in den vergangenen Jahren so erfolgreich gearbeitet, dass auf dieser Grundlage das NCT in diesem Jahr bundesweit auf sechs Standorte erweitert werden konnte. Das gibt uns die Möglichkeit, modernste klinische Krebsforschung in Deutschland nachhaltig voranzubringen und hierdurch die Behandlungsergebnisse und die Lebensqualität von Krebspatientinnen und -patienten zu verbessern.“

#### Sebastian Gemkow, Sächsischer Staatsminister für Wissenschaft:

„Die zentrale Bedeutung des Krebszentrums bemisst sich zuvorderst am medizinischen Fortschritt zum Wohle der Patientinnen und Patienten. Hinter jedem und jeder Einzelnen steht eine persönliche Geschichte und das gilt genauso für das medizinische Personal. Ich freue mich deshalb ganz besonders, dass im Rahmen des Jubiläums auch eine künstlerische Auseinandersetzung verwirklicht wurde, die die Menschen im und hinter dem Zentrum in den Blick nimmt.“

#### AUSSTELLUNG:

##### Vom Schatten ans Licht

Moderne Krebsmedizin und Krebsforschung im Spiegel der Kunst

Mit Werken von: Eric Beier, Noemi Durighello, Hanne Lange, Michael Merkel, Julia Schmelzer, Tillmann Ziola

Besucheradresse:

NCT/UCC-Neubau an der Mildred-Scheel-Straße (Haus 136 im Universitätsklinikum Dresden)

Öffnungszeiten:

August 2023 – August 2024  
Montag bis Freitag, 9–18 Uhr  
und nach Ankündigung

[www.nct-dresden.de/kunst](http://www.nct-dresden.de/kunst)

# Künstliche Intelligenz in der bildgebenden Diagnostik des Prostatakarzinoms

Sherif Mehralivand

Urologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Im Laufe des letzten Jahrzehnts kam es zu enormen Fortschritten auf dem Gebiet der künstlichen Intelligenz (KI). Dies ist insbesondere auf drei große Entwicklungen zurückzuführen:

- 1. Big Data:** Zunahme von Informationen wie Fotos, Videos oder anderen Medieninhalten, die über soziale Medien oder Cloud-Computing weltweit verteilt werden können.
- 2. Hardware:** Durch eine kontinuierliche Verbesserung der Rechenleistung und Vervielfachung der Speicherkapazitäten bestehen die technischen Voraussetzungen für komplexe KI-Modelle.
- 3. Algorithmen-Theorie:** Neuronale Netzwerke mit sehr tiefer Architektur, das sogenannte Deep Learning, ermöglichen die Lösung sehr komplexer Fragestellungen.

Allerdings sehen wir eine deutliche Schere zwischen medizinischen und anderen Bereichen. Während es in den letzten Jahren durch vermehrten Einsatz von Deep Learning zu revolutionären Veränderungen im Bereich der industriellen Produktion, dem autonomen Fahren, der Robotik, der Spracherkennung und vielen anderen Bereichen gekommen ist, zeigten sich diese Fortschritte im medizinischen Bereich deutlich verzögert. Ursache hierfür ist vor allem der erschwerte Zugang zu Patientendaten aufgrund von Datenschutzbestimmungen und fehlender Kommunikation zwischen medizinischen Einrichtungen. Deep Learning benötigt sehr große Datenmengen, die entsprechend sortiert und aufbereitet sein müssen, um die komplexen neuronalen Netzwerke zu trainieren.

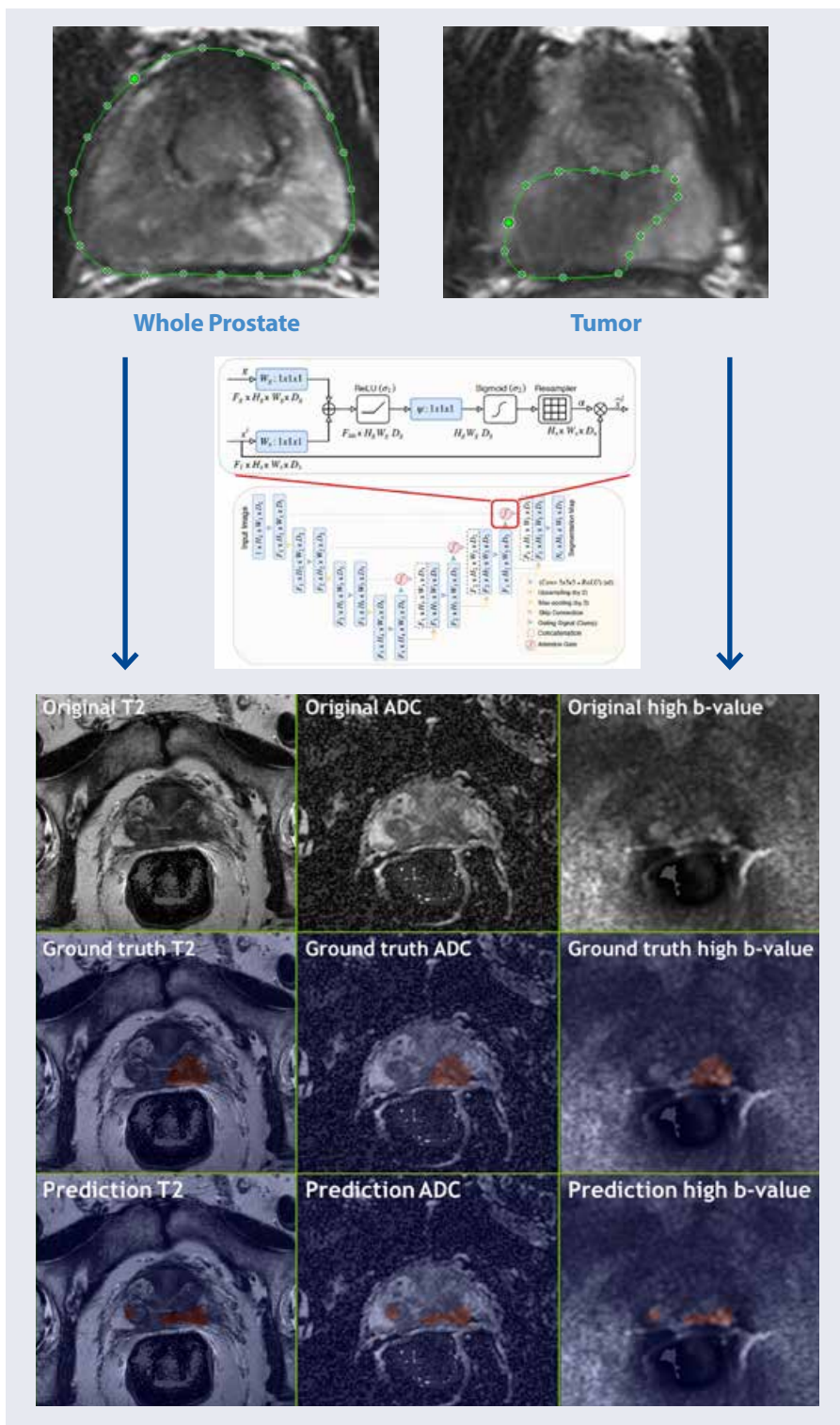
Trotz dieser Einschränkungen konnte Deep Learning auch im medizinischen Bereich spektakuläre Erfolge erzielen. In einigen Bereichen konnte die menschliche Leistungsfähigkeit erreicht oder sogar übertroffen werden. Esteva et al. konnten einen Algorithmus entwickeln, der benigne von malignen Hauttumoren unterscheiden konnte [1]. Die diagnostische Genauigkeit war hierbei gleichwertig zu einem Gremium von zwölf erfahrenen Dermatologinnen und Dermatologen. Ähnliche Erfolge zeigten sich auch bei der Befundung von Augenhintergrunduntersuchungen und dem Mammographie-Screening [2, 3].

Diese ersten Fortschritte führten zu Bestrebungen anderer Fachdisziplinen, ihre diagnostischen Methoden mit Deep Learning zu optimieren. Die Diagnostik des Prostatakarzinoms ist besonders interessant, da es sich um das häufigste maligne Karzinom des Mannes handelt und das Problem der Überdiagnose niedrigmaligner Karzinome weiterhin eine Herausforderung darstellt. Auf der anderen Seite verstirbt weiterhin ein großer Anteil an Patienten an den Folgen der Erkrankung. Dies ist in der geringen diagnostischen Schärfe der Standarduntersuchungen begründet. Sowohl der PSA-Wert als auch die digital-rektale Untersuchung besitzen keine ausreichende diagnostische Genauigkeit, um gutartige Veränderungen der Prostata von einem Prostatakarzinom zu unterscheiden.

Mit der Entwicklung des multiparametrischen MRTs ist es möglich, Prostatakarzinomareale zu visualisieren und zu lokalisieren. Außerdem können auffällige Areale mit dem PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System)

auf einer fünfstufigen Skala bezüglich ihres Karzinomrisikos eingeteilt werden. Mehrere große klinische Studien konnten zeigen, dass mit dieser Methode klinisch signifikante Karzinome früher diagnostiziert werden können und das präoperative Staging und Grading verbessert werden kann [4–6]. Allerdings gibt es wie bei allen bildgebenden Verfahren eine deutliche Variabilität zwischen menschlichen Untersuchenden [7, 8]. Dies beeinträchtigt die Standardisierung und Reproduzierbarkeit der Untersuchung. KI-Verfahren könnten dazu beitragen, Prostata-MRT-Untersuchungen valider zu gestalten und die klinische Entscheidungsfindung zu optimieren.

Ich habe während eines Forschungsaufenthaltes am NIH in den USA in der Zeit von 2016 bis 2022 intensiv an dieser Fragestellung geforscht. Hierbei kamen initial klassische KI-Verfahren wie Random Forest oder Support Vector Machines zum Einsatz. Aufgrund der beschriebenen Entwicklungen im Bereich des Deep Learnings wurde auch unser Forschungsschwerpunkt auf diesen Bereich erweitert. In unserem ersten Projekt sollte ein Algorithmus entwickelt werden, welcher die Prostata automatisch im MRT detektiert und segmentiert. Hierbei wurden konturierte Prostatadaten im MRT aus Biopsie-Untersuchungen verwendet, um ein U-Net-basiertes neuronales Netzwerk zu entwickeln [9]. Hierbei wurde ein dreidimensionales Netzwerk verwendet, welches die Konturen nicht pro Schicht, sondern dreidimensional darstellte. Im Endergebnis konnte ein Dice-Koeffizient von 93,1 für die gesamte Prostata und von 89 für die Transitionalzone erreicht werden. Auf diesem Algorithmus



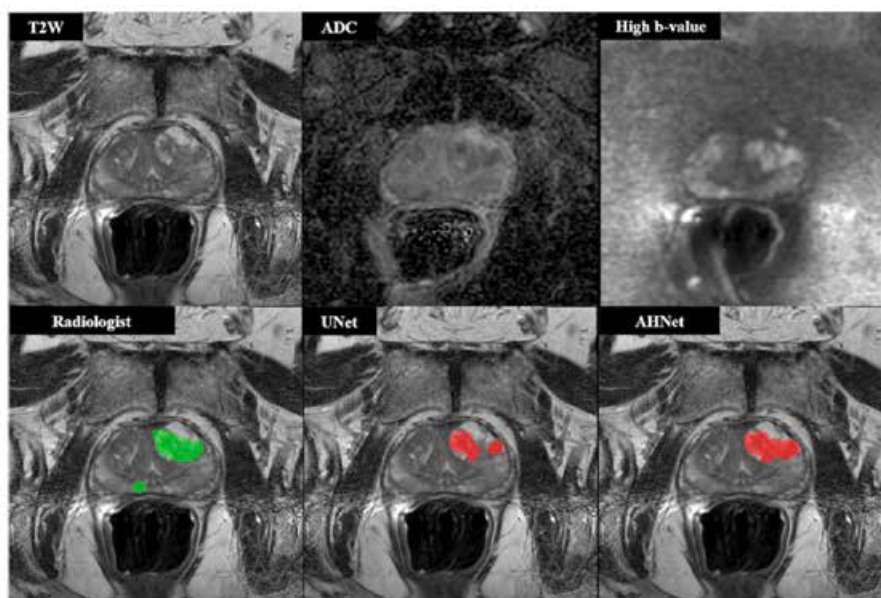
**Abb. 1:** Konturierung der Prostatagrenzen und der im MRT detektierten Läsionen für das Training des U-Nets.

basierend sollte in einem zweiten Schritt ein Detektionssystem entwickelt werden. Dieses basierte auf mehreren in Serie geschalteten neuronalen Netzwerken [10]. Auf der ersten Stufe wurde die Prostata im MRT erkannt und die Grenzen des Organs wurden definiert. Hierfür wurde das Modell aus unserem ersten Projekt eingesetzt. Auf der zweiten Stufe wurden PI-RADS-Läsionen innerhalb der Prostata detektiert und markiert. Hierbei kam ebenfalls ein 3-D-U-Net-basiertes neuronales Netzwerk zum Einsatz, das mit den Konturen von PI-RADS-Läsionen trainiert wurde. Auf der letzten Stufe kam ein Klassifikationsalgorithmus zum Einsatz, der die PI-RADS-Kategorie der Läsionen definierte. Dieser wurde mit den entsprechenden PI-RADS-Kategorien aus der klinischen Befundung der MRT-Untersuchungen trainiert. Hierbei wurden insgesamt 1.390 MRT-Untersuchungen aus zwei verschiedenen Instituten als „Ground Truth“ eingesetzt, die von einem spezialisierten Radiologen auf dem Gebiet der urogenitalen Radiologie für dieses Projekt befundet und konturiert wurden (Abb. 1).

Um die Validität des Modells zu testen, wurden 150 Patienten zufällig für eine Validierungsgruppe ausgewählt. In dieser unabhängigen Gruppe zeigte sich eine Detektionssensitivität von 61,1 Prozent, ein PPV von 44,8 Prozent und eine FDR von 55,2 Prozent. Dies entspricht einem Durchschnitt von 0,99 falsch-positiven Läsionen pro MRT-Untersuchung. Die Genauigkeit der PI-RADS-Klassifikation fiel allerdings mit 30,8 Prozent moderat aus.

Nach Auswertung dieser Ergebnisse wurde daher entschieden, die Architektur des Algorithmus vollständig zu

überarbeiten. Aus den vorherigen Experimenten hatten sich zwei große Probleme herausgestellt. Zum einen zeigte sich die überwiegende Mehrheit der falsch-positiven Befunde in der Transitionalzone der Prostata. Dies entspricht auch den Erfahrungen in der radiologischen Befundung, da die benigne Prostatahyperplasie (BPH) in derselben Altersgruppe auftritt und sich bildmorphologisch im multiparametrischen MRT erschwert von malignen Läsionen unterscheiden lässt. Zum anderen basiert die PI-RADS-Klassifikation hauptsächlich auf subjektiven Kriterien, die zu der geringen Reproduzierbarkeit für Mensch und Maschine führen. Es sollte daher ein neues Modell konstruiert werden, das ohne PI-RADS-Klassifikation eine direkte Detektion von Prostatakarzinomläsionen ermöglichen sollte [11]. Hierfür wurde eine ähnliche Architektur wie im zweiten Projekt verwendet, allerdings wurden nur MRT-Läsionen mit histologisch bestätigtem Prostatakarzinom eingesetzt. Dadurch sollte eine direkte Korrelation zwischen Bildgebung und Pathologie trainiert werden, ohne den Zwischenschritt einer radiologischen Befundung zu gehen. Außerdem wurde ein neues neuronales Netzwerk zwischen geschaltet, das für die Erkennung von BPH-Knoten entwickelt wurde. Dadurch sollte die Rate an falsch-positiven Befunden reduziert werden. Dafür wurde auf das Klassifikationsmodell verzichtet, da eine Einteilung in PI-RADS-Kategorien nicht mehr erforderlich war. Insgesamt 525 Patienten mit MRT-Histologie-Korrelaten konnten eingeschlossen werden. Der Algorithmus wurde in einer unabhängigen Testkohorte von 78 Patienten validiert. Hierbei zeigte sich eine Detektionssensitivität von 63 Prozent bei einer



**Abb. 2:** MRT-Untersuchung mit zwei radiologisch und histologisch nachgewiesenen Prostatakarzinomläsionen. Die größere Läsion befindet sich in der linken Transitionalzone und konnte vom U-Net vollautomatisch detektiert und lokalisiert werden. Die kleinere Läsion befindet sich in der rechten peripheren Zone und wurde vom Algorithmus nicht erkannt. Es handelt sich damit um einen falsch-negativen Befund.

durchschnittlichen Rate an falsch-positiven Läsionen von 1,4 pro Patient. In Abbildung 2 werden diese Ergebnisse anhand eines Beispiels verdeutlicht. In dieser MRT-Untersuchung zeigen sich zwei histologisch nachweisbare Prostatakarzinomläsionen, von denen die größere Läsion automatisch detektiert und lokalisiert werden konnte, während die kleinere Läsion nicht erkannt wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass KI-Anwendungen aufgrund von Weiterentwicklungen auf dem Gebiet des Deep Learning das Potenzial haben, die Lösung medizinischer Probleme zu optimieren und zu automatisieren. Dies wäre im Bereich der urologischen Bildgebung besonders interessant, da es aufgrund der aktuell suboptimalen dia-

gnostischen Möglichkeiten beim Prostatakarzinom zu einer übermäßigen Diagnostik und Therapie kommt. Die hier vorgestellten Algorithmen zeigen, dass es mit Deep Learning möglich sein kann, Prostatakarzinomläsionen vollständig autonom im multiparametrischen MRT zu diagnostizieren. Allerdings handelt es sich aktuell noch um „In silico“-Experimente. Um den praktischen Nutzen zu evaluieren, sind prospektive Studien nötig, die die menschlichen und maschinellen Ergebnisse vergleichen. Aufgrund der aktuell noch signifikanten Zahl an falsch-negativen und falsch-positiven Befunden ist allerdings ein hybrides Modell in näherer Zukunft realistischer, bei der die KI-Anwendung die radiologische Befundung begleitet anstatt diese vollständig zu ersetzen. ■

## REFERENZEN

1. Esteva, A., et al., Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 2017. 542(7639): p. 115-118.
2. Gulshan, V., et al., Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*, 2016. 316(22): p. 2402-2410.
3. McKinney, S.M., et al., International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*, 2020. 577(7788): p. 89-94.
4. Ahmed, H.U., et al., Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*, 2017.
5. Kasivisvanathan, V., et al., MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 2018.
6. Rouvière, O., et al., Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology*, 2018. 2045: p. 1-10.
7. Girometti, R., et al., Interreader agreement of PI-RADS v. 2 in assessing prostate cancer with multiparametric MRI: A study using whole-mount histology as the standard of reference. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2019. 49: p. 546-555.
8. Greer, M.D., et al., All over the map: An interobserver agreement study of tumor location based on the PI-RADSv2 sector map. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2018. 48: p. 482-490.
9. Sanford, T.H., et al., Data Augmentation and Transfer Learning to Improve Generalizability of an Automated Prostate Segmentation Model. *AJR Am J Roentgenol*, 2020. 215(6): p. 1403-1410.
10. Mehralivand, S., et al., A Cascaded Deep Learning-Based Artificial Intelligence Algorithm for Automated Lesion Detection and Classification on Biparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging. *Acad Radiol*, 2021.
11. Mehralivand, S., et al., Deep learning-based artificial intelligence for prostate cancer detection at biparametric MRI. *Abdominal Radiology*, 2022. 47(4): p. 1425-1434.

## KONTAKT

Dr. med. Sherif Mehralivand  
Klinik und Poliklinik für Urologie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
sherif.mehralivand@ukdd.de  
Twitter: @smehralivand

# Hirnmetastasen bei Melanompatientinnen und -patienten: Epigenetische Veränderungen als neuer Therapieansatz?

Lisa Schöne<sup>1,2</sup>, Alexander Schulz<sup>1,2</sup>, Teresa Franke<sup>1,2</sup>, Stefan Beisert<sup>1,2</sup>, Dana Westphal<sup>1,2</sup>, Friedegund Meier<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden

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

<sup>3</sup> Hauttumorzentrum am NCT/UCC Dresden

## Melanom-Hirnmetastasen

In der menschlichen Haut befinden sich pigmentbildende Zellen, sogenannte Melanozyten, deren Aufgabe es ist, die Haut durch die Bildung des Pigments Melanin vor übermäßiger UV-Strahlung zu schützen. Wenn diese Melanozyten entarten, dann kann das zur Entstehung von schwarzem Hautkrebs führen, auch als Melanom bekannt. Bei frühzeitiger Diagnose ist die Heilungsrate sehr hoch. Sollte der Tumor jedoch schon im Körper gestreut haben und es zur Ausbildung von Metastasen gekommen sein, dann reduzieren sich die Überlebenschancen zum Teil drastisch. Das liegt auch an der hohen Metastasierungsrate ins Gehirn. Im Laufe der Erkrankung treten bei bis zu 75 Prozent der Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Melanom auch Hirnmetastasen auf, die therapeutisch eine große Herausforderung darstellen, weil sie nur kurz oder gar nicht auf die zur Verfügung stehenden medikamentösen Tumorthapien ansprechen [1]. Um dieser Herausforderung in Zukunft besser gerecht zu werden, bedarf es Forschungsinitiativen, die sich mit innovativen hirnspezifischen Therapieoptionen beschäftigen. Besonders interessant sind in diesem Zusammenhang folgende Fragestellungen:

- Warum metastasieren Melanomzellen so häufig in das Gehirn?
- Wie unterscheiden sich Melanomzellen im Gehirn von anderen Organmetastasen?
- Welche Eigenschaften der Hirnmetastasen bzw. der umliegenden Normalgewebezellen und welche Interaktionen begünstigen eine Resistenz gegenüber einer Therapie?

Die Forschungsgruppe „Experimentelle Dermatoonkologie“ am Universitätsklinikum Dresden und am NCT/UCC geht genau diesen Fragestellungen nach.

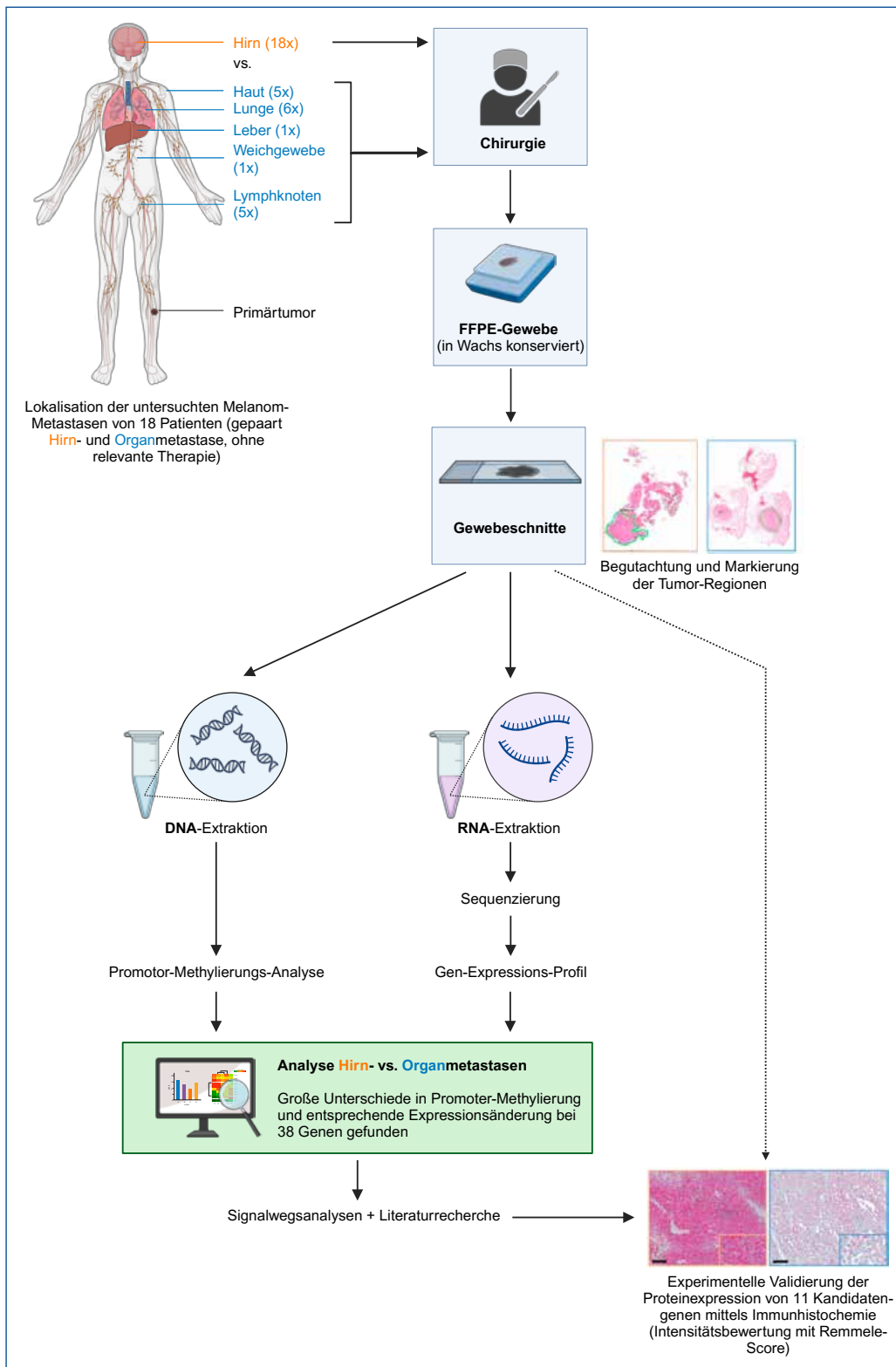
## Welche Merkmale zeichnen Hirnmetastasen aus?

Unterschiede zwischen Hirnmetastasen und anderen Organmetastasen können die genetische Ebene betreffen, indem sich Mutationen – Veränderungen in der DNA der Tumorzellen – manifestieren. Weiterhin können sich Unterschiede durch epigenetische Effekte auszeichnen, die einen Einfluss auf das Ablesen der DNA haben und folglich zu einer veränderten Genexpression führen. Letzteres wurde anhand von Gewebeproben untersucht (Abb. 1). Die Kohorte aus Dresden umfasste Gewebe von insgesamt 18 Patientinnen und Patienten, von denen jeweils eine Hirnmetastase und eine Organmetastase vorlagen. Zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme wurden die Erkrankten weder mit BRAF-/MEK- noch mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren behandelt, sodass der unbehandelte Ursprungszustand der Tumoren erhalten blieb. Denn eine etwaige Therapie könnte diese Epigenetik und daraus resultierende Expressionsmuster nachhaltig beeinflussen. In dieser Studie wurde zum einen die DNA dieser Gewebeproben auf Methylierungsmuster untersucht, welche einen Einfluss auf das Ablesen von Genen, die Genexpression, haben. Ein höherer Methylierungsgrad geht dabei häufig mit einer reduzierten Genexpression einher. Um diese Veränderungen der Genexpression bei unterschiedlich methylierten Promotorregionen nachzuweisen, wurde

zusätzlich die RNA dieser Gewebeproben sequenziert. Es konnten 38 Gene identifiziert werden, die verschieden in Hirn- und Organmetastasen methyliert und exprimiert waren. Die allermeisten dieser deregulierten Gene waren in den Hirnmetastasen weniger methyliert und zeigten daher eine höhere Genexpression als in den Organmetastasen. Für eine kleinere Auswahl dieser Gene konnte die erhöhte Expression des Gens auch auf Proteinebene in immunhistochemischen Färbungen nachgewiesen werden. Somit wurde bestätigt, dass sich epigenetische Unterschiede in Hirn- und Organmetastasen auch in der Proteinexpression widerspiegeln.

## Ein Netzwerk aus tumorfördernden Signalwegen

Da auch das umliegende Normalgewebe auf die jeweilige Expression des Proteins untersucht wurde, konnten Unterschiede und Gemeinsamkeiten, sowohl zwischen Metastasen unterschiedlicher Lokalisation als auch zwischen Tumor- und Normalgewebe, abgebildet werden. Dabei fiel auf, dass einige dieser Gene in Hirnmetastasen ähnlich hoch exprimiert waren wie im Gehirnnormalgewebe, was auf eine Anpassung an die Hirn-Mikroumgebung hindeuten könnte. In diesem Fall betraf das die Gene PDXK, NMB, und (phospho)-GRB10. Solche Annäherungen an einen neuronalen Phänotyp konnten auch andere Forschungsgruppen bereits feststellen [2–4]. Es gab jedoch auch Gene, welche eine hohe Expression spezifisch in Hirnmetastasen gegenüber anderen Metastasen und dem umliegenden Normalgewebe aufwiesen. Das konnte

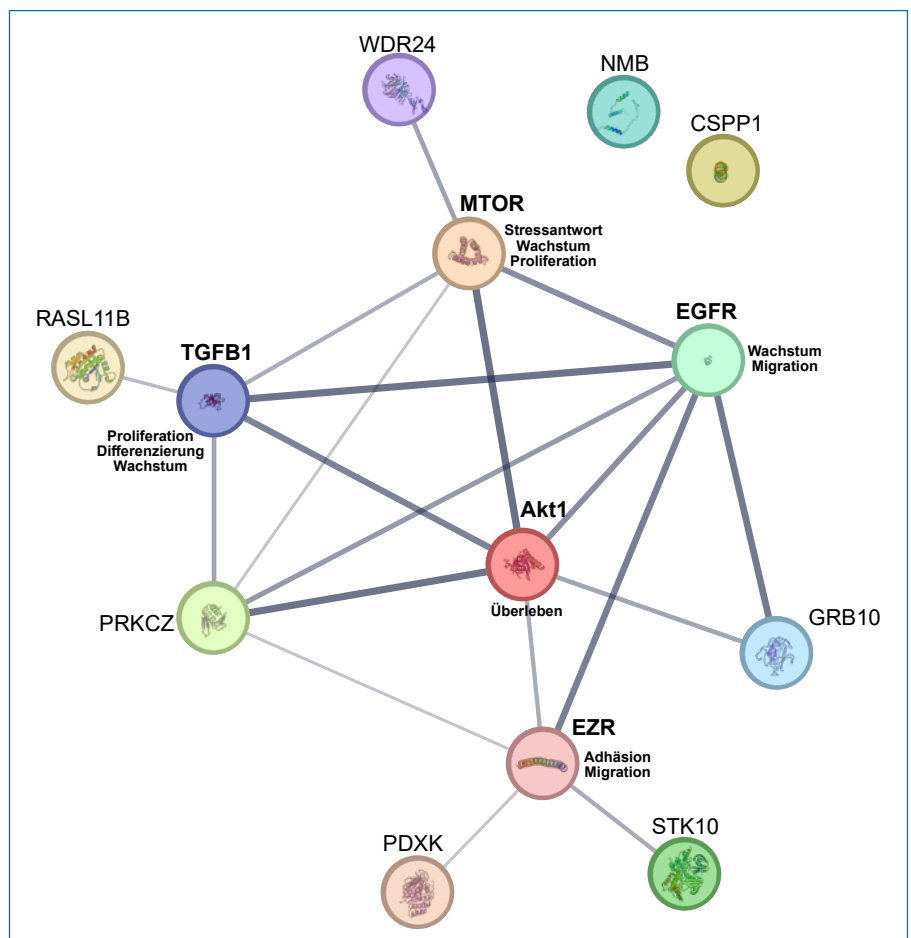


**Abb. 1:** Arbeitsschema der vorgestellten Publikation. Gewebe von Melanommetastasen (Hirn- oder Organmetastasen) wurde entnommen und zur Konservierung in Wachs eingebettet. Nach dem Anfertigen von dünnen Schnitten konnten Regionen des Normal- und Tumorgewebes markiert und separat untersucht werden. DNA und RNA wurden isoliert, um Methylierungsmuster und Genexpressionsprofile zu erhalten. Die anschließende Untersuchung auf Unterschiede zwischen Hirn- und Organmetastasen identifizierte 38 differentiell regulierte Kandidatengene. 11 Kandidatengene wurden nach Vorauswahl mittels Literaturrecherche und Signalwegszuordnung in immunhistochemischen Analysen bestätigt. (Erstellt mit BioRender.com)

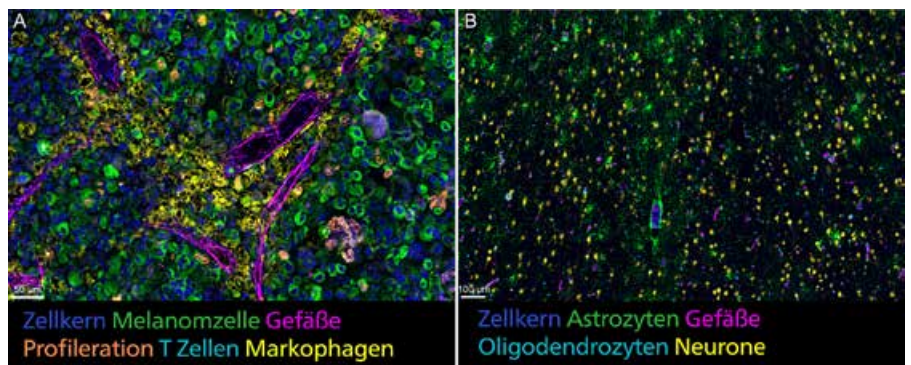
für die Gene STK10, CSPP1, WDR24, und RASL11B gezeigt werden. Die identifizierten Gene wurden weiteren bioinformatischen Untersuchungen unterzogen, unter anderem einer STRING-Analyse zur Darstellung von direkten und indirekten Zusammenhängen zwischen Proteinen. Diese ergaben, dass die Gene nicht nur in Signalwegen agieren, welche das Wachstum von Tumorzellen fördern, sondern mit anderen krebsrelevanten Genen ein Interaktionsnetzwerk bilden, unter anderem mit EGFR, MTOR, TGFB1 und EZR (Abb. 2). Besonders interessant war jedoch, dass die meisten differenziell exprimierten Gene eine Verbindung zur zentralen Schnittstelle Akt1 (Proteinkinase B) aufwiesen, welches der Hauptakteur im PI3K/AKT Überlebenssignalweg ist. Dessen Aktivierung über eine Phosphorylierung wurde beim Melanom bereits mehrfach als entscheidendes Merkmal zwischen Hirn- und Organmetastasen beschrieben [5–7]. Auch in der untersuchten Kohorte aus Dresden fanden sich verstärkte Phospho-Akt-Signale in den Hirnmetastasen im Vergleich zu den Organmetastasen. Im Labor konnte sogar eine Beteiligung der identifizierten Gene PRKCZ und GRB10 am Phospho-Akt-Signal nachgewiesen werden, indem deren Genexpression in Knock-down-Studien herunterreguliert wurde.

### Multipleximmunhistochemische Analysen für neue Erkenntnisse bei Hirnmetastasen

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich Hirnmetastasen epigenetisch von Organmetastasen abgrenzen, sodass sowohl auf Gen- als auch auf Proteinebene signifikante Unterschiede existieren. Dadurch scheinen Hirnmetastasen proliferativer und mobiler zu sein,



**Abb. 2:** Die STRING-Analyse ergab ein Netzwerk aus tumorassoziierten Signalwegsregulatoren (fettgedruckt), mit welchen die Kandidatengene interagieren (abgerufen am 22.08.2023).



**Abb. 3:** Multiplex-Immunhistochemische Analysen, beispielhaft an Hirnmetastasengewebe (A) und Hirn-Normalgewebe (B). Verschiedene Zellkompartimente, Zelltypen und Gewebecharakteristika wurden mit Fluoreszenz sichtbar gemacht (siehe farbige Anmerkungen unten im Bild).



was sich mit klinischen Beobachtungen deckt. Ob die veränderte Expression in Melanom-Hirnmetastasen therapeutisch nutzbar gemacht werden kann oder ob sich diese Signatur für eine genauere Patientenstratifikation vor einer geplanten Behandlung eignet, muss noch genauer untersucht werden. Dabei könnten auch Interaktionen mit Zellen im Gehirn, die bei Organmetastasen nicht vorhanden sind, von entscheidender Bedeutung sein. Um diese Interaktionen näher zu charakterisieren, werden Hirn- und Organmetastasen zukünftig einer Multiplex-Färbung unterzogen, die es ermöglicht, bis zu 50 Proteine auf einem einzigen Gewebeschnitt sichtbar zu machen (Abb. 3). Somit können nicht nur die Expression der identifizierten Gene, sondern auch alle im Gewebe vorhandenen Zelltypen auf Einzelzellebene analysiert werden und die daraus gewonnenen Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Therapien beitragen. Diese neuen Therapiestrategien sollen den Patientinnen und Patienten mit Melanom-Hirnmetastasen zugutekommen, denen aktuell keine kurative Therapieoption angeboten werden kann. ■

## KONTAKT

Prof. Dr. med. Friedegund Meier  
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie  
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
 Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
[friedegund.meier@ukdd.de](mailto:friedegund.meier@ukdd.de)

**ORIGINALPUBLIKATION:** Westphal, D., Meinhardt, M., Grützmann, K., Schöne, L., Steininger, J., Neuhaus, L.T., Wiegel, M., Schimpf, D., Aust, D.E., Schröck, E., Baretton, G.B., Beisert, S., Juratli, T.A., Schackert, G.G., Gravemeyer, J., Becker, J.C., von Deimling, A., Koelsche, C., Klink, B., Meier, F., Schulz, A., Muders, M.H., Seifert, M., Identification of Epigenetically Regulated Genes Distinguishing Intracranial from Extracranial Melanoma Metastases. *J Invest Dermatol*, 2023. 143(7): p. 1233-1245. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.01.011>

Die Studien wurden unter Beachtung geltender medizin-ethischer Standards durchgeführt und von der Ethikkommission der TU Dresden genehmigt (EK 48022018).

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Akt1	Proteinkinase B
CSPP1	Centrosome And Spindle Pole Associated Protein 1
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EZR	Ezrin
GRB10	Growth Factor Receptor Bound Protein 10
MTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin Kinase
NMB	Neuroedin B
PDXK	Pyridoxal Kinase
PRKCZ	Proteinkinase C zeta
RASL11B	RAS Like Family 11 Member B
RNA	Ribonukleinsäure
STK10	Serin/Threonin Kinase 10
STRING	Search Tool for Retrieval of Interacting Genes/Proteins
TGFB1	Transforming Growth Factor Beta 1
WDR24	WD Repeat Domain 24

## REFERENZEN

1. Davies, M.A., et al., Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*, 2011. 117: p. 1687-1696. <https://doi.org/10.1002/cncr.25634>
2. Biermann, J., et al., Dissecting the treatment-naive ecosystem of human melanoma brain metastasis. *Cell*, 2022. 185(14): p. 2591-2608. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.007>
3. Park, E.S., et al., Cross-species hybridization of microarrays for studying tumor transcriptome of brain metastasis. *PNAS*, 2011. 108(42): p. 17456-17461. <https://doi.org/10.1073/pnas.1114210108>
4. Nygaard, V., et al., Melanoma brain colonization involves the emergence of a brain-adaptive phenotype. *Oncoscience*, 2014. 1: p. 82-94. <https://doi.org/10.18632/oncoscience.11>
5. Niessner, H., et al., Targeting hyperactivation of the AKT survival pathway to overcome therapy resistance of melanoma brain metastases. *Cancer Med*, 2013. 2(1): p. 76-85. <https://doi.org/10.1002/cam4.50>
6. Chen, G., et al., Molecular profiling of patient-matched brain and extracranial melanoma metastases implicates the PI3K pathway as a therapeutic target. *Clin Cancer Res*, 2014. 20(21): p. 5537-5546. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3003>
7. Brastianos, P.K., et al., Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets. *Cancer Discov*, 2015. 5(11): p. 1164-1177. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0369>

# Mammakarzinom und weitere Neuheiten vom Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Theresa Link, Pauline Wimberger

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

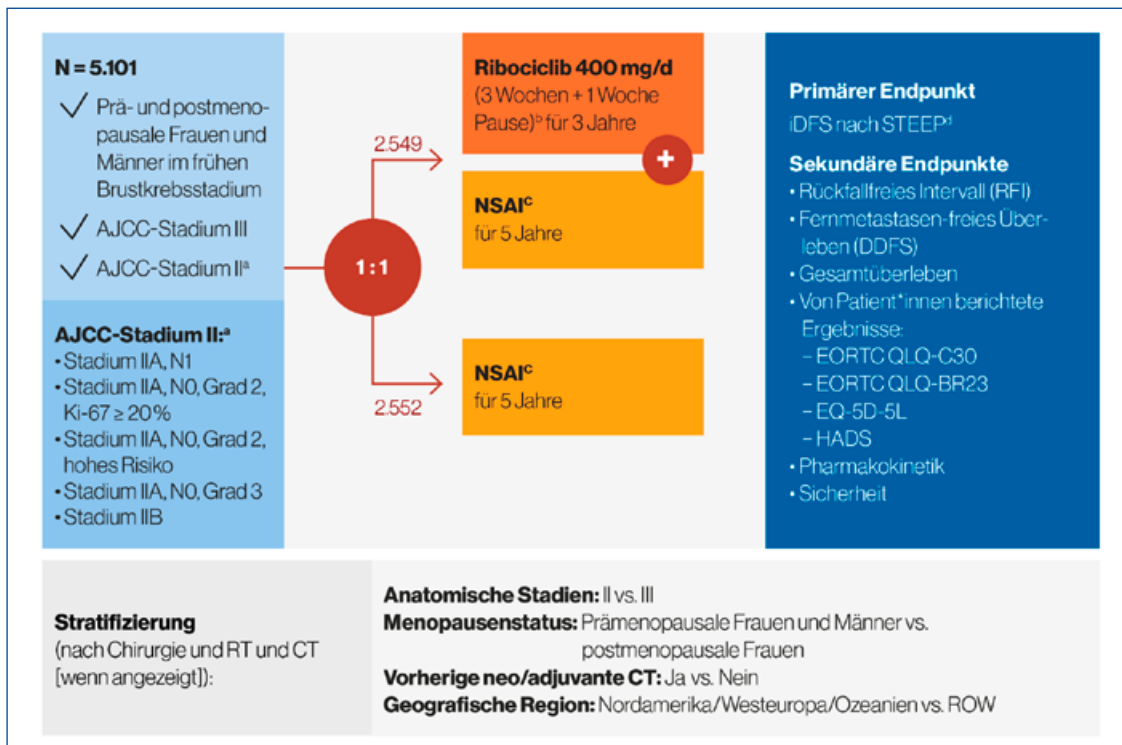
Auch dieses Jahr gab es beim ASCO 2023 viele interessante und praxisrelevante Daten. Wir freuen uns, Ihnen einige von diesen vorstellen zu dürfen.

Beim HR+, HER2- Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko können wir seit 2022 den CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib über insgesamt zwei Jahre parallel zur adjuvanten endokrinen Therapie auf Grundlage der MonarchE-Studie applizieren. Hier zeigte sich eine 34-prozentige Reduktion des ereignisfreien Überlebens [1]. Beim ASCO 2023 wurde eine Subgruppenanalyse der MonarchE betreffend die älteren Patientinnen und Patienten (>/= 65 Jahre) vorgestellt. Insgesamt bestätigte sich, dass Ältere mehr Komorbiditäten aufwiesen. Das ereignisfreie Überleben war ähnlich dem der Gesamtpopulation. Ältere hatten mehr Dosisunterbrechungen (68 vs. 60 Prozent), Dosisreduktionen

(55 vs. 42 Prozent) und Therapieabbrüche (38 vs. 15 Prozent). Ebenfalls erhöht war auch die Abbruchrate ohne vorherige Dosisreduktion (19 vs. 8 Prozent) [2]. Eine Therapie mit Abemaciclib ist auch bei Älteren gut möglich, sollte aber unter einer genauen Überwachung und vor allem adäquaten Nebenwirkungsmanagement mit ggf. Dosisanpassung durchgeführt werden, da sich bei Dosisreduktion keine Beeinflussung des Outcomes zeigte.

Korrespondierend zur MonarchE-Studie wurde die erste Interimsanalyse der NATALEE-Studie vorgestellt (Abb. 1). NATALEE befasste sich ebenfalls mit HR+, HER2- Patientinnen und Patienten mit Stadium 2 und 3. Randomisiert wurde in dieser Studie in Ribociclib in einer reduzierten Dosierung mit 400 mg/Tag in dem üblichen Schema versus keine CDK4/6-Inhibitor-

Therapie unter dem endokrinen Backbone einer Aromataseinhibitortherapie. Zur Interimsanalyse zeigte sich ein absoluter Unterschied der ereignisfreien Überlebensrate nach 27,7 Monaten von 3,3 Prozent, mit einer signifikanten HR 0,748 (0,618 – 0,906) (Abb. 2). Das distante erkrankungsfreie Überleben war ebenfalls signifikant verlängert und bei unreifen Daten ein Trend im Gesamtüberleben (OS) zu sehen. Zum Auswertungszeitpunkt waren noch 78 Prozent der Patientinnen und Patienten unter laufender Ribociclib-Therapie, lediglich 20 Prozent hatten die Behandlung über drei Jahre beendet [3]. Die NATALEE-Studie rekrutierte ein breiteres Patientenkollektiv als die MonarchE-Studie mit auch nodal negativen Patientinnen und Patienten und zusätzlichen Risikofaktoren. Längeres Follow-up und Zulassung gilt es abzuwarten.



**Abb. 1:** Ablauf und Ergebnisse der NATALEE-Studie. Breast Cancer Medical Germany Content Hub - BC\_Kisqali\_Paper\_Slamon Ther Adv Med Oncol 2023 NATALEE rationale\_reactive\_mit\_Disclaimer.pdf - All Documents (novartis.net)

Passend zur adjuvanten endokrinen Therapie gab es eine Meta-Analyse an ca. 15.000 Patientinnen zur Ovarfunktions-suppression. Es zeigte sich, dass Patientinnen, die einen sicher prämenopausalen Status hatten, von der Ovarfunktions-suppression profitierten (absoluter Unterschied Rezidivrisiko 9,8 Prozent nach 15 Jahren). Dieser Effekt war unabhängig davon, ob die Patientinnen nodal-negativ oder -positiv waren. Der additive Effekt unter laufender Tamoxifen-Therapie betrug 4,5 Prozent nach 15 Jahren [4]. Trotzdem bleiben viele Fragen unbeantwortet – wie lange sollten GnRH-Analoga eingesetzt werden bzw. was ist mit der Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor?

Auch für das metastasierte Mammakarzinom gab es spannende Daten. Präsentiert wurde die SONIA-Studie, die eine CDK4/6-Inhibitor-Therapie in der First-line versus den Einsatz in der zweiten Linie beim HR+, HER2-Mammakarzinom untersuchte. Das progressionsfreie Überleben der ersten Linie war mit einer HR von 0,59 signifikant besser, wenn der CDK4/6-Inhibitor eingesetzt wurde. Allerdings zeigte sich sowohl bei Einsatz des CDK4/6-Inhibitors in der Zweitlinie beim PFS2 (HR 0,87 [0,74–1,03]) als auch im Gesamtüberleben (HR 0,98) kein Unterschied [5]. Diese Daten sorgen, auch unter dem Aspekt, dass Palbociclib dominierend war, für viel Diskussion. Trotzdem sollte die CDK4/6-Inhibitor-Therapie aufgrund des potenziellen Patientenverlustes zwischen erster und zweiter Linie und modernen Zweitlinienoptionen (auch endokrine Kombinationen) als Standard in der First-line eingesetzt werden.

Mit der Frage der CDK4/6-Inhibitor-Therapie über die Progression hinaus

beschäftigte sich die PALMIRA-Studie. Unter Palbociclib progrediente Patientinnen wurden randomisiert in eine endokrine Monotherapie oder die endokrine Therapie in Kombination mit Palbociclib. Die endokrine Therapie wurde entsprechend der Vorbehandlung gewechselt. Diese Studie erbrachte keine PFS- HR 0,84 (0,66–1,07) oder OS-Verbesserung HR 1,06 (0,75–1,51) durch die Fortführung von Palbociclib [6]. In Zusammenschau mit der PACE-Studie [7] muss man sagen, dass Palbociclib nach Palbociclib keinen Benefit zeigt. Lediglich in der MAINTAIN-Studie [8] konnte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden. Allerdings wurde in MAINTAIN neben der endokrinen Therapie auch der CDK4/6-Inhibitor in den meisten Fällen gewechselt.

### Endometriumkarzinom

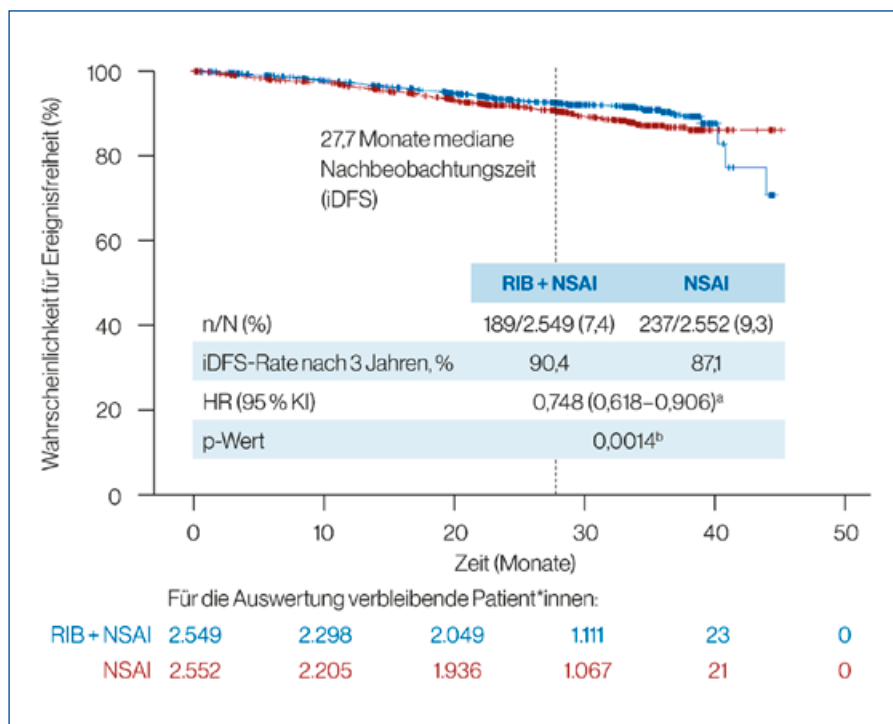
Bereits im März 2023 wurden beim ESMO Virtual Plenary die Ergebnisse der RUBY-Studie vorgestellt. In dieser Studie wurden Patientinnen mit einem neu diagnostizierten Stadium III-/IV- oder rezidivierenden Endometriumkarzinom mit niedrigem Potenzial der Kuration randomisiert in Carboplatin/Paclitaxel und den Checkpoint-Inhibitor Dostarlimab versus Placebo über insgesamt drei Jahre. Es hatte sich eine hoch signifikante PFS-Verlängerung bei Mismatch-Repair-Defizienz gezeigt HR 0,28 (0,162–0,495). Aber auch die Patientinnen mit Mismatch-Repair-Profizienz profitierten signifikant von der Checkpoint-Inhibitor-Therapie HR 0,76 (0,592–0,981) [9]. Auf dem ASCO konnten diese wichtigen Ergebnisse bei der Analyse des zentralen radiologischen Reviews bestätigt werden [10]. Ebenfalls gezeigt wurden

Lebensqualitätsanalysen. Der Einsatz von Dostarlimab war auf keinen Fall mit einer schlechteren Lebensqualität vergesellschaftet [11]. Die Zulassung für Dostarlimab entsprechend den RUBY-Daten in der First-line-Situation beim Endometriumkarzinom ist beantragt und wird in wenigen Tagen in Europa vorliegen.

### Zervixkarzinom

Ein weiteres Highlight war die SHAPE-Studie beim frühen Low-risk-Zervixkarzinom, welche in eine radikale Hysterektomie versus einfache Hysterektomie jeweils mit Lymphknotendissektion randomisierte. Es zeigte sich eine non-inferiority für die einfache Hysterektomie im Vergleich zur radikalen Hysterektomie. Nach drei Jahren lag die pelvine Rezidivrate für die einfache Hysterektomie bei 2,52 Prozent und bei der radikalen Hysterektomie bei 2,17 Prozent. Das rezidivfreie Überleben war 96,3 Prozent nach einfacher Hysterektomie und 97,8 Prozent nach radikaler Hysterektomie. Wie zu erwarten, hatten die Patientinnen nach radikaler Hysterektomie signifikant häufiger Blasenentleerungsstörungen und Harninkontinenz. Diese Daten sollten mit den Patientinnen mit einem Zervixkarzinom < 2 cm und R0-Resektion nach Konisation diskutiert werden.

Beim metastasierten Zervixkarzinom wurde die finale OS-Analyse der KEYNOTE-826-Studie vorgestellt, die unseren First-line-Standard geprägt hat. In der KEYNOTE-826-Studie erhielten die Patientinnen unter dem Backbone einer Chemotherapie mit Platin plus Paclitaxel und optional Bevacizumab entweder Pembrolizumab versus Placebo. Für die zulassungsrelevante Population (CPS



**Abb. 2:** Interimsanalyse der NATALEE-Studie. Adopted from Slamon DJ et al. Phase III NATALEE trial of ribociclib + endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– early breast cancer. ASCO 2023: Abstract #LBA500

>/=1) betrug das Gesamtüberleben unter Addition von Pembrolizumab 28,6 versus 16,5 Monate unter Placebo (HR 0,6 (0,49–0,74)) [12]. Damit bestätigt sich unser tägliches Vorgehen.

## Ovarialkarzinom

Eine sicher unseren Therapiestandard beim platinresistenten Ovarialkarzinom verändernde Phase-III-Studie ist die MIRASOL-Studie. Randomisiert wurde in die Gabe von Mirvetuximab Soravtansin (MIRV), ein Antikörper-Chemotherapie-Konjugat gegen den Folatzeptor alpha versus eine von der Prüfarztin bzw. vom Prüfarzt gewählte Monochemotherapie. Der Folatzeptor alpha ist beim Ovarialkarzinom in ca. 35-40 Prozent überexprimiert. Die MIRASOL konnte nicht nur eine signifikante Verbesserung des PFS von 3,98 auf 5,62 Monate HR 0,65 (0,52–0,81)

bei einem intensiv vorbehandelten Patientenkollektiv (46 Prozent 3 Linien, 60 Prozent vorherige Therapie mit Bevacizumab, 55 Prozent vorherige PARP-Inhibitor-Therapie) zeigen. Erstmals konnte eine signifikante, klinisch relevante OS-Verbesserung HR 0,67 (0,5–0,89) erreicht werden. Damit wird diese Therapie in der Zukunft sicher eine wichtige Option bei der Platinresistenz werden. Während die hämatologische Toxizität eher geringer ausgeprägt war, zeigten sich relevante okuläre Nebenwirkungen (verschwommenes Sehen, Keratopathie, trockene Augen). Hier ist jedoch unter entsprechender Supportivtherapie mit pflegenden sowie steroidhaltigen Augentropfen eine Prophylaxe und Behandlung möglich. Ein Abbruch aufgrund der Augentoxizität war lediglich bei 4 Prozent der Patientinnen nötig [13].

Wichtig zu erwähnen in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms ist die Interimsanalyse der DUO-O-Studie, bei der high-grade-epitheliale Ovarialkarzinome (FIGO III und IV) Placebo-kontrolliert randomisiert wurden, in Arm 1: Carboplatin/Paclitaxel + Bevacizumab, gefolgt von Bevacizumab-Erhaltungstherapie, Arm 2: unter zusätzlicher Gabe von Durvalumab oder Arm 3: Kombination aus Chemotherapie Bevacizumab und Durvalumab und Erhaltungstherapie mit Bevacizumab, Durvalumab und Olaparib. In der somatisch BRCA-negativen Population wurde der primäre Endpunkt, das PFS von Arm 1 vs. Arm 3, analysiert. Für die HRD-positive Gruppe zeigte sich eine signifikante Verlängerung mit einem medianen PFS von 23 vs. 37,3 Monate HR 0,49 (0,34–0,69). Anders als in der PAOLA1-Studie, die keinen Effekt der alleinigen Kombination von Bevacizumab + PARP-Inhibitor zeigen konnte [15], zeigte sich für die Kombination in Arm 3 versus Arm 1 bei HRD-Negativität eine signifikante mediane PFS-Verlängerung von 17,4 auf 20,9 Monate HR 0,68 (0,54–0,86) (14). Ein längeres Follow-up ist abzuwarten. ■

## ABKÜRZUNGEN:

HR	Hormonrezeptor
HER2	Her2-Rezeptor
HR	Hazard ratio
iDFS	ereignisfreies Überleben
PFS	progressionsfreies Überleben
OS	Gesamtüberleben
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CT	Chemotherapie
DDFS	fernmetastasenfreies Überleben
Ki-67	Proliferationsmarker Ki-67
N	Nodalstatus
NSAI	nichtsteroidaler Aromatase-Inhibitor
RFI	rezidivfreies Intervall
ROW	Rest of the World,
RT	Radiotherapie
STEEP	„Standardized Definitions for Efficacy End Points“
GnRH	Gonadotropinreisetzendes Hormon
KI	Konfidenzintervall ereignisfreies Überleben

## KONTAKT

Prof. Dr. Pauline Wimberger  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
pauline.wimberger@ukdd.de

## REFERENZEN

- 1 Johnston SRD et al., Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 24(01):77-90
- 2 Hamilton EP et al. ASCO 2023, abstract 501
- 3 Slamon DJ et al. ASCO 2023, abstract LBA500
- 4 Gray RG et al. ASCO2023, abstract 503
- 5 Sonke GS et al. ASCO2023, abstract LBA1000
- 6 Llombart-Cussac A et al. ASCO2023, abstract 1001
- 7 Mayer EL et al. SABCS2022, abstract GS3-06
- 8 Kalinsky K et al. ASCO2022, abstract LBA2022
- 9 Mirza MR et al. ESMO Virtual Plenary, 27.03.2023
- 10 Powell MA et al. ASCO2023, abstract 5503
- 11 Mirza MR et al. ASCO2023, abstract 5504
- 12 Monk BJ et al. ASCO2023, abstract 5500
- 13 Moore K et al. ASCO2023, abstract LBA5507
- 14 Harter P et al. ASCO2023, abstract LBA5506
- 15 Ray-Coquard I et al., Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:2416-2428.

# Der lange Weg von der akademischen Forschung zum Transfer in die Wirtschaft – die erfolgreiche Ausgründung der Seamless Therapeutics GmbH am Standort Dresden

Frank Buchholz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Leiter für translationale Forschung am NCT/UCC

<sup>2</sup> Leiter der Forschungsgruppe Medizinische Systembiologie an der Medizinischen Fakultät der TU Dresden



**Abb. 1:** Das Gründerteam der Seamless Therapeutics GmbH (v. l. n. r.):

Prof. Dr. Frank Buchholz (Professor Medizinische Systembiologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus und Mitgründer)

Dr. Teresa Rojo Romanos (Director of R&D, Seamless Therapeutics GmbH)

Dr. Felix Lansing (Chief Scientific Officer, Seamless Therapeutics GmbH)

Dr. Anne Kristin Heninger (Managing Director, Seamless Therapeutics GmbH)

Dr. Maciej Paszkowski-Rogacz (Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus und Director of IT/Bioinformatics, Seamless Therapeutics GmbH)

© Seamless Therapeutics GmbH

In der sich rasant entwickelnden Welt der medizinischen Forschung und Innovationen hatte ich das Glück, bereits früh in meiner akademischen Karriere mit dem immensen Potenzial der Rekombinase-Technologie und ihrer Bedeutung für den medizinischen Bereich in Kontakt zu kommen. Gemeinsam mit meinem engagierten Team konnten wir im Verlauf intensiver Forschung sogenannte Designer-Rekombinasen entwickeln. Diese faszinierenden Enzyme ermöglichen die präzise Bearbeitung des Genoms in spezifischen Zielbereichen, ohne auf zelleigene Reparaturmechanismen angewiesen zu sein. Die Technologie zeichnet sich durch außergewöhnliche Vielseitigkeit aus und eröffnet eine

breite Palette von Anwendungsmöglichkeiten. So können Designer-Rekombinasen DNA-Fragmente schneiden, umdrehen, einfügen oder auch austauschen, ein vielseitiges Potenzial, das keine andere Methode bietet.

Die Ergebnisse dieser Forschung fanden Anerkennung auf höchster Ebene: Im Jahr 2019 erfolgte die Auszeichnung mit dem GO-Bio-Preis des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) mit einer Fördersumme von 3,4 Millionen Euro. Dieser Preis, der im Rahmen der „Gründungsoffensive Biotechnologie (GO-Bio)“ verliehen wird, zielt darauf ab, Forscherteams gezielt auf unternehmerische Tätigkeiten vorzubereiten,

um Innovationen erfolgreich in die Praxis umzusetzen. Die finanzielle Unterstützung des BMBF spielte eine maßgebliche Rolle bei der Weiterentwicklung der Technologie für den Markt. Sie sicherte nicht nur experimentelle Arbeiten und die dafür benötigten personellen Ressourcen, sondern schaffte auch die Grundlagen für die potenzielle Ausgründung. Im Fall von Seamless Therapeutics bot das BMBF umfangreiche kaufmännische Finanzberatungen an, um eine solide finanzielle Basis für das junge Unternehmen zu legen. Darüber hinaus wurde Unterstützung zu regulatorischen Aspekten und den Zulassungskriterien für den klinischen Einsatz offeriert. Ein weiterer Schwerpunkt

lag auf der individuellen Schulung der Mitarbeitenden, u. a. im Umgang mit kaufmännischen Werkzeugen. Diese umfassende Unterstützung des BMBF trägt dazu bei, dass Forschung nicht nur im Labor bleibt, sondern tatsächlich den Weg zur klinischen Anwendung findet. Die gezielte Vorbereitung auf unternehmerische Herausforderungen stellt zudem sicher, dass innovative Ideen auch wirtschaftlichen Erfolg erzielen können.

In der Folge spielte die enge Zusammenarbeit mit dem Start-up-Service dresden|exists der TU Dresden eine wichtige Rolle. Die Expertinnen und Experten von dresden|exists unterstützen das Gründerteam (Abb. 1) in komplexen Vertragsverhandlungen, bei der Entwicklung eines überzeugenden Geschäftskonzepts und der Erstellung eines fundierten Businessplans. Diese Hilfe war entscheidend für den Weg von der Idee zur erfolgreichen Ausgründung.

Die in diesem Zeitraum erfolgte Zusammenarbeit mit dem international agierenden Pharmapartner Johnson & Johnson Innovation markierte einen weiteren Durchbruch. Eine Forschungskooperation und ein Lizenzvertrag wurden mit Janssen Pharmaceuticals Inc., einem Unternehmen von Johnson & Johnson, geschlossen. Dies ebnete nicht nur den Weg für die Entwicklung neuartiger Therapien auf Basis der Rekombinase-Technologie, es konnten hierbei auch wertvolle Erfahrungen im Bereich der wirtschaftlichen Auftragsforschung gesammelt werden.

Ein weiteres Highlight in der Entwicklung von Seamless Therapeutics war die aktive Teilnahme des Gründerteams am

renommierten Wettbewerb Science4Life Venture Cup. Im Rahmen des Wettbewerbs, der sich als Plattform für Innovation und unternehmerische Visionen etabliert hat, wurden die Mitglieder des Seamless-Teams für ihre innovative Geschäftsidee, ihr durchdachtes Geschäftskonzept und ihren fundierten Businessplan ausgezeichnet.

Im Jahr 2023 konnte die Seamless Therapeutics GmbH schließlich in die operative Phase gehen, ein aufstrebendes Biotech-Unternehmen mit Sitz in Dresden. Mit einer Seed-Finanzierung von 11,8 Millionen Euro, unter der Federführung von Wellington Partners und Forbion sowie der weiteren Unterstützung des BMBF, soll die Entwicklung der firmeneigenen Rekombinase-Plattform vorangetrieben werden. Das Management-Team unter Leitung von Dr. Anne Kristin Heninger als Geschäftsführerin und Dr. Felix Lansing als Chief Scientific Officer plant die Weiterentwicklung der Technologie und die Vorbereitung des ersten Leitkandidaten für klinische Prüfungen.

Diese Erfolgsgeschichte zeigt, wie wegweisende Forschung, eine enge Zusammenarbeit mit der Industrie und eine unterstützende Hochschulumgebung zu transformativen Innovationen im medizinischen Bereich führen können. Die Etablierung von prosperierenden biotechnologischen Unternehmen am Standort Dresden hat das Potenzial, nicht nur die lokale Wirtschaft zu stärken, sondern auch Strahlkraft auf nationaler und internationaler Ebene zu entfalten. Es ist zu hoffen, dass Politik und Gesellschaft diese vielversprechenden Unternehmen weiterhin unterstützen,

um das volle Potenzial innovativer medizinischer Errungenschaften auszuschöpfen. ■

## KONTAKT

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

# Der onkologische Notfall: Einblutung einer intrazerebralen Metastase

Insa Prilop<sup>1</sup>, Ilker Y. Eyüpoglu<sup>1,2</sup>, Dietmar Krex<sup>1,2</sup>, Tareq A. Juratli<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Dresden

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

Eine intrazerebrale Metastasierung tritt beim Fortschreiten maligner Krebserkrankungen in 20-40 Prozent der Fälle auf [1], während bei 5-10 Prozent der Patientinnen und Patienten die zerebrale Metastasierung die primäre Tumormanifestation ist [2]. Die zerebrale Tumormanifestation tritt am häufigsten bei Bronchial- (31 Prozent), Mamma- (12 Prozent), Nierenzellkarzinomen (12 Prozent), malignen Melanomen (18 Prozent) und anderen Tumorentitäten (26 Prozent) auf [3, 4]. Meist liegt mit etwa 87 Prozent eine supratentorielle Tumorumlage vor [4]. In einigen Fällen führen Zell- und Gefäßpathologien zu einer spontanen Einblutung der Raumforderung. Unter den Krebsarten, die metastasieren und intrazerebral auftreten, neigen besonders Melanome und Nierenzellkarzinome zur Einblutung. Beide Krebsarten sind bekannt für ihre aggressive Natur und hohe Vaskularität, die durch eine Überexpression von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) gefördert wird. Diese Überexpression von VEGF und Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) kann zu einem Verlust der Gefäßintegrität und in der Folge zu Einblutungen führen [5]. Je nach intrazerebraler Lage des Tumors kann sich dies auf verschiedenste Arten äußern. Häufig sind Kopfschmerzen durch erhöhte intrakranielle Druckverhältnisse, kombiniert mit fokalen neurologischen Defiziten oder epileptischen Anfällen [6]. Neben den neurologischen Defiziten besteht häufig auch eine schwer medikamentös zu beherrschende hypertensive Kreislaufregulation oder eine Vigilanzminderung. Besonders fulminante Verläufe lassen sich bei Einblutungen von Metastasen der hinteren Schädelgrube beobachten.

Die infratentorielle Metastasenmanifestation tritt mit 13 Prozent deutlich seltener als die supratentorielle auf [4]. Aufgrund der anatomischen Nähe zum Hirnstamm und den Hirnnerven sowie der Möglichkeit der Kompression des IV. Ventrikels mit konsekutivem Liquoraufstau und Gefahr einer lebensgefährlichen unteren Herniation im Foramen magnum, erfordern diese Art vitaler Bedrohung nach initialer Diagnostik eine sofortige chirurgische Intervention.

Die Computertomografie (CT) ist der Goldstandard in der Diagnostik von akuten Notfällen, insbesondere zur raschen Identifizierung und zum Ausschluss anderer möglicher Ursachen wie Schlaganfall oder Blutungen. Nach der neurochirurgischen Intervention wird die weiterführende Bildgebung, wie die Magnetresonanztomographie (MRT) ohne und mit Kontrastmittel, für eine präzisere Tumoreinordnung und Stadienbestimmung durchgeführt. Je nach Tumortyp kann auch eine spezifische Staging-Untersuchung erforderlich sein. Wenn der Verdacht auf Meningeosis neoplastica besteht, werden zusätzlich eine MRT der spinalen Achse und eine Liquoruntersuchung durchgeführt. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass für eine endgültige Diagnosesicherung eine histologische Untersuchung des Gewebes unerlässlich ist.

## Zusammenfassung:

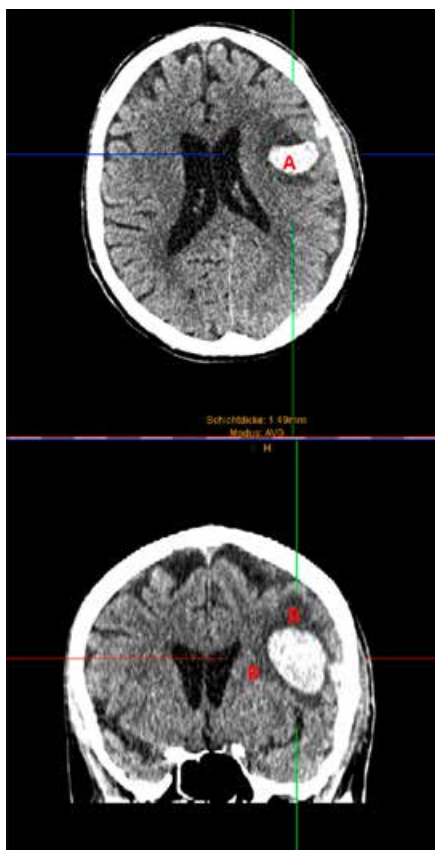
Eine raumfordernde Einblutung einer zerebralen Metastase stellt in vielen Fällen einen onkologischen Notfall in der Neurochirurgie dar. Sie manifestiert sich mit akut einsetzenden Kopfschmerzen, meist begleitet von neurologischen

Defiziten oder einem epileptischen Geschehen. Zur Diagnostik wird eine CT und MRT des Neurokraniums durchgeführt. Eine intensivmedizinische Betreuung der Betroffenen ist zwingend notwendig. Abhängig von der anatomischen Lage und Ausdehnung der eingebluteten Metastase besteht die Indikation zur raschen Tumorentfernung und Entlastung der Blutung. Nach der anschließenden histopathologischen Sicherung erfolgt die interdisziplinäre und individuelle Festlegung des adjuvanten Therapiekonzeptes für die Patientin bzw. den Patienten.

## Fallbeispiel 1:

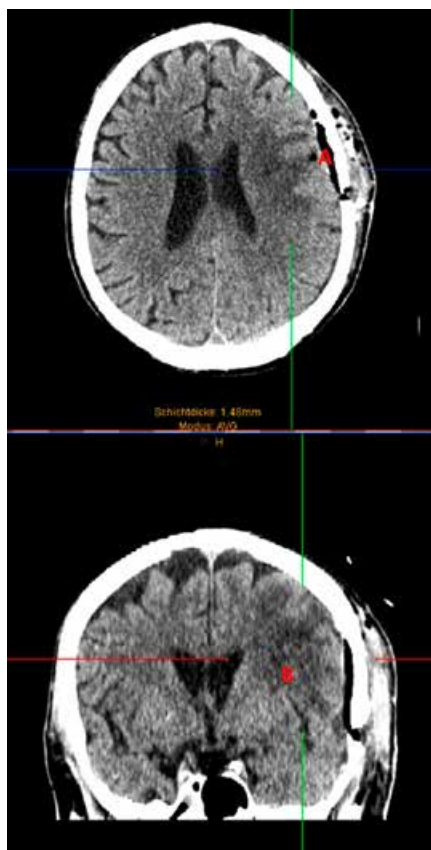
Ein 69-jähriger Patient wurde elektiv in einem externen Krankenhaus vorgestellt, um eine radikale Nephrektomie mit Adrenaektomie und retroperitonealer Lymphadenektomie aufgrund des starken Verdachts auf ein Nierenzellkarzinom durchzuführen. Diese Diagnose wurde histopathologisch bestätigt. Postoperativ entwickelte der Patient fokale neurologische Defizite, wie eine motorische Aphasie, eine Facialisparese auf der rechten Seite, eine Zungendeviation nach rechts und eine hochgradige rechtsseitige Beinparese. Begleitend dazu trat eine neu aufgetretene, therapieresistente Hypertonie auf. Rückblickend hatte der Patient auch seit einigen Wochen linksseitige Kopfschmerzen. Infolgedessen wurde eine Notfall-CT des Neurokraniums durchgeführt. Dabei wurde eine Blutung im linken Frontalparenchym mit einem Durchmesser von 2 x 3 x 3 cm und einem Perifokalödem entdeckt (Abb. 1). Die antihypertensive Therapie wurde daraufhin optimiert und eine antiödematöse Behandlung mit Dexamethason eingeleitet.





**Abb. 1:** CT Neurokranium axial (oben), coronar (unten) mit Darstellung der eingebluteten Raumforderung links frontal A und Perifokalödem B.

Der Patient wurde zur weiteren intensivmedizinischen Überwachung in ein Krankenhaus mit einer voll ausgestatteten neurochirurgischen Abteilung verlegt. Nach der Aufnahme wurde eine MRT des Neurokraniums unter intensivmedizinischer Begleitung durchgeführt. Diese bestätigte den bereits bestehenden Verdacht auf eine blutende zerebrale Metastase im linken Frontallappen, die auf das Nierenzellkarzinom zurückzuführen war und einer dringenden Metastasenresektion bedurfte. Der



**Abb. 2:** Postoperative CT Neurokranium axial (oben), coronar (unten). Darstellung der osteoplastischen Trepanation als Zugangsweg mit postoperativen Luftsinschlüssen A und residuellem Perifokalödem links frontal B.

Eingriff wurde in mikrochirurgischer Technik durchgeführt. Intraoperativ bestätigte sich aufgrund eines zuvor in der Bildmorphologie festgestellten duralen Enhancements der Verdacht auf eine meningeale Tumordinfiltration. Es war möglich, eine makroskopische R0-Resektion des Tumors und der infiltrierten Dura durchzuführen.

Die postoperative Überwachung des Patienten erfolgte zunächst auf der Intensivstation. Am nächsten Tag ergab

die postoperative Kontrolluntersuchung mittels CT des Neurokraniums einen regelrechten Befund ohne Hinweise auf eine Nachblutung (Abb. 2). Die anti-ödematöse Therapie konnte innerhalb von fünf Tagen ausgeschlichen und der Patient über die neurochirurgische Intermediate Care Station auf die periphere Station verlegt werden. Eine Woche nach der Operation lagen die endgültigen histopathologischen Befunde vor, die tumorfreie Randproben bestätigten. Das Tumorgewebe wurde als intrazerebrale Karzinommetastase identifiziert. Unter Berücksichtigung der klinischen Informationen entsprachen die Histomorphologie und Immunhistochemie vorrangig einer Metastase eines Nierenzellkarzinoms.

Der Fall wurde routinemäßig in der interdisziplinären neuroonkologischen und urologischen Tumorkonferenz besprochen. Dort wurde die Indikation zur Bestrahlung der linken frontalen Operationshöhle und die Einleitung einer adjuvanten Systemtherapie gestellt. Die präoperativ vorhandenen Defizite waren postoperativ rückläufig. Eine leichtgradige Beinparese und eine motorische Aphasie wurden physiotherapeutisch und logopädisch behandelt. Nach dem stationären Aufenthalt wurde der Patient zur weiteren Konditionierung in eine neurologische Rehabilitationsklinik verlegt, bevor die adjuvante Therapie eingeleitet wurde.

### Fallbeispiel 2:

Ein 34-jähriger Patient wurde von der Palliativstation vorgestellt. Bei ihm wurde etwa acht Monate zuvor ein primär zerebral und lymphogen metastasierendes malignes Melanom unbekanntes

Ursprungs aus einem Lymphknoten am Unterkiefer diagnostiziert. Er fiel durch einen erstmaligen generalisierten Krampfanfall auf, welcher auf eine solitäre Hirnmetastase frontal links zurückgeführt werden konnte. Aufgrund entsprechender klinischer Symptomatik wurde diese neurochirurgisch exstirpiert. Anschließend blieb der Patient anfallsfrei und erhielt eine Radiotherapie der Resektionshöhle sowie eine adjuvante Immuntherapie. Diese musste wegen einer Nebenwirkung in Form einer Autoimmuncolitis frühzeitig beendet und umgestellt werden. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient innerhalb weniger Monate einen systemischen Progress mit unter anderem multiplen intrazerebralen Metastasen. Nach interdisziplinärer Fallbesprechung im Rahmen eines palliativen Therapiekonzeptes wurde neben einer Ganzhirnbestrahlung die Umstellung der Systemtherapie indiziert. Unmittelbar vor Beginn der Radiotherapie kam es über Nacht zu einer

plötzlichen Zustandsverschlechterung mit therapierefraktären intensiven Kopfschmerzen und einem soporösen Zustand des Patienten. Dies führte zur Verlegung auf die Palliativstation. Eine MRT des Neurokraniums wurde daraufhin initiiert. Hierbei zeigte sich eine Einblutung der Metastase, die ursprünglich im Lobulus parietalis superior rechts liegt. Das raumfordernde Hämatom maß etwa 7 x 3 cm und war in das Ventrikelsystem eingebrochen (Abb. 3). Bildmorphologisch bestanden Anzeichen einer beginnenden Einklemmung. Aufgrund seines sehr reduzierten Allgemeinzustandes wäre er für eine adjuvante Behandlung nicht therapiefähig gewesen. Daher stellten wir bei ausgeprägter Schmerzsymptomatik und Vigilanzminderung die notfallmäßige Indikation zur Hämatomentleerung. Bereits während der postoperativen Überwachung auf der neurochirurgischen Intermediate Care Station war der Patient wieder wach, voll orientiert und die Kopfschmerzen waren

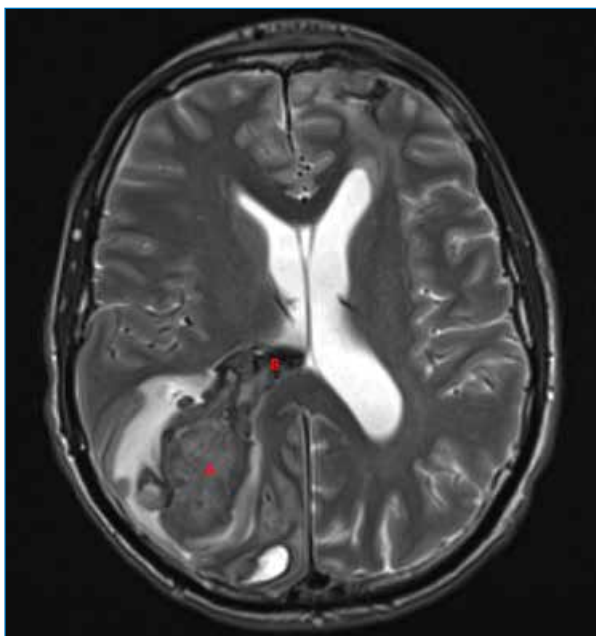
gelindert. Bei zunehmend stabilerem Allgemeinzustand des Patienten konnte nach Abschluss der Wundheilung zügig die weitere Radio- und Systemtherapie eingeleitet werden. ■

## KONTAKT

Prof. Dr. med. Ilker Y. Eyüpoğlu  
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
ilker.eyuepoglu@ukdd.de

## REFERENZEN

1. Sul J, Posner JB: Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Cancer Treat Res* 2007
2. Gil-Gil MJ, Martinez-Garcia M, Sierra A, et al.: Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline. *Clin Transl Oncol* 2014
3. Uwe Schlegel, Michael Weller, Manfred Westphal: Neuroonkologie. Thieme, Stuttgart 2003
4. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Rao VY, Fox BD, Sawaya R: Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg* 2015
5. Jung, S., Moon, KS., Jung, TY. Et al. Possible Pathophysiological Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Metastatic Brain Tumor-associated Intracerebral Hemorrhage. *J Neurooncol* 76
6. Kellogg RG, Munoz LF: Selective excision of cerebral metastases from the precentral gyrus. *Surg Neurol Int* 2013
7. Gempt J, Gerhardt J, Toth V, et al.: Postoperative ischemic changes following brain metastasis resection as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2013



**Abb. 3:** MRT Neurokranium axial, T2 Flair. Eingeblutete Metastase parietal rechts A mit Einbruch in das Ventrikelsystem B.

# Prädiktive Gentests: Was dürfen Versicherungen fragen?

Carmen Flecks, Juliane Folkerts, Susanne Weg-Remers  
Deutsches Krebsforschungszentrum, Krebsinformationsdienst

## Im Gendiagnostikgesetz geregelt

Ein prädiktiver Gentest kann eine erbliche Veranlagung für eine noch nicht bestehende Erkrankung feststellen – auch für Krebs. Das Ergebnis kann viele Fragen aufwerfen – nicht zuletzt in puncto Versicherungen.

Fachleute schätzen, dass sich etwa fünf bis zehn Prozent aller Krebserkrankungen auf erbliche genetische Veränderungen – auch Keimbahnmutationen genannt – zurückführen lassen. Wird bei einem Gentest ein erhöhtes Risiko festgestellt, an Krebs zu erkranken, so müssen Betroffene lernen, mit diesem Wissen umzugehen. Ärztinnen und Ärzte unterstützen dabei, indem sie über vorbeugende medizinische Maßnahmen informieren und beraten. Daneben haben Betroffene oft Sorge, dass sie nach einem solchen Gentest keine Lebensversicherung mehr erhalten oder ihre Krankenkasse ihnen kündigt. Diese Angst ist nur zum Teil berechtigt.

## Private Versicherung will Risiken abschätzen

Private Versicherungsunternehmen wie beispielsweise Lebens-, Pflege-, Kranken- oder Berufsunfähigkeitsversicherungen wollen beim Abschluss eines Versicherungsvertrags natürlich wissen, welches Risiko das Geschäft für sie bedeutet. Konkret: Wie hoch ist für die Versicherung das Risiko, dass die Versicherungsnehmerin oder der Versicherungsnehmer an Krebs oder einer anderen schwerwiegenden Erkrankung erkrankt? Wie wahrscheinlich ist es, dass die Versicherungsnehmerin oder der Versicherungsnehmer berufsunfähig oder pflegebedürftig wird? Ein Gentest auf ein erbliches Krebsrisiko kann bei solchen Vorhersagen helfen.

## Versicherungen dürfen keine Gentests fordern

Jedoch ist es Versicherungsunternehmen ausdrücklich verboten, vor oder nach Abschluss eines Versicherungsvertrags einen Gentest zu verlangen (§ 18 Gendiagnostikgesetz).

Jeder kann letztlich selbst entscheiden, ob er einen Gentest auf Keimbahnmutationen machen und so etwas über sein Risiko, beispielsweise an Krebs zu erkranken, erfahren möchte. Alle haben im medizinischen Bereich ein sogenanntes Recht auf Nichtwissen: Das bedeutet, dass niemand einen solchen Test durchführen lassen muss, um bestimmte Krankheitsveranlagungen bei sich zu kennen.

## Fragen nach Gentests erlaubt?

Anders ist die Rechtslage, wenn das Ergebnis eines Gentests bei Abschluss eines Versicherungsvertrags bereits vorliegt. Dann müssen Betroffene auf Nachfrage des Versicherungsunternehmens das Ergebnis bei manchen Versicherungen mitteilen. Betroffen sind folgende Versicherungen:

- Lebensversicherung,
- Berufsunfähigkeitsversicherung,
- Erwerbsunfähigkeitsversicherung oder
- Pflegerentenversicherung.

Die Pflicht, das Ergebnis eines Gentests mitzuteilen, besteht bei diesen Versicherungen jedoch nur dann, wenn

- eine Leistung von mehr als 300.000 EUR oder
- mehr als 30.000 EUR Jahresrente vereinbart wird.

Danach darf beispielsweise bei Lebensversicherungen bis 300.000 EUR das

Versicherungsunternehmen nicht nach Gentests fragen. Bei privaten Krankenversicherungen ist die Frage nach Gentests unabhängig von der Versicherungssumme immer verboten.

## Gentests nach Vertragsabschluss

Wenn ein Gentest nach Vertragsabschluss durchgeführt wird, muss das Ergebnis dem Versicherungsunternehmen nicht mitgeteilt werden. Ein bereits abgeschlossener Versicherungsvertrag kann in der Regel nicht wegen einer nach Vertragsabschluss festgestellten genetischen Krankheitsveranlagung gekündigt werden. Dies gilt natürlich auch für private Krankenversicherungen, denn sie werden ja gerade für den späteren Krankheitsfall abgeschlossen.

## Anzeigepflicht für Krankheiten bleibt

Unabhängig davon, ob das Ergebnis eines Gentests dem privaten Versicherungsunternehmen mitgeteilt werden muss oder nicht, müssen Fragen zu bestehenden oder vergangenen Erkrankungen wahrheitsgemäß beantwortet werden (§§ 19 bis 22 Versicherungsvertragsgesetz).

## Gentests bei gesetzlich Versicherten

Für die gesetzlichen Versicherungen (Sozialversicherungen), wie beispielsweise die gesetzlichen Krankenkassen oder die Deutsche Rentenversicherung Bund, ist das Ergebnis eines Gentests ohne Bedeutung. Bei den Sozialversicherungen finden keine Gesundheitsprüfungen statt. Wenn die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt sind, erfolgt die Mitgliedschaft unabhängig von bestehenden beziehungsweise vergangenen Erkrankungen oder dem Ergebnis eines Gentests. ■

### Gentest ist nicht gleich Gentest!

Prädiktive Gentests weisen Veränderungen nach, die in der Regel in allen Körperzellen vorhanden sind (Keimbahnmutation). Sie dürfen nicht mit Gentests und molekulargenetischen Untersuchungen am Tumorgewebe von bereits an Krebs Erkrankten verwechselt werden. Mit diesen Tests im Tumorgewebe kann nicht automatisch eine genetische Veranlagung für weitere (Krebs-) Erkrankungen abgeleitet werden.

Wurde im Tumorgewebe eine genetische Veränderung nachgewiesen, die auch erblich sein kann? Dann kann eine Gentestung angeschlossen werden, um zu klären, ob es sich um eine Keimbahnmutation handelt. Einen solchen Gentest muss das Ärzteteam vorab ausführlich mit den Betroffenen besprechen. Meist wird dafür eine Blutprobe benötigt.

**Ebenfalls nicht zu verwechseln:** Bei Menschen mit Krebs verwenden Fachleute auch die Begriffe „Prädiktiver Faktor“ oder „Prädiktiver Marker“: Hiermit sind Biomarker gemeint, die Hinweise geben, ob ein bestimmtes Medikament wirksam ist.

#### Rechtliche Grundlagen/Quellen

- § 18 Gendiagnostikgesetz
- §§ 19 bis 22 Versicherungsvertragsgesetz

#### Weiterführende Informationen beim Krebsinformationsdienst

- zum Thema erblicher Krebs: erhöhtes Krebsrisiko in der Familie. <https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/krebs-vererbbar-gentest.php>
- zum Thema molekulare Diagnostik: Tumormarker und andere Biomarker bei Krebs. Wie molekularbiologische Untersuchungen in der Krebsmedizin weiterhelfen. <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/molekulare-diagnostik/tumormarker-biomarker-anwendung.php>

## Fragen zu Krebs?

**dkfz.** DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT  
KREBSINFORMATIONSDIENST

 **0800 – 420 30 40**  
täglich von 8:00 – 20:00 Uhr

 **[krebsinformationsdienst@dkfz.de](mailto:krebsinformationsdienst@dkfz.de)**

 **[www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)**

Wir sind für Sie da.



#### KONTAKT

Dr. med. Susanne Weg-Remers  
Krebsinformationsdienst  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg  
Tel.: 06221 42-2189  
[s.weg-remers@dkfz.de](mailto:s.weg-remers@dkfz.de)

# NCT/UCC – Forschung kompakt

Frank Buchholz

Leiter für translationale Forschung am NCT/UCC Dresden

Das Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum (MSNZ) – „Personalisierte Karriereentwicklung in der Präzisionsonkologie: P<sup>2</sup>“ – ist ein wissenschaftliches Programm, das von der Deutschen Krebshilfe finanziert wird und an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden angesiedelt ist. Es hat das klare Ziel, die Förderung der Präzisionsonkologie durch die Unterstützung von Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern, insbesondere klinisch forschenden Ärztinnen und Ärzten sowie Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftlern, zu

ermöglichen. Das MSNZ schafft hierbei eine Plattform, die eine individuelle Karriereplanung erleichtert, exzellente Forschung in der Präzisionsonkologie vorantreibt und die Brücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung schlägt. Die folgenden zwei wegweisenden Forschungsarbeiten, die im Rahmen von Tandemprojekten des MSNZ realisiert werden konnten, belegen eindrucksvoll, wie fruchtbar und notwendig die Zusammenarbeit zwischen klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten sowie Grundlagenforschenden ist, um Forschungsergebnisse in

erfolgsversprechende Therapieansätze umzusetzen. Sie demonstrieren hierbei sehr deutlich, wie die Kombination von innovativen Technologien, fundierter Grundlagenforschung und einem tiefen Verständnis der Krebsbiologie zu neuen Einsichten und Therapieoptionen führen kann. Während der Weg von der Forschung bis zur klinischen Anwendung oft langwierig ist, sind diese Erkenntnisse ein ermutigender Schritt in Richtung einer gezielteren und wirksameren Krebsbehandlung.

## Entdeckung einer angreifbaren Schwachstelle beim Magenkrebs: CRISPR/Cas9-Screen in Patientenorganoiden enthüllt die Bedeutung der KDM1A-NDRG1-Achse

Magenkrebs ist weltweit die am fünfthäufigsten diagnostizierte bösartige Erkrankung und die dritthäufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle. Aufgrund der asymptomatischen Frühstadien weisen etwa 75 Prozent der Patientinnen und Patienten bereits eine fortgeschrittene Form der Erkrankung auf, was zu niedrigen Gesamtüberlebensraten führt. Die Standardbehandlung für nicht metastasierte Tumoren umfasst in der Regel eine perioperative Chemotherapie und eine chirurgische Resektion, während in der palliativen Behandlung die systemische Chemotherapie überwiegt, wobei bisher nur zwei zielgerichtete Therapien

zugelassen sind. Dennoch bewirken beide Therapien lediglich eine geringfügige Steigerung der Gesamtüberlebensrate. Daher besteht ein dringender Bedarf an neuen therapeutischen Strategien.

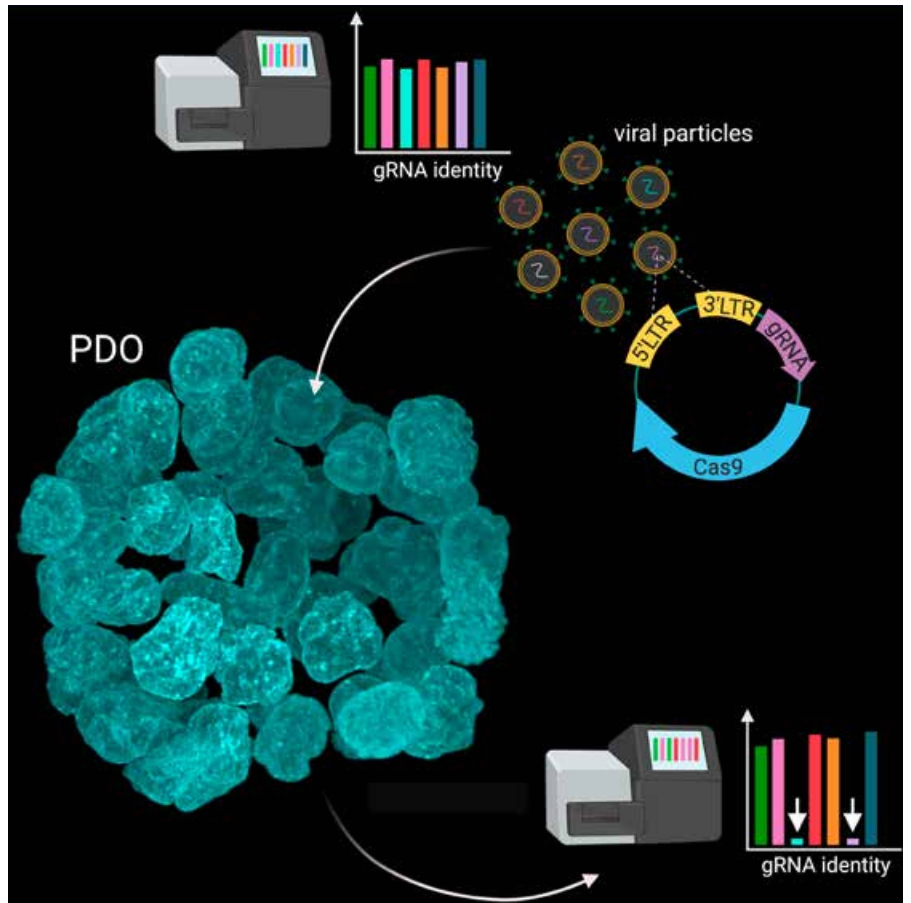
Jüngste Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass epigenetische Veränderungen – Veränderungen des Chromatinzustands und nicht der DNA-Sequenz – wesentlich zum Fortschreiten von Magenkarzinomen beitragen. Medikamente, die auf epigenetische Faktoren abzielen, kamen in den frühen 2000er-Jahren in die Klinik und wurden seitdem modifiziert, um ihre Spezifität und Wirksamkeit zu verbessern.

Bisher existieren jedoch keine genehmigten Medikamente zur Behandlung von Magenkrebs, die gezielt auf epigenetische Faktoren abzielen. Und obwohl vielversprechende präklinische Daten vorliegen, werden derzeit keine derartigen Medikamente in klinischen Studien untersucht.

So wird die Forschung zum epigenetischen Einfluss auf das Krebswachstum durch das Fehlen geeigneter Modellsysteme in diesem Bereich erschwert. Herkömmliche 2-D-Zelllinien weisen leider epigenetische Profile auf, die denen von Krebserkrankten sehr unähnlich sind. Die kürzlich entwickelte 3-D-Organoid-

Technologie ermöglicht hingegen die Untersuchung von Patientenmaterial in einem Kontext, in dem die Eigenschaften des Primärtumors auch nach langfristiger Kultivierung erhalten bleiben. In der Tat gibt es inzwischen eine Fülle von Hinweisen auf stabile epigenetische Profile von Patientenorganoiden (PDOs).

In einem Gemeinschaftsprojekt unter der Leitung von Dr. Jovan Mircetic vom Mildred-Scheel Early Career Center (MSNZ) in Dresden und Prof. Dr. Daniel Stange vom NCT/UCC Dresden wurde ein innovatives Vorgehen entwickelt, um den epigenetischen Einfluss auf Magenkrebs genauer zu erforschen [1]. So konnten die Teams bereits zuvor die physiologische Relevanz von Organoidkulturen nachweisen [2]. In dieser Studie führten die Forschenden weltweit den ersten CRISPR-Screen mit negativer Selektion (Dropout) an Magenkrebs-Organoidkulturen durch. Dabei untersuchten sie die Funktion von über 100 epigenetischen Regulatoren, die für die Aufrechterhaltung des Magenkarzinoms relevant sind. Derartige Screens waren in Organoiden bisher nur schwer realisierbar, sodass das Projekt umfangreiche Protokollverbesserungen erforderte. Die Funktionsweise des CRISPR-Screens wird in der Abbildung 1 veranschaulicht. Bei negativen Selektions- oder Zellviabilitäts-Screens werden Einzelzellen, die aus PDOs gewonnen wurden, mit einer Mischung aus Leit-RNA (gRNA) infiziert, die festlegt, welche Gene von der CRISPR-Maschinerie ins Visier genommen werden sollen. Jede Zelle wird genau mit einer gRNA infiziert, wodurch ein Gen verändert wird. gRNAs, die epigenetische Regulatoren ansprechen, werden stabil in die Genome der Zellen integriert und dienen somit als



**Abb. 1:** Dargestellt ist das Schema eines CRISPR-Screens. Eine Bibliothek von Leit-RNAs (gRNAs) wird in von Patientinnen und Patienten stammende Organoiden (PDO) eingeführt und die gRNAs werden zu Beginn und am Ende des Experiments sequenziert. Die abgereicherten gRNAs weisen auf Gene hin, die für das Wachstum und/oder das Überleben der PDOs wichtig sind.

Barcodes. Durch das Sequenzieren des gRNA zu Beginn und am Ende des Experiments ermittelt, wobei eine Abnahme einer bestimmten gRNA im Laufe der Zeit (negative Selektion) darauf hinweist, dass das zugehörige anvisierte Gen für das Wachstum der Krebsorganoiden relevant ist.

Der Screen konnte hierbei ein Gen namens KDM1A identifizieren, das an der Demethylierung von Histonen beteiligt

ist und zur Überlebensfähigkeit von Magenkrebszellen beiträgt. Die Hemmung dieses Gens beeinträchtigte das Wachstum von Magenkrebs-PDOs. Die Autoren zeigten, dass KDM1A als potenter Transkriptionsrepressor funktioniert und die Transkription von Hunderten von Genen unterdrückt. Die meisten seiner tumorfördernden Effekte konzentrieren sich auf die Unterdrückung des Tumorsuppressors NDRG1. Bei Hemmung von KDM1A führt dies auch dazu, dass NDRG1 gehemmt wird, was wiederum

einen starken Zellzyklusarrest nach sich zieht. Weitere Arbeiten lieferten dann wichtige Belege dafür, dass zahlreiche Magenkrebs-PDOs unterschiedlicher molekularer Subtypen auf eine Hemmung von KDM1A ansprechen, vorausgesetzt, die KDM1A-NDRG1-Achse ist aktiv in den Tumorzellen.

Die Ergebnisse etablieren die Technologie des negativen Selektions-CRISPR-Screens in der Organoidkultur und identifizieren eine Kohorte von Magenkrebspatientinnen und -patienten, für die KDM1A-Inhibitoren vielversprechende Arzneimittelkandidaten darstellen könnten. Obwohl KDM1A-Inhibitoren bereits

in klinischen Studien getestet werden, ist ihr Einsatz bei soliden Tumoren bisher begrenzt. Die hier vorgestellten Daten weisen jedoch stark darauf hin, dass es eine identifizierbare Untergruppe von Magenkrebspatient(inn)en gibt, die von einer solchen Therapie profitieren könnte.

## REFERENZ

1. Mircetic, J. et al. CRISPR/Cas9 Screen in Gastric Cancer Patient-Derived Organoids Reveals KDM1A-NDRG1 Axis as a Targetable Vulnerability. *Small Methods* 2201605 (2023) doi:10.1002/smt.202201605.
2. Seidlitz, T. et al. Human gastric cancer modeling using organoids. *Gut* 68, 207–217 (2019).

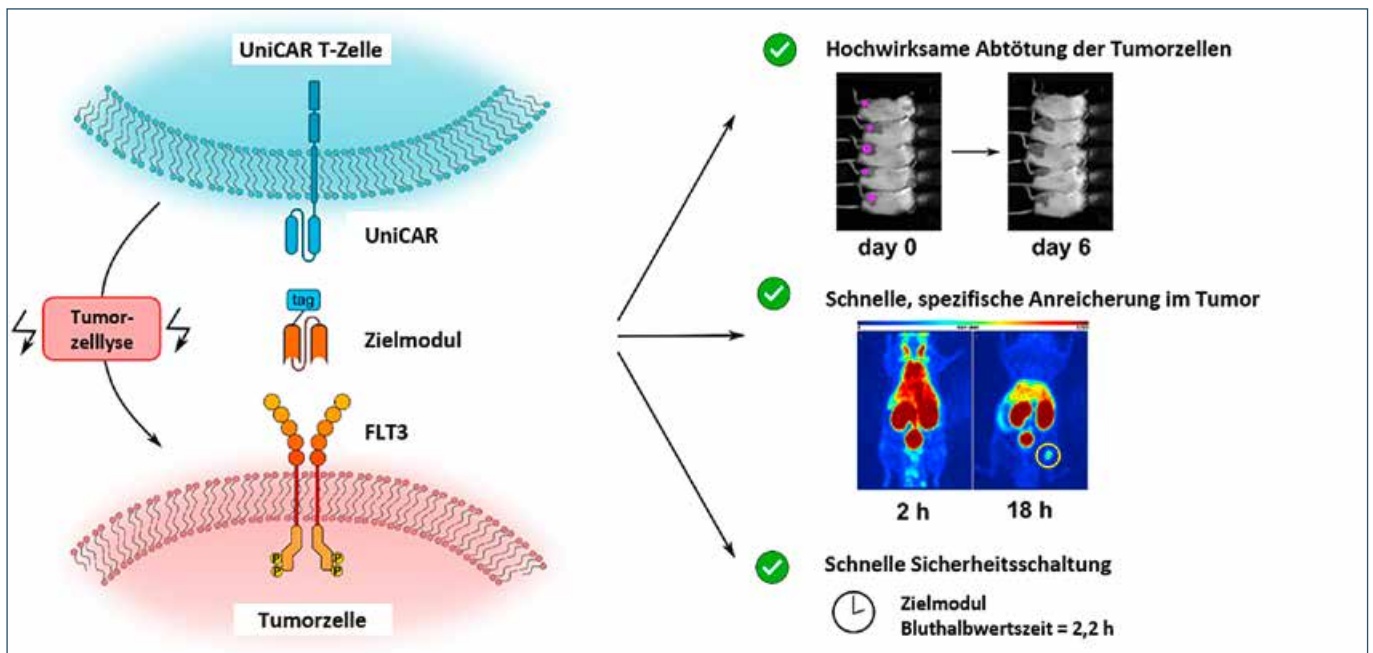
## FLT3-gerichtete UniCAR-T-Zell-Therapie zur Behandlung von Akuter Myeloischer Leukämie

In der Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie (AML) stellen Rezidive und refraktäre Verläufe nach wie vor eine große Herausforderung dar. Im letzten Jahrzehnt gab die CAR-T-Zelltherapie vielen Betroffenen mit verschiedenen therapierefraktären Blutkrebskrankungen eine neue Hoffnung. Bei dieser neuartigen Immuntherapie werden die körpereigenen Abwehrzellen der Patientin bzw. des Patienten so verändert, dass sie zielgerichtet Tumorzellen aufspüren und zerstören können. Insbesondere schaltbare Adapter-CAR-Systeme, wie das in Dresden entwickelte UniCAR-System [1], rücken immer mehr in den Fokus der Wissenschaft. Im Gegensatz zu konventionellen Ansätzen kann die Anti-Tumor-Wirkung

von UniCAR-T-Zellen über ein oder mehrere tumorspezifische Zielmodule gesteuert werden (Abb. 2). Dies bietet verschiedene Vorteile. Die Therapie lässt sich steuern und beim Auftreten von Nebenwirkungen abschalten. Der Einsatz verschiedener Zielmodule beugt einer Therapieresistenz der Leukämiezellen vor. Zudem verringert eine stoßweise Anwendung der Zielmodule das Risiko einer Erschöpfung der CAR-T-Zellen. Während behandlungsfreier Intervalle können sich die UniCAR-T-Zellen erholen und sind so wieder besser wirksam.

Die Tandemforschergruppe Arndt/Fasslrunner des Mildred-Scheel-Nachwuchszentrums (MSNZ) Dresden entwickelte

ein neues AML-Zielmodul für das schaltbare UniCAR-System (Abb. 2) [2]. Es ist gegen das Oberflächenmolekül FLT3 gerichtet, eine besonders vielversprechende Zielstruktur der AML. Die Forschergruppe um Dr. Claudia Arndt und Dr. Frederick Fasslrunner konnte zeigen, dass in Gegenwart des neuartigen, FLT3-spezifischen Zielmoduls UniCAR-T-Zellen hochwirksam verschiedene AML-Zelllinien und primäre Tumorzellen von AML-Erkrankten abtöten. Es konnte eine hohe Wirksamkeit gegen primäre AML-Proben bei niedrigen Expressionsdichten von bis zu ~2000 FLT3-Molekülen pro Zelle beobachtet werden. Darüber hinaus belegen Versuche im Tiermodell die Funktionalität des FLT3-spezifischen Zielmoduls.



**Abb. 2:** Das schaltbare UniCAR-System setzt auf die Veränderung von körpereigenen Immunzellen, die gezielt mit sog. Zielmodulen schnell und sicher die Zerstörung von Tumorzellen bewirken. Zielmodule gegen den AML-Marker FLT3 reichern sich schnell im Tumor an und wurden präklinisch erfolgreich im UniCAR-System zur hochwirksamen Abtötung der Krebszellen eingesetzt.

Mithilfe der modernen PET-gestützten Bildgebung am Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass sich das Zielmodul innerhalb kürzester Zeit

anreichert und gleichzeitig sehr kurze Bluthalbwertszeiten von zwei Stunden aufweist. Dies ist eine optimale Voraussetzung für einen zukünftigen Einsatz in klinischen Studien, z. B. in Kombi-

nation mit der CD123-gerichteten UniCAR-T-Zelltherapie, die aktuell in einer ersten Phase-I/II-Studie getestet wird (NCT04230265). ■

## REFERENZ

1. Bachmann M. The UniCAR system: A modular CAR T cell approach to improve the safety of CAR T cells. *Immunol Lett.* 2019 Jul;211:13-22. doi: 10.1016/j.imlet.2019.05.003. Epub 2019 May 12. PMID: 31091431.
2. Peschke JC, Bergmann R, Mehnert M, Gonzalez Soto KE, Loureiro LR, Mitwasi N, Kegler A, Altmann H, Wobus M, Máthé D, Szigeti K, Feldmann A, Bornhäuser M, Bachmann M, Fasslrunner F, Arndt C. FLT3-directed UniCAR-T-cell therapy of acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2023 Jul 17. doi: 10.1111/bjh.18971. Epub ahead of print. PMID: 37460273.

## KONTAKT

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





## Diagnose „Krebs“ – und alles ist anders.

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

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

VAMED Rehaklinik Schwedenstein | Fachklinik für Psychosomatische Medizin

Obersteinaer Weg | 01896 Pulsnitz | T +49 35955 47-0 | [info.schwedenstein@vamed-gesundheit.de](mailto:info.schwedenstein@vamed-gesundheit.de) | [www.vamed-gesundheit.de/schwedenstein](http://www.vamed-gesundheit.de/schwedenstein)

## Präzise Einblicke

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



### LEISTUNGSSPEKTRUM

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

### STANDORTE

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

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

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

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

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

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

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



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

# Der andere Focus\*

## Michael und Herbert öffnen Herzen

Christina Zimmermann  
Projektkoordinatorin Carus Campus



Susanne Klehn © Deutsche Krebshilfe

**Pfarrer Michael Leonhardi kümmerte sich 13 Jahre lang als Krankenhauseelsorger am Uniklinikum Dresden um große und kleine Patientinnen und Patienten. Nun tritt er in den Ruhestand. Zeit für einen Blick zurück – und voraus.**

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

So wie Musizierende eine Vorliebe für bestimmte Akkorde, Künstlerinnen und Künstler für spezifische Farben und Bäckerinnen und Bäcker für das eine oder andere Mehl haben, so kommt man nicht umhin, Menschen des Glaubens nach der Bibelpassage zu fragen, die sie am meisten berührt. Michael Leonhardi berühren Gleichnisse, unter anderem das neutestamentarische des vierfachen Ackers, zu finden in den Evangelien von Lukas, Markus und Matthäus. Ein Sämann wirft darin reichlich Saatgut auf Wege, auf Steine, unter Dornen und auf guten Boden. Während auf den ersteren kein Ertrag zu erzielen ist, wächst es auf dem „guten Boden“ reichlich: dreißig-, sechzig-, ja, hundertfach. Sinnbildlich geht es darum, dass das Wort Gottes nur von dem gehört werden kann, der dafür offen ist. Gleichsam berichtet es eben auch von einem Füllhorn vorhandener Saat und davon, dass, auch wenn hier und dort etwas nicht gelingt, ein Same nicht keimt, das Gute sich nicht nur eins zu eins reproduziert, sondern potenziert – bis zu hundertfach.

„Wer Ohren hat zu hören, der höre!“, so endet das Gleichnis. Und „Leo“ hört, er lauscht auf leise und laute Töne gleichermaßen: offen, respektvoll, auf Augenhöhe, nahezu kindlich authentisch, vorbehaltlos, humorvoll und unkonventionell und ist sich doch stets seiner gottgegebenen Aufgabe und ihrer Relevanz bewusst.

Seit 2010 wirkte Pfarrer Michael Leonhardi als Krankenhauseelsorger am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden. Ursprünglich auf sechs Jahre berufen, verlängerte er 2016 um weitere sechs Jahre. Der Theologe lacht, zuckt

die Schultern und sagt: „Naja, und so wurden zwölf draus!“

Besonders die Arbeit mit Kindern und Jugendlichen ist dem fünffachen Vater in seiner Tätigkeit „eine Gabe Gottes“. Zum Abschied seiner Amtszeit als Studierendenpfarrer in Dresden schenken ihm die Studentinnen und Studenten eine Handpuppe. Ein klassisches Exemplar, wie es Bauchredner gern auf dem Arm tragen. Die Geburtsstunde von Herbert, einem frechen, schnell genervten, munterschnatternden Patienten und Alter Ego von Pfarrer Leonhardi, der in Sekundenschnelle in diese Figur zu schlüpfen vermag. In der Notaufnahme sei er so aufgekreuzt und er schnoddert: „Ey, ich will mich beschweren. Da bin ich schon verletzt und dann sieht das noch nicht mal einer!“ Die Belegschaft hatte Erbarmen und schenkte Herbert einen soliden Kopfverband und ein Pflaster auf die Wange – und besiegelte damit seine Einsatzbereitschaft im Krankenhauskontext. Ein Einsatz, der schon einmal die Begleitung eines kleinen Mädchens sein konnte, das große Angst vor dem Ziehen von Fäden nach einer Operation hatte: Herbert mit einer Rolle Garn zu umwickeln bedurfte fast 15 Minuten Hilfe durch die junge Patientin, die in derselben Zeit gar nicht bemerkte, wie ihre eigene Wundversorgung vonstattenging.

Selbstverständlich ist das nur eine und vor allem eine freudige Anekdote. Seelsorgerische Praxis, deren Ursprünge bis in die Antike zurückreichen, bezeichnet vor allem ein Beistehen, Mittragen und Sicheinfühlen in Menschen, die in Lebenskrisen stecken. Sie wird von der Psychotherapie abgegrenzt durch einen

Fokus auf nichtpathologische Krisen, arbeitet aber, je nach Selbstverständnis, bisweilen mit Psychotherapeutinnen und -therapeuten Hand in Hand.

In seiner Zeit als Klinikpfarrer ist Leonhardi kein Einzelkämpfer. Zum engsten Team zählen Katrin Wunderwald, evangelische Pfarrerin, und Peter Brinker, katholischer Gemeindefereferent. Gemeinsam betreuen die drei hauptamtlich Seelsorgenden neben dem Uniklinikum Carl Gustav Carus auch das Krankenhaus St. Joseph Stift und das Herzzentrum Dresden. Sie sind Ansprechpersonen für Mitarbeitende, die im Rahmen ihrer Tätigkeit Grenzsituationen und seelische Belastungen erleben, ebenso wie für Patientinnen und Patienten und deren Angehörige, die mit Lebensgrenzen, Übergängen, Abschieden oder Orientierungslosigkeit während einer Behandlung, Erkrankung oder Rekonvaleszenz befasst sind.

Ein Schmunzeln huscht über Pfarrer Leonhardis Gesicht auf die Frage, wer denn eigentlich die Seelsorge für die Seelsorgenden übernehme. Sein Fahrrad und Supervisionen seien hier unerlässlich. Und so fährt er in all den Jahren täglich auf zwei Rädern zwischen Radebeul und Dresden hin und her und übergibt dem Fahrtwind ein paar seiner Alltagslasten. Auch der „Raum der Stille“, der Innenraum des spiralförmigen Seelsorgezentrums auf dem Gelände des Universitätsklinikums, lädt ihn zur Besinnung und zum Entzünden einer Kerze ein.

Besinnung ist auch ein gutes Stichwort für die beruflichen Schritte Michael Leonhardis. Nach dem Theologiestudium war der gebürtige Sachse

15 Jahre als Dorfpfarrer tätig, wurde dann Studierendenpfarrer und nun eben: Seelsorger. Große, intensive Stationen. Spricht er darüber, klingen sie nicht wie Stufen, sondern vielmehr wie ein ebener, mäandernder Weg, der Architektur des Seelsorgezentrums nicht unähnlich – nach innen, zu sich selbst und dem Sinn. Und danach? Im Sommer 2023 endete die aktive Dienstzeit. Ist ihm wohl dabei? „Och, da wird mir schon was einfallen“ – man hegt keinen Zweifel daran. „Der Leo“, so hieß es oft unter den Studierenden, „mit dem kannste reden.“ Über Sorgen mit der Freundin, das Heimweh, den Stress der Klausurphasen. Eingestellt hat er sich dann auf seine Klientel: „Andacht und Pizza“ ist nur eines der Formate, das er auf dem Campus Johannstadt gestaltet hat. Und so wird es auch in Zukunft sein. „Wer Ohren hat zu hören, der höre!“ – und Leo hört, spricht und handelt mit dem Herzen und trägt Segen in die Welt. ■

## NCT/UCC-Patiententag

Rund 250 Patientinnen und Patienten, Angehörige und Interessierte nutzten den NCT/UCC-Patiententag am 10. Juni, um sich über Schwerpunkte der Krebstherapie und -forschung zu informieren und mit Expertinnen und Experten sowie Vertreterinnen und Vertretern von Selbsthilfegruppen ins Gespräch zu kommen.

In einer zentralen Einführungsveranstaltung informierten sieben Fachvorträge auf verständliche Weise über neueste Ansätze in der Krebstherapie, Schwerpunkte der onkologischen Forschung, aktuelle Studien, die Arbeit des Patientenbeirats und Beratungsangebote für Betroffene.

Anschließend stellten sich die Organkrebszentren und Selbsthilfegruppen in verschiedenen Seminarräumen vor. Hier konnten sich Betroffene ganz gezielt zu ihrer jeweiligen Krebserkrankung informieren. Das breite Themenspektrum der über 25 Kurzvorträge reichte von modernen chirurgischen Methoden über schmerzfreie Hautkrebsdiagnostik, Strahlentherapie bei Hirntumoren bis hin zu modernen zellulären Therapieverfahren.

Der nächste NCT/UCC-Patiententag findet statt am 25. Mai 2024. Nähere Informationen unter [www.nct-dresden.de/patiententag](http://www.nct-dresden.de/patiententag)



© Hochschulmedizin Dresden/Stephan Wiegand

## Benefizlauf im Großen Garten

Beim NCT/UCC-Benefizlauf am 26. September im Großen Garten gingen rund 1.000 Läuferinnen und Läufer an den Start und legten gemeinsam 8.654 Kilometer zurück. Über 40.000 Euro an Spenden konnten erzielt werden.

Von 16 bis 18 Uhr konnte auf einer etwa zwei Kilometer langen Runde zwischen Palais und Karcherallee gelaufen werden. Daneben gab es ein buntes Rahmenprogramm mit Cheerleading, Puppentheater, Massage und der Möglichkeit, sich für eine Stammzellspende typisieren zu lassen. Die Teilnahme am Benefizlauf war kostenfrei. Pro gelaufener Runde spendeten die Läuferinnen und Läufer einen selbst gewählten Betrag. Mit den Spenden wird die Etablierung einer Sporttherapie für krebskranke Kinder sowie das sporttherapeutische Angebot für erwachsene Patientinnen und Patienten am Uniklinikum Dresden und am NCT/UCC gefördert.

Der Lauf wurde in diesem Jahr vom NCT/UCC in Kooperation mit dem Sonnenstrahl e.V., dem Schloßerland Sachsen und der Stiftung Hochschulmedizin Dresden organisiert, Veranstalter war das Universitätsklinikum Dresden. Wir danken allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern, Sponsoren und Förderern sowie den zahlreichen Helferinnen und Helfern!



© Uniklinikum Dresden/Michael Kretschmar

# Forschungsdatenportal für Gesundheit



Die Hochschulmedizin Dresden beteiligt sich am neuen „Forschungsdatenportal für Gesundheit“ (FDPG). Seit Mai 2023 können Forschende hier Gesundheitsdaten und Bioproben der deutschen Universitätsmedizin zentral für wissenschaftliche Untersuchungen beantragen. Das Portal wurde innerhalb der Medizininformatik-Initiative (MII) entwickelt. Dazu wurden bundesweit an über 30 universitätsmedizinischen Standorten – darunter auch Dresden – Datenintegrationszentren aufgebaut. Diese stellen Patientendaten und Bioproben aus der Routineversorgung datenschutzgerecht für die medizinische Forschung bereit. Das Vorhaben wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

Über das Portal sind bislang folgende Module des MII-Kernsatzes abfragbar: Person, Diagnose, Prozedur, Laborbefund, Medikation, Consent (Einwilligung) und Bioprobandaten. Die Datensätze sind umfangreich, beispielsweise stehen im Modul „Person“, das unter anderem Angaben zu Alter und Geschlecht enthält, momentan mehrere Millionen Datensätze bereit.

Die Daten werden im „Fast Healthcare Interoperability Resource (FHIR)“-Format standardisiert. Gleichwohl bietet die Heterogenität der Datenquellen Herausforderungen bei der Auswertung und Nutzung der Daten. Die MII arbeitet daher gemeinsam mit Datennutzenden und -gebenden im Sinne eines lernenden Systems weiterhin an Verbesserungen der Standardisierung und Verfügbarkeit der Daten.

## Wie können Daten beantragt werden?

Um Daten für ein Forschungsprojekt zu beantragen, müssen Forschende ein positives Ethikvotum ihrer Institution einreichen. Über den Antrag auf Datennutzung entscheiden die Use-and-Access-Committees (UACs) an jedem angefragten Universitätsklinikum. Das bedeutet, dass die

Datenhoheit bei den einzelnen Standorten bleibt. Wenn diese die Datennutzung für das Forschungsprojekt bewilligen, werden die pseudonymisierten Daten dem Forschenden zentral über das Portal bereitgestellt. Forschende, die Daten beantragen, müssen für die erforderlichen Schritte bis hin zum Vertragsschluss mit den Daten liefernden Standorten hinreichenden Zeitvorlauf einplanen. Im aktuellen Pilotbetrieb wird empfohlen, dass Forschungsprojekte von einem Zeitaufwand von mindestens fünf Monaten ausgehen sollten, bis sie die Daten erhalten. Mit einer Machbarkeitsanfrage können sich Forschende zunächst darüber informieren, wie viele Fälle für ihre Suchkriterien in den Datenintegrationszentren bundesweit vorhanden sind und für medizinische Forschungszwecke beantragt werden können.

## Wer kann sich beim FDPG registrieren?

Personen mit einer wissenschaftlichen Tätigkeit können Machbarkeitsanfragen und Anträge auf die Nutzung von Daten und Bioproben für medizinische Forschungszwecke stellen. Sie müssen ihre wissenschaftliche Tätigkeit bei der Registrierung nachweisen. Dafür können Forschende beispielsweise ihre Zugehörigkeit zu einer Forschungsgruppe über einen Link zur Institutswebseite oder ihre Autorenschaft einer Publikation belegen.

## Portal sichert transparente Darstellung von Forschungsprojekten

Das „Deutsche Forschungsdatenportal für Gesundheit“ schafft Transparenz, indem es alle im Rahmen der MII bewilligten Forschungsprojekte und ihre Ergebnisse in einem Projektregister veröffentlicht. Patientinnen und Patienten können sich laufend über die Webseite und einen Newsletter informieren, welche Projekte mit Patientendaten ausgeführt werden.

Weitere Informationen und die Möglichkeit zur Registrierung finden Sie unter [www.forschen-fuer-gesundheit.de](http://www.forschen-fuer-gesundheit.de)

# Prof. Dr. med. Ilker Y. Eyüpoglu

Geboren am 22.07.1974 in Berlin

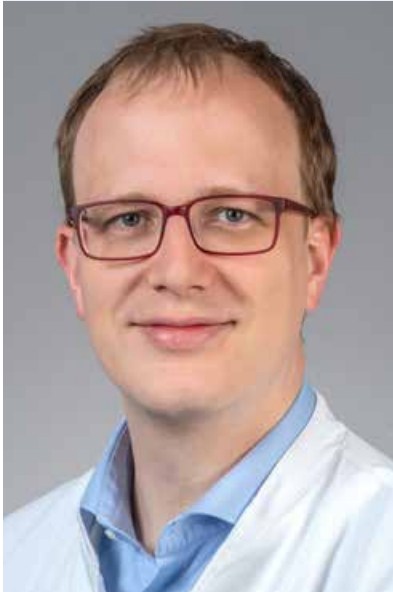


@ Uniklinikum Dresden/Gabriele Bellmann

- Seit 2023** W3-Professur für Neurochirurgie an der Medizinischen Fakultät der TU Dresden, Direktor der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Dresden
- 2021** Zertifizierung für Vaskuläre Neurochirurgie
- 2019–2023** Leitender Oberarzt und stellvertretender Klinikdirektor an der Neurochirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Erlangen
- 2019** Verleihung der Zusatzbezeichnung Intensivmedizin
- 2015–2019** Geschäftsführender Oberarzt an der Neurochirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Erlangen
- 2015** Zertifizierung für die spezielle neurochirurgische Onkologie (zertifiziert durch die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie)
- 2015** Ernennung zum außerplanmäßigen Professor an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
- 2011** Auszeichnung für extracurriculare Lehre im Repetitorium für Neurochirurgie 2011/12
- 2009–2015** Oberarzt an der Neurochirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Erlangen
- 2009** Habilitation und Erteilung der Venia legendi an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Thema der Habilitation: „Molekulare Mechanismen der Ödementwicklung und Neurodegeneration bei malignen Gliomen“
- 2008** Anerkennung als Facharzt für Neurochirurgie
- 2005** Promotion: „Interaktion zwischen glialen und neuronalen Zellen: Der Einfluss auf dendritische Umbauprozesse“
- 2003** Approbation als Arzt
- 2002–2008** Assistenzarzt an der Neurochirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Erlangen
- 2001–2002** Wiss. Mitarbeiter an der Neurochirurgischen Klinik der Charité Berlin, Campus Virchow (Arzt im Praktikum)
- 1994–2001** Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität Berlin

# Prof. Dr. med. Martin Wagner

Geboren am 07.06.1988 in Potsdam



@ Uniklinikum Dresden/Gabriele Bellmann

- Seit 2023** Professor für KI-gestützte Assistenzsysteme in der Chirurgie im DFG-Exzellenzcluster „CeTI – Centrum für Taktilen Internet with Human in the loop“ und Funktionsoberarzt in der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Dresden
- 2022** Funktionsoberarzt, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg
- 2021** Facharztanerkennung für Allgemeinchirurgie
- 2018–2022** Wissenschaftlicher Koordinator „Data Science driven Surgical Oncology“, Krebstherapieprogramm für chirurgische Onkologie am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg;  
Aufbau und Leitung der Forschungsgruppe „Künstliche Intelligenz und Kognitive Robotik“
- 2016** Promotion: „Entwicklung und Evaluation von Methoden zur Kompensation der Organbewegung und -deformation in der navigierten Viszeralchirurgie am Beispiel der laparoskopischen Rektum- und Leberchirurgie“ (summa cum laude)
- 2014–2021** Weiterbildung Allgemeinchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg
- 2014–2016** Ärztlicher wissenschaftlicher Mitarbeiter im DFG-Sonderforschungsbereich/Transregio 125 „Cognition-Guided Surgery: wissens- und modellbasierte Chirurgie“
- 2014** Approbation als Arzt
- 2010–2013** Promotionsstipendiat im DFG-Graduiertenkolleg 1126 „Entwicklung computerbasierter Methoden für den Arbeitsplatz der Zukunft in der Weichteilchirurgie“
- 2007–2014** Medizinstudium an der Universität Heidelberg

# Aktuelle klinische Studien

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

**Bildgesteuerte fokale Dosisescalation bei Patienten mit primärem Prostatakarzinom, die mit primärer, externer, hypofraktionierter, stereotaktischer Strahlentherapie behandelt werden (HypoFocal-SBRT) – eine prospektive, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie.**

**Ziel:** Die Individualisierung der Radiotherapie (RT) auf Basis moderner medizinischer Bildgebung im Sinne einer fokalen Strahlendosis-Eskalation auf intraprostatische Tumoren mit stereotaktischer Strahlentherapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT) wird das rezidivfreie Überleben (relapse free survival, RFS) bei Patienten mit primärem Prostatakarzinom (PCa) im Vergleich zur moderat hypofraktionierten Radiotherapie (MHRT) erhöhen. Eine Verkürzung der Behandlungszeit (5 versus 20 RT-Fraktionen) wird den Komfort für die Patienten weiter erhöhen.

**Studientherapie:** Experimentelle Intervention (Arm A):  
RT Prostata: 35 Gy in 7 Gy pro Fraktion  
RT Samenblasen: 30 Gy in 6 Gy pro Fraktion  
RT Intraprostatische Tumormasse (ITM): 40–42 Gy in 8-8.4 Gy pro Fraktion.  
Wenn das Boost-Volumen der Prostata  $\geq 10$  ml und/ oder  $\geq 1/3$ , wird die Dosis auf die ITM auf 40 Gy in 8 Gy pro Fraktion beschränkt. Die Dosisescalation muss unter Einhaltung strenger Dosisgrenzen für die Risikoorgane erfolgen.  
Technik: IMRT/SIB/IGRT/SBRT Dauer: 5 Fraktionen, 3 Wochen  
Die SBRT wird zweimal wöchentlich durchgeführt mit einem Mindestabstand von 2 Tagen zwischen 2 SBRT-Fraktionen.

Kontrollintervention (Arm B):  
RT Prostata: 60–62 Gy in 3-3,1 Gy pro Fraktion  
RT Samenblasen: 46.4 Gy in 2,32 Gy pro Fraktion,  
in 5 Fraktionen pro Woche  
Technik: IMRT/SIB/IGRT Dauer: 20 Fraktionen, 4 Wochen

Androgendeprivationstherapie (ADT): Alle Patienten erhalten ADT; Patienten mit ungünstigem intermediärem Risiko für 4 Monate und Patienten mit hohem Risiko für 18 Monate.  
Nachbeobachtung (FU) pro Patient: bis zu 7 Jahre (bis 48 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten)  
Weitere FU: Bis zum Ende dieser klinischen Studie wird entschieden, ob eine weitere Nachbeobachtung notwendig ist, eine Änderung des klinischen Studienprotokolls wird zu gegebener Zeit vorgenommen

## Haupteinschlusskriterien:

- Histologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata
- Primäres lokalisiertes PCa (cN0 und cM0 im mpMRI und PSMA-PET):
  - o Hohes oder sehr hohes Risiko gemäß NCCN v2.2021 ODER
  - o ungünstige Intermediate-Risk-Erkrankung nach NCCN v2.2021
- Unterzeichnete schriftliche Einverständniserklärung für diese Studie
- Alter >18 Jahre
- Zuvor durchgeführte PSMA-PET/CT und mpMRI-Scans oder PSMA-PET/MR, die die Standardanforderungen für PCa erfüllen
- ECOG Performance-Score 0 oder 1



- IPSS-Score  $\leq 15$
  - Prostata-Volumen  $\leq 75$  ml bei RT-Planung
- 

#### **Hauptausschlusskriterien:**

- Nachweis neuroendokriner Tumorzellen
  - Vorherige Strahlentherapie der Prostata oder des Beckens
  - Vorherige radikale Prostataektomie oder fokale Therapieansätze in der Prostata
  - Zeitlicher Abstand zwischen Beginn der ADT und Durchführung der mpMRI- und PSMA-PET-Scans ist  $>1$  Monat
  - Nachweis einer lymphogen- oder fernmetastasierten Erkrankung (cN+ oder cM+)
  - Nachweis einer cT4-Erkrankung im mpMRI und/oder PSMA-PET/CT
  - PSA  $>30$  ng/ml vor Beginn der ADT
  - Erwartete Überlebenszeit des Patienten  $<5$  Jahre
  - Beidseitige Hüftprothesen oder andere Implantate/Hardware, die erhebliche CT-Artefakte verursachen würden
  - Prostataoperation (TURP oder HOLEP) mit einer signifikanten Gewebehöhle oder Prostataoperation (TURP oder HOLEP) innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung
  - Maligne Vorerkrankungen innerhalb der letzten 2 Jahre (außer Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut) oder wenn zu erwarten ist, dass eine frühere maligne Erkrankung das Fünf-Jahres-Überleben signifikant beeinträchtigt
  - Im mpMRI und PSMA-PET/CT oder PSMA-PET/MRI-Scans kein sichtbarer Tumor
  - Gleichzeitige Teilnahme an anderen interventionellen Studien, die diese Studie beeinträchtigen könnten; gleichzeitige Teilnahme an Register- und diagnostischen Studien ist erlaubt
  - Nicht geschäftsfähiger Patient, der nicht in der Lage ist, die Art, Bedeutung und Konsequenzen der Studie zu verstehen
  - Bekannter oder andauernder Missbrauch von Medikamenten, Drogen oder Alkohol
  - Dosisbeschränkungen für Risikoorgane können nicht eingehalten werden
- 

#### **Kontakt:**

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

Studienleitung und Sponsor: Prof. Dr. Anca-Ligia Grosu  
Universität Freiburg  
Klinik für Strahlenheilkunde

Förderung der Studie:  
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF),  
DLR Projektträger Bereich Gesundheit,  
Nationale Dekade gegen Krebs

---

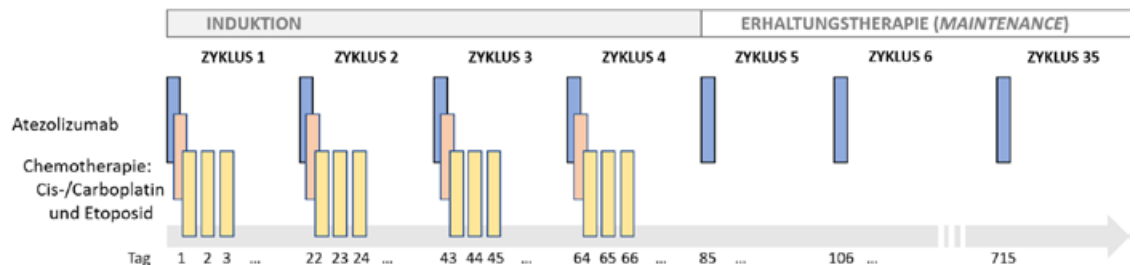
## ALPINE / LCNEC-ALPINE: einarmige Phase-II-Studie mit Atezolizumab, Platin und Etoposide zur Behandlung des fortgeschrittenen großzellig-neuroendokrinen Lungenkarzinoms

**Ziel:** In dieser Studie untersuchen wir, ob die Hinzunahme von Atezolizumab zu Etoposid und Platin auch beim großzellig-neuroendokrinen Lungenkarzinom (LCNEC) wirksamer ist als Etoposid und Platin allein. Basis dieser Studie ist eine neue Standardtherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC). In einer großen, sehr aussagekräftigen wissenschaftlichen Untersuchung wurde gezeigt, dass die Hinzunahme eines dritten Medikamentes, des Immuntherapeutikums Atezolizumab (Handelsname: Tecentriq®), zur Standardtherapie mit Etoposid und Platin wirksamer ist als Etoposid und Platin alleine. Konkret wurde gezeigt, dass nach einem Jahr Behandlung von 100 Patientinnen bzw. Patienten mehr Betroffene am Leben waren, wenn sie zusätzlich Atezolizumab erhalten hatten (52 von 100) gegenüber der alleinigen Behandlung mit Platin und Etoposid (38 von 100).

Wir führen die ALPINE-Studie durch,

- um durch die Zugabe von Atezolizumab die Wirksamkeit dieser Chemotherapie zu verbessern,
- um die biologischen Prozesse bei der Bekämpfung der Krebszellen genauer studieren zu können, damit die Therapie später gezielter eingesetzt werden kann.

### Studientherapie:



IMP: Atezolizumab 1.200 mg, flat dose, D1

### Einschlusskriterien (Auswahl):

- Histologisch gesichertes LCNEC
- Keine kurativen Therapieoptionen (metastasiert / lokal fortgeschritten)
- Unbehandelt. Geplante Therapie mit Platin/Etoposid
- Biopsie im Screening (hier auch Archivmaterial) und bei PD verpflichtend
- ECOG Performance Status: 0 – 2

### Ausschlusskriterien (Auswahl):

- Klinisch instabile Hirnmetastasen/Ergüsse/Infekt etc.
- Gabe von attenuierten Lebendimpfstoffen binnen 4 Wochen vor C1D1

### Kontakt:

Studienleitung: Prof. Dr. med. Martin Wermke  
Projektmanagement: Dr. Ulrike Neckmann, Dr. Katja Winkler  
alpine@ukdd.de

## HYPPO-Studie: Inzidenz und klinische Auswirkungen der Serum-Hyperamylasämie nach Pankreasresektionen auf das postoperative Ergebnis und die Patientensicherheit

---

- Hintergrund:** Obwohl die Sterblichkeitsrate in der Pankreaschirurgie gesunken ist, variieren die gemeldeten Raten stark. Die Hauptursache für postoperative Probleme bleibt die Pankreasfistel. Die internationale Studiengruppe für Pankreaschirurgie (ISGPS) formuliert eine neue Definition für postoperative Komplikationen – die postoperative akute Pankreatitis (PPAP), aber die Auswirkungen und Prävalenz dieser Komplikation sind noch unklar und es gibt keine Studien mit dieser Fragestellung. Es fehlt eine umfassende Analyse der biochemischen Veränderungen und ihrer Vorhersagekraft für schwere Komplikationen im postoperativen Verlauf.
- Ziel:** Ziel dieser Studie ist es, die intra- und postoperativen biochemischen Parameterveränderungen bei Pankreasresektionen prospektiv zu erfassen und ihre Bedeutung als Frühprädiktoren für die postoperative Morbidität zu bewerten. Als mögliche Indikatoren für schwere Komplikationen können sie frühzeitige Behandlungsmaßnahmen auslösen und die Gesamtmorbidität verringern. Die Ergebnisse nach einer Pankreasresektion werden prospektiv und standardisiert für jede Patientin und jeden Patienten über zwölf Monate erhoben und validiert. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Bewertung des prädiktiven Werts der postoperativen Serumhyperamylasämie (POH) für den Schweregrad der postoperativen akuten Pankreatitis (PPAP) gemäß der neuen Definition der ISGPS. Sekundäre Endpunkte sind die Bewertung des Verhältnisses zwischen POPF und PPAP sowie der Vorhersagewert biochemischer Veränderungen nach Pankreasresektion für schwere akute postoperative Pankreatitis. Darüber hinaus wird auf der Grundlage der bewerteten Variablen ein klinischer Score zur Vorhersage einer schweren postoperativen Pankreatitis angestrebt.
- Einschlusskriterien:**
- Alle Patientinnen und Patienten, die sich einer Pankreasresektion wegen bösartiger oder gutartiger Erkrankungen mit oder ohne Pankreasanastomose unterziehen
  - Alter von 18 – 85 Jahren
  - Bereitschaft zur Teilnahme, die durch eine schriftliche Einverständniserklärung nachgewiesen wird
- Ausschlusskriterien:**
- Nekrosectomie (endoskopisch oder offen) bei primärer akuter Pankreatitis oder im Rahmen einer Laparotomie
  - Alter weniger als 18 Jahre
  - Chirurgische Drainageverfahren ohne Pankreasresektion (Zystojejunostomie bei Pankreaspseudozysten)
  - Einzeitige totale Pankreatektomie
  - Fehlende schriftliche Einwilligung
-

**Studientherapie:**

Alle Betroffenen, bei denen in den nächsten zwölf Monaten eine Pankreasresektion durchgeführt wird, werden in die Studie aufgenommen. Die Serum-Amylase und -Lipase werden präoperativ im Rahmen der klinischen Routine gemessen. Während der Operation werden nach Abschluss der Pankreasanastomose Blutproben entnommen.

Postoperative Blutproben werden entsprechend dem klinischen Standard an Tag 1, 2, 3, 5 und 7 nach der Operation entnommen. Neben der Amylase werden intra- und postoperativ noch weitere Parameter untersucht: Leukozyten, Lipase, CRP, Bilirubin, Transaminasen, AP, GGT, Kreatinin, Interleukin-6, PCT. Intraoperativ werden 1-2 ml Pankreassaft zur Bestimmung der Amylase- und Lipasewerte entnommen. Intraoperativ wird der Fistel-Risiko-Score (FRS) ermittelt und bei Bedarf (FRS > 3), oder wenn der Chirurg es für notwendig hält, wird eine Drainage gelegt.

Intraoperativ wird 60 Minuten nach Durchführung der Pankreatojejunostomie eine Probe von 5 ml Aszites in der Oberbauchhöhle entnommen und auf Amylase und Lipase untersucht.

Der Gehalt an Azinuszellen, Kollagen und Fett an der Pankreasresektionsstelle wird untersucht und im histologischen Bericht dokumentiert. Die visuelle Analogskala (VAS) für postoperative Schmerzen wird bei den postoperativen Besuchen am Tag 1, 3, 5 und 7 nach der Operation untersucht.

Gemäß den Klinikstandards (SOP):

- Alle Studienteilnehmenden erhalten perioperativ Antibiotika mit Piperacillin/Tazobactam, 100 mg Hydrocortison und bei FRS > 2 insgesamt 300 mg pro Tag für 48 Stunden postoperativ. Verabreicht werden zudem 100 µg Sandostatin subkutan am Tag der Operation und bei FRS>7 dreimal täglich für sieben Tage postoperativ.
- Wenn der Serum-CRP am 4. Tag nach der Operation  $\geq 140$  mg/l ist, wird eine CT-Untersuchung gemäß den SOPs der Klinik durchgeführt.

Die Ergebnisse werden ausgewertet in Bezug auf:

- PPAP gemäß der neuen Definition von ISGPS:
  - o POH – anhaltende Serum-Amylase-Aktivität (> die obere Grenze der Norm), die 48 Stunden anhält
  - o Grad B PPAP: POH, radiologische Merkmale einer Pankreatitis und klinische Veränderungen, die eine medizinische Behandlung oder Intervention erfordern
  - o Grad C: POH, radiologische Veränderungen (wie Grad B) und schwere lebensbedrohliche Komplikationen
- die Notwendigkeit einer ergänzenden/rettenden Pankreatektomie
- Erstellung eines klinischen Scores zur Vorhersage eines komplizierten Verlaufs und der PPAP

---

**Kontakt:**

Studienleiter: Prof. Dr. med. Marius Distler

Dr. med. Olga Radulova-Mauersberger

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

---

## RESPECT-Studie: drainagefreie robotergestützte minimalinvasive Ösophagektomie

---

### Ziel:

#### Primärer Endpunkt

Thoraxdrainagen nach Ösophagusresektion verursachen durch eine Reizung der Interkostalnerven postoperative Schmerzen und verhindern eine frühe Mobilisierung nach der Operation. Sowohl die postoperative Immobilität als auch die eingeschränkte Lungenfunktion haben negative Folgen für die Erkrankten, wie z. B. eine erhöhte Rate an Lungenentzündungen und einen verlängerten Krankenhausaufenthalt. Daher besteht ein Hauptziel in der Optimierung der robotischen Ösophaguschirurgie darin, Vorteile der frühzeitigen Entfernung von Thoraxdrainagen im Vergleich zur postoperativen Verwendung von Thoraxdrainagen zu bewerten. Unsere primäre Hypothese lautet, dass die frühzeitige Entfernung von Thoraxdrainagen nach roboterassistierter Ösophagektomie in der frühen postoperativen Phase im Vergleich zum Standardvorgehen mit Thoraxdrainagen die postoperativen Schmerzen reduziert. Als primärer Studienendpunkt wird der postoperative Schmerz nach einer numerischen Ratingskala (NRS) am zweiten postoperativen Tag (POD) gewählt.

#### Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte spiegeln wichtige Behandlungsergebnisse wider und ermöglichen eine umfassende Bewertung der chirurgischen Therapie und des postoperativen Behandlungsverlaufs. Perioperative Komplikationen im Zusammenhang mit der Ösophagektomie werden gemäß der Definition der Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG) definiert und erfasst. Die sekundären Endpunkte sind Schmerzen gemäß NRS an Tag 1 und Tag 3 bis 7, Analgetikaverbrauch während Tag 2 bis 4, Drainage-Sekretionsvolumen, Operationszeit, Blutverlust, Konversionsrate, Anzahl der postoperativen Röntgen- und CT-Untersuchungen, thorakale Re-Interventionen (einschließlich Pleurapunktionen, Neuanlage von Thoraxdrainagen), postoperative Mobilisierung (Schritte pro Tag, gemessen mit einem Activity Tracker) und Zeit bis zur funktionellen Erholung. Die Zeit bis zur funktionellen Erholung wird definiert als der postoperative Zeitpunkt, an dem die folgenden Kriterien erfüllt sind: Abwesenheit aller Wund-/Thoraxdrainagen und keine Notwendigkeit intravenöser Analgetika sowie Verträglichkeit der oralen Nahrungsaufnahme und Fähigkeit zur selbstständigen Mobilisierung.

Darüber hinaus werden die mit der Ösophagektomie verbundene postoperative Morbidität, Pneumothorax, Pleuraerguss, Chylothorax, Pneumonie, Anastomoseninsuffizienz, Wundinfektionen, die Sterblichkeit sowie die Dauer der Intensivstation und des Krankenhausaufenthalts analysiert. Die postoperative Morbidität von der Indexoperation bis zur Entlassung wird anhand des umfassenden Komplikationsindex auf der Grundlage der bewährten Clavien-Dindo-Klassifikation bewertet.

- 
- Einschlusskriterien:**
- Alle Patientinnen und Patienten, bei denen eine elektive robotische Ösophagusresektion (RAMIE) bei Speiseröhrenkrebs mit intrathorakaler Ösophagogastronomie (Ivor-Lewis) geplant ist, werden in diese Studie aufgenommen.
  - Betroffene jeden Geschlechts
  - Alter  $\geq 18$  Jahre
  - American Society of Anesthesiologists (ASA) Score  $\leq$  III
  - Status der Eastern Cooperative of Oncology Group (ECOG)  $\leq$  II
  - Die Patientin bzw. der Patient ist für beide Operationstechniken geeignet
  - Fähigkeit, den Charakter und die individuellen Folgen der klinischen Studie zu verstehen und schriftliche Einwilligung nach Aufklärung.
-

- Ausschlusskriterien:**
- Offene Ösophagektomie (entweder abdominal oder während des thorakalen Teils)
  - Notoperationen
  - ASA IV
  - ECOG > II
  - Chronische Schmerzsyndrome, die routinemäßig Analgetika erfordern
  - Gleichzeitige Lungenresektion oder Übernähung einer Lungenlazeration
  - Vorhandensein von Kontraindikationen für die Anwendung der Epiduralanästhesie (z. B. Koagulopathien, Antikoagulationsstörungen oder Allergien)
  - Teilnahme an einer konkurrierenden Interventionsstudie, die das Ergebnis beeinträchtigt
  - Beeinträchtigter mentaler Zustand der eine Einwilligung in die Studie nicht ermöglicht

---

**Studientherapie:**

Chirurgische Technik

Die Standardtechnik und die chirurgischen Instrumente können in mehreren Aspekten variieren.

Die Technik des Dresdner Zentrums wurde an anderer Stelle beschrieben. Richtlinien für die vorliegende Studie sind:

- Der abdominale Teil kann entweder laparoskopisch oder robotisch durchgeführt werden.
- Der thorakale Teil wird in allen Fällen roboterassistiert durchgeführt und eine zirkulär geklammerte End-zu-Seiten-geklammerte Ösophagogastrostomie nach Hochziehen des Magenschlauches über eine muskelschonende Mini-Thorakotomie ausgeführt.
- Intraoperative abdominale Drainagen können in beiden Gruppen durch die Trokarstellen gelegt werden.
- Die Randomisierung wird intraoperativ nach Abschluss der Ösophagogastrostomie durchgeführt.
- In der Kontrollgruppe werden am Ende des Eingriffs zwei 24-Charrière(Ch)-Brustdrainagen durch die Trokarstellen Roboterarm 1 und 3 (R1 und R3) eingelegt; in der Interventionsgruppe wird eine 24-Charrière(Ch)-Brustdrainage durch die Trokarstelle Roboterarm 3 (R3) eingelegt. Die Thoraxdrainagen werden sofort an die Vakuumpumpe angeschlossen, um die restliche postoperative Luft in der rechten Pleurahöhle zu entfernen.
- Die Muskeln an den Trokarstellen werden mit resorbierbarem Material (z. B. Vicryl 2/0 oder gleichwertig) in Einzelstichtchnik vernäht.
- Die Thoraxdrainagen werden mit einer nicht resorbierbaren Zuzieh-Naht gesichert. Der Hautschnitt kann auf jeder Seite der Thoraxdrainage mit zusätzlichen Nähten verschlossen werden, falls erforderlich. Die weiteren Hautschnitte werden mit resorbierbarem Nahtmaterial (Monocryl 3/0 oder gleichwertig) oder Klammern verschlossen.
- In der Interventionsgruppe werden die Bauchdrainagen (falls eingelegt) und die Thoraxdrainagen nach einem Röntgen des Thorax drei Stunden nach Ende der Operation entfernt (falls keine Luftfistel >100ml/min, Pneumothorax > 2,5 cm oder Anzeichen einer aktiven Blutung vorliegen).
- In der Kontrollgruppe können die Abdominaldrainagen nach drei Stunden entfernt werden, die beiden Thoraxdrainagen verbleiben. Diese Drainagen werden im weiteren postoperativen Verlauf nach einem Standardalgorithmus entfernt. Nach dem Standardalgorithmus wird am ersten und dritten postoperativen Tag eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs durchgeführt. Die erste Thoraxdrainage kann am dritten postoperativen Tag entfernt werden, wenn die tägliche Sekretion unter 450 ml pro 24 Stunden liegt und es keine Anzeichen für ein Luftleck (> 100 ml/min), einen Pneumothorax > 2,5 cm oder eine auffällige Drainageförderung gibt, gefolgt von einer Röntgenaufnahme des Brustkorbs zur Kontrolle. Am sechsten Tag wird die zweite Thoraxdrainage entfernt, wenn die tägliche Sekretion unter 450 ml

pro 24 Stunden liegt, gefolgt von einer Röntgenkontrolle. Abweichungen aufgrund von klinischen Bedingungen oder logistischen Verzögerungen sind zulässig.

#### Perioperative Schmerzbehandlung

Der thorakale Epiduralkatheter wird präoperativ (vor der Einleitung der Anästhesie) auf der Wirbelhöhe von Th 6-9 gelegt. Nach einer Testdosis mit 3,5 ml 1%-igem Prilocain zum Ausschluss einer intraspinalen Platzierung wird die epidurale Regionalanästhesie mit einer Bolusinjektion von 10 ml Ropivacainhydrochlorid 0,3 % und 20 µg Sufentanil nach Einleitung der Narkose und mindestens 20 Minuten vor dem Hautschnitt eingeleitet. Unmittelbar danach wird eine kontinuierliche Infusion von 5 ml/h Ropivacainhydrochlorid 0,2 % für mindestens zwei Tage aufrechterhalten. Zusätzliche epidurale Boli von 5 ml alle 20 Minuten werden nach Ermessen der Anästhesistin bzw. des Anästhesisten während der Operation und je nach Bedarf der Patientin oder des Patienten postoperativ verabreicht. Nachdem der anfängliche 200-ml-Beutel mit Ropivacainhydrochlorid 0,2 % plus 0,5 µg/ml Sufentanil leer ist, wird der Ersatz ohne Sufentanil mit reinem Ropivacainhydrochlorid 0,2 % durchgeführt. In der Zwischenzeit kann die begleitende Schmerzmedikation, bestehend aus 1 g Metamizol bzw. 1 g Paracetamol viermal täglich, auf 10 mg Oxycodon mit verlängerter Wirkstofffreisetzung alle zwölf Stunden und eine Bedarfsmedikation von 10 mg Oxygesicum mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, falls erforderlich, bei einem anhaltenden Schmerzwert > 4 nach der numerischen Bewertungsskala (NRS) erweitert werden. Die laufende Rate und Dosierung wird täglich vom Schmerzdienst überprüft und an die individuellen Bedürfnisse der oder des Betroffenen angepasst (einschließlich der Erhöhung der Basalrate auf max. 8 ml/h, Reduzierung/Abbruch der Basalrate der kontinuierlichen Epiduralinfusion und Entfernung des Katheters).

---

#### Kontakt :

Studienleiterin: Dr. med. Johanna Kirchberg  
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

---

# Zielgerichtete Medikamente gegen bösartige Tumore

Wenn krebskranke Kinder einen Rückfall erleiden, gibt es kaum Chancen auf Heilung. Individuelle Therapien können helfen – ein neuer Fonds soll die Finanzierung schnell ermöglichen. Ein Gespräch mit Kinderonkologe Prof. Ralf Knöfler.

## Was ist das Besondere an der Kinderonkologie?

Verglichen mit erwachsenen Krebspatientinnen und -patienten haben krebskranke Kinder eine besonders gute Chance auf Heilung. Mit intensiven Chemo- und Strahlentherapien lassen sich inzwischen Heilungsraten von etwa 80 Prozent erzielen – ein beeindruckendes Ergebnis aus der Forschung der letzten vier Jahrzehnte. In der Kinderonkologie geht man davon aus, dass weitere Fortschritte mit klassischen Therapiekonzepten kaum zu erwarten sind. Die Problematik wird besonders für die Kinder relevant, bei denen Tumorrückfälle nach einer intensiven Primärtherapie auftreten. Das betrifft in Deutschland etwa 500 krebskranke Kinder im Jahr.

## Was bedeutet das?

Bei einem Rückfall versagt die ursprünglich wirksame Therapie. Die Biologie und Genetik der Tumoren hat sich nach einer vorangegangenen Chemo- und Strahlentherapie soweit verändert, dass die malignen Gewebe auf die zuvor beste Behandlung nun bei 90 Prozent der Kranken nicht mehr ansprechen. Bislang gibt es nur für wenige Ausnahmen, zum Beispiel bei akuter Leukämie, eine neue Chance auf eine dauerhafte Heilung. Bei den meisten anderen Krebsarten hat im Falle eines Rückfalls nur etwa eins von zehn Kindern eine Chance auf eine dauerhafte Heilung.



© Uniklinikum Dresden/Thomas Albrecht

## Gibt es dennoch Möglichkeiten, den jungen Patientinnen und Patienten zu helfen?

Die genaue Analyse der veränderten Erbinformation des Tumors zum Zeitpunkt des Rückfalls soll die Basis für den zukünftigen Einsatz von zielgerichteten Medikamenten schaffen – speziell gegen den Tumor des erkrankten Menschen. Diese Medikamente richten sich im Gegensatz zur systemischen Chemotherapie nicht gegen alle sich schnell teilenden Zellen, sondern präzise gegen individuelle, krebstypische Zellveränderungen. Damit könnten die Heilungsraten bei Kindern – gegebenenfalls in Kombination mit anderen Therapiekonzepten – insgesamt weiter verbessert werden. Besonders aber bei Tumorrezidiven könnte das Konzept eine potenziell wirksame Behandlungsoption bieten.

## Wie finden Ärztinnen und Ärzte die richtige Therapie für den individuellen Patientenfall?

Um diese Frage zu beantworten, wurde unter dem Dach der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) das INFORM-Register mit dem Ziel: „Individualisierte Therapie für Rückfälle von bösartigen Tumoren bei Kindern“ etabliert, an dem deutschlandweit über 50 Rekrutierungszentren beteiligt sind, darunter auch die Kinderonkologie am Universitätsklinikum Dresden. Das Register bietet eine solide Datengrundlage für die Entwicklung wissenschaftlicher Studien. So wird beispielsweise die Häufigkeit von Mutationen untersucht, für die passende, „intelligente“ Medikamente zur Verfügung stehen. In zukünftigen klinischen Studien wird dann geprüft, ob die individualisierte Therapie tatsächlich bessere Heilungserfolge erzielt als die Standard-Chemotherapie.





# Stiftung Hochschulmedizin Dresden

## Welche Probleme gibt es bei der Umsetzung von individuellen Therapievorhaben?

Viele dieser Medikamente sind bei Erwachsenen bereits zugelassen. Bei Kindern liegen meist nur sehr wenige Erfahrungen damit vor, eine offizielle Zulassung zum Einsatz der neuen Substanzen im Kindesalter fehlt und die Krankenkassen lehnen die Kostenübernahme in der Regel ab. In der für das Kind und dessen Familie verzweifelten Situation eines Tumorrückfalls oder eines therapierefraktären Tumors bieten aber eben die bei Erwachsenen zugelassenen Therapeutika – natürlich in auf die Kinder adaptierten Dosierungen – die einzige Chance auf erneutes Tumorsprechen. Wenn gegen den Einsatz nur noch die hohen Kosten der Medikamente stehen, muss eine Lösung gefunden werden. Die Eltern können die Finanzierung meist nicht übernehmen.

## Wie genau kann die Stiftung Hochschulmedizin Dresden hier helfen?

Wir wollen einen Fonds initiieren, der den krebskranken Kindern immer dann zur Verfügung steht, wenn entstehende Kosten nicht von den Krankenkassen übernommen werden. Das betrifft derzeit besonders den Einsatz von Therapien bei in der Kinderonkologie Dresden betreuten Kindern und Jugendlichen mit Rückfall einer Tumorerkrankung oder einem Tumor ohne Heilungschance.

Mit Ihren Spenden könnte die Behandlung teilweise oder komplett über die Stiftung Hochschulmedizin finanziert werden und darüber hinaus würden Sie die Möglichkeit schaffen, im konkreten Fall rasch mit der Therapie beginnen zu können. ■

## FÜR DAS LEBEN.

## FÜR DIE SPITZENMEDIZIN

Die Stiftung Hochschulmedizin Dresden unterstützt seit über zehn Jahren Projekte in der Patientenversorgung, Lehre und Forschung, die fern der Regelfinanzierung umgesetzt werden sollen.

Seit 2012 hat die Stiftung insgesamt 5.200 Spenden und Zustiftungen im Gesamtwert von knapp sechs Millionen Euro erhalten. Hinzu kommen Großgeräte, Zustiftungen und Baukostenübernahmen. Die Einzelsummen variieren von fünf Euro bis zu sechsstelligen Beträgen. Damit konnten schon 198 Projekte in der Krankenversorgung sowie 137 Projekte der Forschung und Lehre gefördert werden.

### Kontaktdaten der Stiftung:

#### Dr. Andreas Sperl

Vorsitzender des Stiftungsvorstands  
sperl@stiftung-hochschulmedizin.de

#### Prof. Dr. med. Lena Seifert

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

#### Prof. Dr. med. Andreas Deußen

Vorstandsmitglied  
deussen@stiftung-hochschulmedizin.de

#### Frank Ohi

Vorstandsmitglied  
ohi@stiftung-hochschulmedizin.de

#### Hansjörg König

Geschäftsführer  
koenig@stiftung-hochschulmedizin.de

#### Evelyn Ziehm

Referentin  
ziehm@stiftung-hochschulmedizin.de

#### Sarah Richter

Stiftungsassistentin  
richter@stiftung-hochschulmedizin.de

#### www.stiftung-hochschulmedizin.de

info@stiftung-hochschulmedizin.de

Telefon: 0351 458-3715 und -2757

Fax: 0351 458-4318

### Spenden und Zustiftungen:

#### Bankverbindung:

Stiftung Hochschulmedizin Dresden

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



Fragen zu Krebs?  
Wir sind für Sie da.



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



[krebsinformationsdienst@dkfz.de](mailto:krebsinformationsdienst@dkfz.de)



[www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)

# Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)



NATIONALES CENTRUM FÜR  
TUMORERKRANKUNGEN DRESDEN  
UNIVERSITÄTS KREBSCENTRUM UCC

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


**Meilensteine:**

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

**Interdisziplinäre Kernambulanz:** Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Haus 31c, Erdgeschoss  
Montag bis Donnerstag, 08.00–16.30 Uhr · Freitag, 08.00–15.00 Uhr












**Anmeldung:** **0351 458-4500**

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

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

**Kontakt:** Fetscherstraße 74 . 01307 Dresden  
[patientenanfrage.nct-ucc@ukdd.de](mailto:patientenanfrage.nct-ucc@ukdd.de) | [www.nct-dresden.de](http://www.nct-dresden.de)

Organkrebszentren:

 Viszeral-onkologisches Zentrum	 Neuro-onkologisches Zentrum	 Regionales Brustzentrum	 Gynäkologisches Krebszentrum	 Kopf-Hals-Tumorzentrum
 Hauttumorzentrum	 Kinder-onkologisches Zentrum	 Sarkomzentrum	 Uroonkologisches Zentrum	 Zentrum für Hämatologische Neoplasien
 Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs				

Träger des NCT/UCC Dresden:

 DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT KREBSINFORMATIONSDIENST	 UNIVERSITÄTSKLINIKUM Carl Gustav Carus DIE DRESDNER. 
	

Strukturförderung:



# Veranstaltungskalender

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
MK1	13.01.2024 09:00 – 13:00 Uhr	<b>ASH-Nachlese</b>	<b>Ort:</b> Zentrum für Regenerative Therapien CRTD, Dresden <a href="http://www.ash-nachlese.de">www.ash-nachlese.de</a> <a href="http://www.medizinkongresse-dresden.de">www.medizinkongresse-dresden.de</a>
VTG	17.01.2024 18:00 – 20:30 Uhr	<b>56. Klinischer Abend Magenkarzinom</b>	<b>Ort:</b> UKD, Haus 19, Hörsaal <b>Kontakt:</b> Sandra Körner <a href="mailto:sandra.koerner@ukdd.de">sandra.koerner@ukdd.de</a> Telefon: 0351 458-4801
VTG	18.01.2024 13:00 – 18:00 Uhr und 19.01.2024 08:30 – 14:30 Uhr	<b>Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs Leberchirurgie</b>	<b>Kontakt:</b> Sandra Körner <a href="mailto:sandra.koerner@ukdd.de">sandra.koerner@ukdd.de</a> Telefon: 0351 458-4801
	24.01.2024 17:30 – 20:30 Uhr	<b>Ärztliche Fortbildung mit der Kassen- ärztlichen Vereinigung Sachsen</b>	<b>Ort:</b> Casino der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen (KVS) Schützenhöhe 12, 01099 Dresden <a href="http://www.tumorzentrum-dresden.de">www.tumorzentrum-dresden.de</a>
NCT/UCC	04.03.2024 15:30 – 17:00 Uhr	<b>Offenes Patienten-Café</b>	<b>Ort:</b> NCT-Neubau, EG, Bistro <b>Kontakt:</b> <a href="mailto:events@nct-dresden.de">events@nct-dresden.de</a> Telefon: 0351 458-5572
NCT/UCC	06.03.2024 17:30 – 20:00 Uhr	<b>Krebs im Focus – Fortbildung</b>	<b>Ort:</b> UKD, MTZ, Haus 91, Hörsaal und online <b>Kontakt:</b> <a href="mailto:krebsimfocus@ukdd.de">krebsimfocus@ukdd.de</a> Telefon: 0351 458-4408
VTG	07.03.2024 13:00 – 18:00 Uhr und 08.03.2024 08:30 – 14:30 Uhr	<b>Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – Exzellenzkurs Pankreaschirurgie</b>	<b>Kontakt:</b> Sandra Körner <a href="mailto:sandra.koerner@ukdd.de">sandra.koerner@ukdd.de</a> Telefon: 0351 458-4801
VTG	13.03.24 18:00 – 20:30 Uhr	<b>57. Klinischer Abend Management von Leistenkomplikationen</b>	<b>Ort:</b> UKD, Haus 19, Hörsaal <b>Kontakt:</b> Sandra Körner <a href="mailto:sandra.koerner@ukdd.de">sandra.koerner@ukdd.de</a> Telefon: 0351 458-4801
	15.03.2024 18:30 – 21:00 Uhr	<b>Benefizkonzert des Sonnenstrahl e.V. zugunsten krebskranker Kinder</b>	<b>Ort:</b> Kreuzkirche Dresden <a href="http://www.sonnenstrahl-ev.org">www.sonnenstrahl-ev.org</a>
	06.04.24	<b>Patiententag des Tumorzentrums Dresden e.V.</b>	<a href="http://www.tumorzentrum-dresden.de">www.tumorzentrum-dresden.de</a>
VTG	11.04.2024 13:00 – 18:00 Uhr und 12.04.2024 08:30 – 14:30 Uhr	<b>Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs Magenchirurgie</b>	<b>Kontakt:</b> Sandra Körner <a href="mailto:sandra.koerner@ukdd.de">sandra.koerner@ukdd.de</a> Telefon: 0351 458-4801
VTG	17.04.2024 18:00 – 20:30 Uhr	<b>58. Klinischer Abend Chirurgie des Lokalrezidives</b>	<b>Ort:</b> UKD, Haus 19, Hörsaal <b>Kontakt:</b> Sandra Körner <a href="mailto:sandra.koerner@ukdd.de">sandra.koerner@ukdd.de</a> Telefon: 0351 458-4801
NCT/UCC	25.05.2024 09:00 – 14:00 Uhr	<b>NCT/UCC-Patiententag</b>	<b>Ort:</b> UKD, MTZ, H91 <b>Kontakt:</b> <a href="mailto:events@nct-dresden.de">events@nct-dresden.de</a> Telefon: 0351 458-4408

# Sie wollen mit dem Rauchen aufhören?

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

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

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

**Gemeinsam fällt der Rauchstopp leichter!**



Termine und Anmeldungen bitte unter **Rauchfreizentrum@ukdd.de**  
Telefon +49 351 458-3746  
[www.carus-management.de/rauchfrei/](http://www.carus-management.de/rauchfrei/)

**Carl Gustav Carus  
Management GmbH**



**Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus**  
DIE DRESDNER.



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

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
NCT/UCC	03.06.2024 15:30 – 17:00 Uhr	<b>Offenes Patienten-Café</b>	<b>Ort:</b> NCT-Neubau, EG, Bistro <b>Kontakt:</b> events@nct-dresden.de Telefon: 0351 458-5572
VTG	06.06.2024 13:00 – 18:00 Uhr und 07.06.2024 08:30 – 14:30 Uhr	<b>Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – Rectal Cancer Masterclass (TME) mit Prof. Heald</b>	<b>Kontakt:</b> Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
DER	08.06.2024	<b>65. Dresdner Dermatologisches Gespräch</b>	<b>Ort:</b> UKD, MTZ, H91 <b>Kontakt:</b> andrea.schumacher@ukdd.de Telefon: 0351 458-2497
	12.06.2024 16:55 – 20:20 Uhr	<b>ASCO-Nachlese</b>	<b>Ort:</b> Zentrum für Regenerative Therapien CRTD, Dresden <a href="http://www.asco-nachlese.de">www.asco-nachlese.de</a> <a href="http://www.medizinkongresse-dresden.de">www.medizinkongresse-dresden.de</a>
DER	12.06.2024 17:00 - 21:00 Uhr	<b>Best of Chicago 2024</b>	<b>Kontakt:</b> Andrea Schumacher andrea.schumacher@ukdd.de Telefon: 0351 458-2497
	14.06.2024	<b>Lange Nacht der Wissenschaften</b>	<a href="http://www.wissenschaftsnacht-dresden.de">www.wissenschaftsnacht-dresden.de</a>
STR	wöchentlich freitags 14:00 Uhr	<b>Wöchentliches Fortbildungsprogramm der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie</b>	<b>Telefon:</b> 0351 458-2911, anmeldung-str@uniklinikum-dresden.de

Updates zu einzelnen Veranstaltungen finden Sie unter [www.nct-dresden.de/veranstaltungen](http://www.nct-dresden.de/veranstaltungen)

# Impressum

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

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

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

**Ausgabe:** Dezember 2023

**Gestaltung:** Ketchum GmbH, Dresden

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

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



[www.infonetz-krebs.de](http://www.infonetz-krebs.de)

---

# INFONETZ KREBS

---

WISSEN SCHAFFT MUT

Ihre persönliche  
Beratung

Mo bis Fr 8 – 17 Uhr



0800  
80708877

kostenfrei



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

**DKG**   
KREBSGESELLSCHAFT

# Der Traumjob in der Anästhesie

Paul Morgenstern kümmert sich am Uniklinikum Dresden um Patientinnen und Patienten, die operiert werden und dafür eine Narkose bekommen.



„DAS BESTE AN MEINEM JOB:  
DIE ERLEICHTERTE DANKBARKEIT  
IM AUFWACHRAUM“

## Gesundheits- und Krankenpfleger\*in in der Anästhesie

Möchten Sie Paul Morgenstern und seine Kolleginnen und Kollegen bei deren Arbeit in den OP-Bereichen des Uniklinikums Dresden unterstützen und Teil des professionellen Teams werden? Dann bewerben Sie sich direkt auf eine ausgeschriebene Stelle unter

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

**Sie arbeiten als Gesundheits- und Krankenpfleger in der Anästhesie. Warum haben Sie sich für den Beruf im OP-Bereich entschieden?**

Die Anästhesie und Notfallmedizin haben mich schon immer interessiert. Nach meiner Ausbildung habe ich gleich im OP-Bereich gearbeitet, allerdings erst als OP-Pfleger. Von dort bin ich dann nach kurzer Zeit in die Anästhesiepflege gewechselt. Die Arbeit ist vielseitig und vor allem interdisziplinär, die Zusammenarbeit zwischen der Pflege und den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen ist sehr eng.

**Welche Aspekte fanden Sie bei Ihrer Ausbildung am interessantesten?**

Ich habe meine Ausbildung im September 2018 an der Carus Akademie begonnen. Dabei habe ich sehr viele Fachbereiche kennengelernt und durfte auch bei einer OP zuschauen. In der Schule hat mich vor allem die Krankheitslehre und Anatomie des Körpers sehr interessiert, wie der Mensch so „tickt“, ist sehr beeindruckend.

**Welche Aufgaben haben Sie als Pfleger in der Anästhesie?**

Meine Hauptaufgabe als Anästhesiepfleger ist die Versorgung der Patientinnen und Patienten während der Narkose. Dazu gehören die Patientenberatung vor der Operation, die Kreislaufüberwachung während der OP sowie die Beatmung und Medikamentenapplikation. Außerhalb des OP-Bereichs bin ich auch in der Notaufnahme und im Schockraum im Einsatz, zudem betreue ich die Narkosen im MRT und CT.

**Was gefällt Ihnen an Ihrem Job am besten?**

Am besten gefällt mir die Vielseitigkeit meines Berufes. Außerdem kann ich mich in diesem Bereich sehr viel selbst mit einbringen, medizinisch unterstützen und assistieren. Das schönste Gefühl ist es, wenn man im Aufwachraum arbeitet und sich die erleichterten Patientinnen und Patienten nach ihrem Eingriff bedanken.

**Ausbildung zur Anästhesietechnischen Assistenz (ATA)**

Das Berufsbild der ATA ist ein junger medizinischer Assistenzberuf mit steigender Nachfrage auf dem Arbeitsmarkt. Anästhesietechnische Assistentinnen und Assistenten werden für die speziellen und vielfältigen Aufgaben des gesamten Prozesses einer Narkose im OP in der Ambulanz sowie in der Endoskopie ausgebildet. Nach der dreijährigen Ausbildung verfügen sie über Kenntnisse, Fähigkeiten und Fertigkeiten, die für die Betreuung der Patientinnen und Patienten vor, während und nach der Narkose sowie im Aufwachraum erforderlich sind.

Nächster Ausbildungsstart im September 2024!

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

**Werden Sie Teil unseres Erfolgs!**

Universitätsklinikum  
Carl Gustav Carus  
DIE DRESDNER.

