

KREBS IM FOCUS

Die Wissenschaftszeitschrift des NCT/UCC Dresden

Ausgabe 14 | Dezember 2021



Neues zu Thrombosen bei Krebserkrankungen

- 10 | Aufbau eines Versorgungsnetzwerks Hautkrebs in Ostsachsen
- 13 | Verbesserung der Ergebnisse bei Roboter-assistierten Ösophagusresektionen
- 26 | Molekulare Krebstherapie in der Klinik: Das NCT/DKTK MASTER-Programm
- 38 | Neoantigene für Impfungen gegen Gliome
- 49 | NCT/UCC – Forschung kompakt





PARACELSUS
KLINIKEN

**Klinik Am Schillergarten
Bad Elster**



Gemeinsam neue Wege beschreiten – Spezialisierte Onkologische Rehabilitation

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

Behandlungsschwerpunkte

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

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

Unser Behandlungskonzept

Individuell abgestimmte, komplexe therapeutische Maßnahmen streben die Balance von Körper, Geist und Seele an. Leitmotiv der Rehabilitation ist es, während und nach einer Tumor-, Lymphom- bzw. Leukämieerkrankung die Folgen der Krankheit zu überwinden und zugleich bestmögliche Lebensqualität zu erreichen.

Therapieangebote sind zum Beispiel:

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

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

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

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

Paracelsus Klinik am Schillergarten Bad Elster GmbH

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

Rezeption T 037437 700 • F 037437 703-999

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

Inhalt

- 2 | Editorial
HD. Saeger
- 6 | Was gibt es Neues zum Management von Tumorthrombosen bei Krebspatientinnen und -patienten? (Teil 1)
C. Köhler, J. Beyer-Westendorf
- 10 | Patientenorientierte, leitliniengerechte und wohnortnahe Versorgung für Hautkrebspatientinnen und -patienten, Aufbau eines Versorgungsnetzwerkes in Ostsachsen
C. Strasser, L. Reinhardt, J. Mathiebe, J. Schmitt, O. Schoffer, F. Meier
- 13 | Roboter-Assistenz bei Ösophagusresektionen – Verbesserung von Morbidität und Mortalität
F. Merboth, J. Hasanovic, M. Distler, J. Weitz
- 16 | Knochengesundheit bei Krebserkrankungen
T. D. Rachner, R. M. Riffel, L. C. Hofbauer
- 18 | Medikamentöse Therapieoptionen beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC)
C. Thomas
- 23 | Schwangerschaft nach allogener Stammzelltransplantation
A. Neu, K. Sockel, M. Goeckenjan, J. Schetelig
- 26 | Ganzgenom- und Transkriptomsequenzierung zur Stratifizierung molekularer Krebstherapie in der Klinik: Das NCT/DKTK MASTER-Program
C. Heining, D. Richter, H. Glimm
- 29 | Neue Forschungsansätze für Patientinnen mit Eierstockkrebs – Was uns das Blut über den Tumor verrät und wie wir künftig Patientinnen mit einer Platinresistenz behandeln könnten
P. Wimberger, J. D. Kuhlmann
- 32 | Open Data in der präklinischen Protonentherapie-forschung, Veröffentlichung eines umfassenden Bildungsdatensatzes aus der präklinischen Protonenforschung ermöglicht Innovationen in verschiedenen Forschungsbereichen
T. Suckert, J. Müller
- 34 | Kopf-Hals-Tumorzentrum für spezialisierte interdisziplinäre Versorgung
T. Zahnert, G. Lauer
- 36 | Der onkologische Notfall: Interventionelle Versorgung von Blutungen bei onkologischen Patientinnen und Patienten
C. Radosa, R.-T. Hoffmann
- 38 | Neoantigene als molekulare Zielstruktur für Impfungen gegen Gliome am Beispiel der Isocitrat-Dehydrogenase
M. Platten, I. Göhring, L. Bunse, W. Wick
- 41 | Abskopaler Effekt: Was ist das eigentlich? Anti-Tumor-Wirkung fernab vom Ziel
K. Kranzhöfer, A. Penzkofer, S. Weg-Remers
- 44 | Benefizkonzert „Takte gegen Krebs“ am 7. Mai 2022
A. Kraft
- 46 | Künstliche Intelligenz – Ausstellung im Deutschen Hygiene-Museum
A. Kraft
- 48 | Stiftung Hochschulmedizin Dresden
- 49 | NCT/UCC – Forschung kompakt
F. Buchholz
- 52 | Der andere Focus: Nebenwirkungen der Krebstherapie mit bewusstem Kochen, Backen und Essen begegnen
H. Ostermeyer
- 57 | Vorgestellt
Dr. Mohamed Elgendy, Prof. Dr. med. Johannes Schetelig
- 61 | Offene klinische Studien
- 67 | Auf einen Blick
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)
- 68 | Veranstaltungskalender
- 70 | Impressum



Fragen zu Krebs?
Wir sind für Sie da.



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



krebsinformationsdienst@dkfz.de



www.krebsinformationsdienst.de

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege,

mit der vorliegenden 14. Ausgabe von Krebs im Focus können wir Ihnen von weiteren Fortschritten in der Forschung, Prävention, Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen berichten. Neben eigenen Ergebnissen aus Grundlagenforschung und Klinik werden Sie auch Analysen klinischer Studien finden, wie für Tumorthrombosen und die medikamentöse Therapie beim metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom.

Die Arbeiten aus dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen in Dresden lassen wiederum das Prinzip der Translation als eine seiner wesentlichen Zielstellungen erkennen. Das gilt sowohl für die Osteoprotektion bei Krebserkrankungen als auch die Identifizierung neuer Biomarker für Knochenmetastasen. Ein Verbundprojekt zu Open Data in der präklinischen Protonentherapieforchung, Erfahrungen mit der Stratifizierung molekularer Krebstherapie, Untersuchungen zur Platinresistenz bei der Chemotherapie des Ovarialkarzinoms und die Schwangerschaft nach allogener Stammzelltransplantation sind weitere Themen der translationalen Forschung, die bereits klinisch eingesetzt werden oder absehbare Wege zur Überführung der Ergebnisse in die Krankenversorgung erkennen lassen.

Erneut haben wir auch einen Artikel aus der Forschung am NCT-Standort Heidelberg für unser Journal gewinnen können. Hier deutet sich an, dass neben dem durch den Nobelpreisträger Harald zur Hausen erforschten Weg, durch Impfung vor Entstehung eines Gebärmutterhalskrebses zu schützen, auch Neoantigene als molekulare Zielstruktur für Impfungen gegen Gliome erfolgversprechend sind.

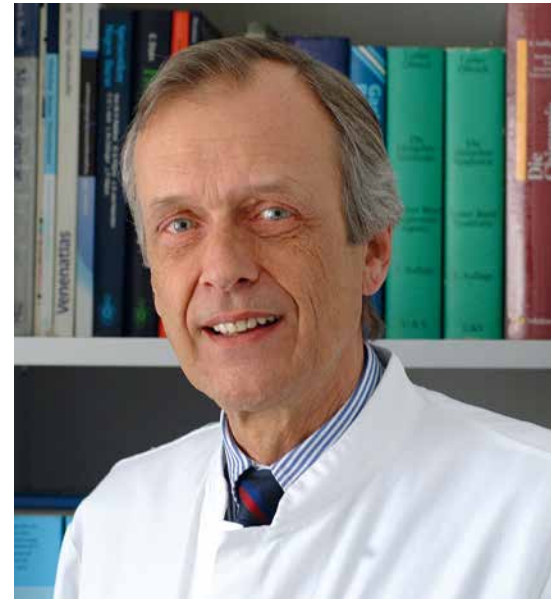
Der Aufbau eines Versorgungsnetzwerks für den Hautkrebs in Ostsachsen unter der Leitung des Hauttumorzentrums des NCT/UCC Dresden wird zur Verbesserung der Früherkennung, besonders des malignen Melanoms, und damit zur Prognoseverbesserung der Erkrankung führen.

Durch die Technik der Roboter-assistierten, minimalinvasiven Ösophagusresektion ist es in der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Dresdner Universitätsklinikums gelungen, postoperative Komplikationen und Mortalität bei dem äußerst komplexen Zweihöhleneingriff deutlich zu senken.

Die Frage: Was ist ein abskopaler Effekt? ist ebenso spannend, wie die neue Rubrik Onkologische Notfälle, die auch zukünftig Beispiele aus der Klinik vorstellen wird. Der andere Focus, diesmal ein Backprojekt, und Aktuelles aus dem NCT/UCC werden ebenfalls zur Lektüre empfohlen.

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

Ihre Redaktion von Krebs im Focus. ■



H.D. Saeger

Prof. Dr. med. Hans-Detlev Saeger
Chefredakteur

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

Was gibt es Neues zum Management von Tumorthrombosen bei Krebspatientinnen und -patienten? (Teil 1)

Christina Köhler, Jan Beyer-Westendorf

Medizinische Klinik und Poliklinik I, AG „Klinische Thromboseforschung“, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Seit mehr als 150 Jahren ist ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Krebserkrankung und dem Auftreten von arteriellen und venösen Gefäßverschlüssen bekannt. Vermutlich der wichtigste Erstbeschreiber war der Pariser Internist Armand Trousseau (1801–1867), welcher zunächst bei seinen Patientinnen und Patienten diesen Zusammenhang beobachtete und nach Auftreten einer Thrombose bei sich selbst eine bis dahin unentdeckte Tumorerkrankung voraus sagte. Er verstarb letztlich mit 66 Jahren an einem fortgeschrittenen Magenkarzinom. Über Jahrzehnte wurde das Krankheitsbild der tumor-assoziierten venösen Thromboembolie (Tumor-VTE) folglich als Trousseau-Syndrom bezeichnet.

Betroffen sind je nach Entität zehn bis 20 % aller Tumorpatientinnen und -patienten, wobei es bei jeder und jedem Betroffenen zu einem Zusammenwirken mehrerer Faktoren kommt (Abb. 1). Neben Infektionen stellen Thromboembolien die wichtigste nicht-krebsbedingte Todesursache bei Tumorerkrankten dar.

Auch heute stellen Thromboembolien eine tägliche Herausforderung im Management von Malignompatientinnen und -patienten dar. Inzwischen existiert eine nicht zu überblickende Daten- und Literaturlage, welche sich permanent ändert und erweitert. Daher ist es sinnvoll, regelmäßig die wesentlichsten Neuerungen auf diesem Gebiet zusammenzufassen und für die klinisch Anwendenden aufzuarbeiten. Im Folgenden sollen hier zwei von vier wesentliche Entwicklungen auf dem Gebiet der Tumor-VTE besprochen werden:

- Aktuelle Studien und Empfehlungen zur VTE-Primärprophylaxe während der Tumortherapie
- Aktuelle Studien zum VTE-Risiko von Checkpoint-Inhibitoren

In einem nachfolgenden zweiten Teil soll in der kommenden Ausgabe der „Krebs im Focus“ auf folgende Themen eingegangen werden:

- Aktuelle Studien zur Therapie der Tumor-VTE
- Management von Katheter- und Portsystemen bei lokalen Thrombosierungen

Aktuelle Studien und Empfehlungen zur VTE-Primärprophylaxe während der Tumortherapie

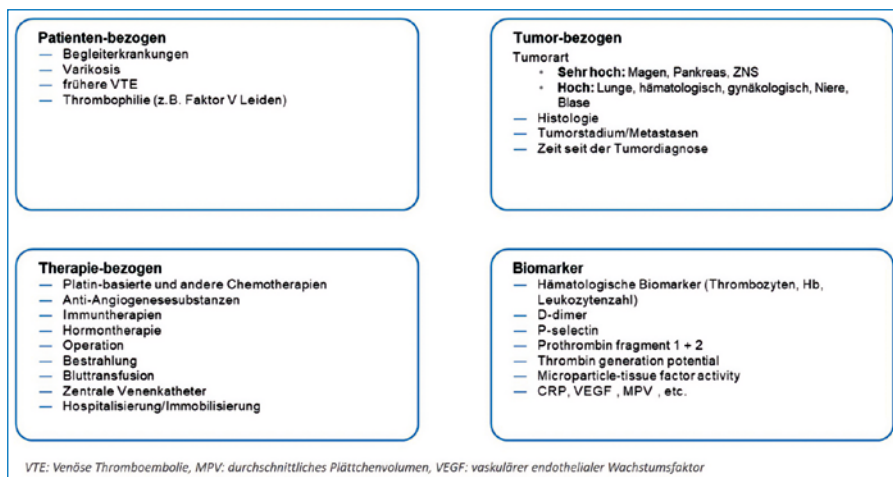
Eine moderne, evidenzbasierte und individuell zugeschnittene Therapie erfordert neben der eigentlichen Tumortherapie ein hohes Maß an Aufmerksamkeit hinsichtlich vielfältiger Komorbiditäten. Insbesondere die venösen Thromboembolien spielen bei bis zu jeder bzw. jedem Fünften in diesem Patientenkollektiv eine relevante Rolle: z.B. bei Ports, Extremitäten und Lungenembolien. Sie sind insofern sowohl als prognostisches Kriterium als auch hinsichtlich der Lebensqualität wesentlich. Aufgrund verbesserter VTE-Diagnostik und verlängertem Überleben von Tumorerkrankten werden tendenziell eher ansteigende VTE-Inzidenzen zu beobachten sein.

Daraus ergibt sich die Frage, ob, bei wem und womit eine medikamentöse VTE-Primärprophylaxe durchzuführen ist.

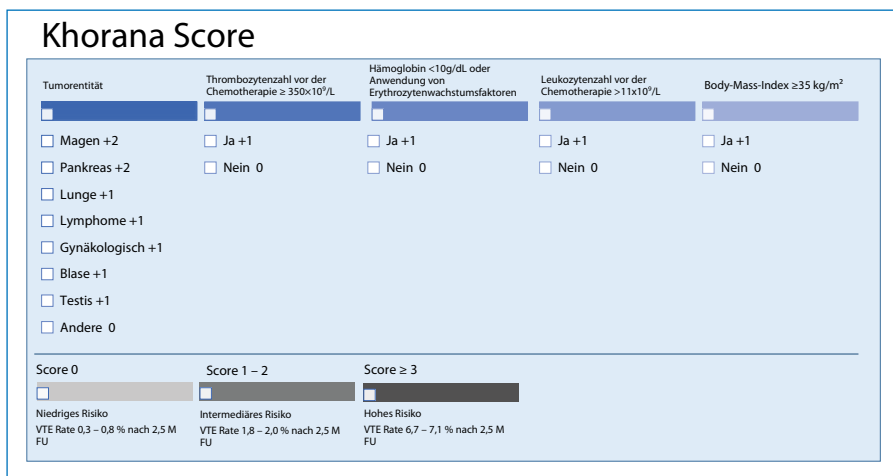
Eine prophylaktische subkutane Antikoagulation mit (niedermolekularen) Heparinen (NMH) ist nach einer Vielzahl von Studien auf diesem Gebiet heute nicht generell zu empfehlen. Ein solches Gießkannen-Prinzip verursacht nicht nur hohe Kosten und Blutungen. Es verhindert kaum schwere und tödliche Thromboembolien und erfordert eine hohe, kostenaufwändige number-needed-to-treat und damit unzählige, die Patientinnen und Patienten belastende, Injektionen.

Moderne Tools zur Risikoabschätzung können jedoch Erkrankte identifizieren, welche besonders durch Thromboembolien gefährdet sind. Hierzu hat sich beispielsweise der Khorana Score (Abb. 2) zur Risikostratifizierung ambulanter Patientinnen und Patienten unter laufender Chemotherapie etabliert. Ab einem Score von 1–2 spricht man von einem erhöhten, intermediären Risiko mit einer relevanten VTE-Rate von 1,8–2,0 % im medianen Follow-Up von zweieinhalb Monaten. Ein Score von 3 gilt als Hochrisiko mit einer zu erwartenden VTE-Rate von 6,7–7,1 %. Ein besonders hohes oder hohes VTE-Risiko wird für Magen-, Pankreas-, Lungen-, Hirn-, Ovarial-, Nieren- und ossäre Karzinome sowie Lymphome und Myelome angenommen.

Somit besteht grundsätzlich erst einmal eine Möglichkeit, eine individualisierte VTE-Risikoabwägung vorzunehmen, um mit der Patientin bzw. dem Patienten Nutzen und Belastung einer VTE-Prophylaxe genauer abwägen zu können. Als Hochrisiko gilt in der Literatur und den aktuellen Leitlinien ein Khorana-Score ≥ 2 Punkten. Dabei sollte aber



[Abb. 1] multifaktorielle Genese der Tumor-VTE (1–3)



[Abb. 2] Khorana-Score modifiziert nach Khorana et al 2008 (4)

VTE-Prophylaxe bei Krebspatienten	Studiendesign	N	Einschluss-Kriterium	Intervention	Kontrollgruppe	Therapie-Dauer	Primärer Endpunkt
Khorana et al 2019, CASSINI	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblindete Überlegenheitsstudie	841 random. (1.080 eingeschlossen)	Ambulante Tumorkriten mit hohem VTE-Risiko (Khorana Score ≥ 2) und neuer CTx	Rivaroxaban 10 mg einmal täglich für	Placebo	Bis zu 6 Monate FU, Screening alle 8 Wochen	Composite Endpunkt aus proximaler TVT, LE, distaler TVT sowie fataler VTE. Während Therapie: Rivaroxaban: 2,6 % Placebo 6,4 % Während 6 M FU: Rivaroxaban 6,0 % Placebo 8,8 % Majorblutung: Rivaroxaban 2,0 % Placebo 1,0 %
Carrier et al 2019, AVERT	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblindete Überlegenheitsstudie	574 random. (536 intention-to-treat Analyse)	Ambulante Tumorkriten mit hohem VTE-Risiko (Khorana Score ≥ 2) und neuer CTx	Apixaban 2,5 mg zweimal täglich	Placebo	Bis zu 6 Monate	Objektive dokumentierte VTE innerhalb des 180 Tages-Follow-Up: Apixaban 4,2 % Placebo 10,2 % Majorblutung: Apixaban 3,5 % Placebo 1,8 %

[Abb. 3] VTE-Prophylaxe bei Krebspatientinnen und -patienten; adaptiert nach Farge et al und Muster et al [7,12]

berücksichtigt werden, dass auch der Khorana-Score wesentliche Lücken aufweist: So stellen eine stattgehabte VTE in der Eigenanamnese oder die Therapie bspw. mit Checkpoint-Inhibitoren relevante Risikofaktoren dar [5], welche in diesem Score (noch) keine Berücksichtigung finden. Gleichzeitig hat eine Meta-Analyse aufgezeigt, dass der prädiktive Wert eines hohen Khorana-Scores für Lungenkrebspatientinnen und -patienten (6 % bei niedrigen oder mittlerem Score; 6,6 % bei hohem Score) sehr viel schlechter ist als für andere Tumormanifestationen (4,3 vs. 12,5 %) [6]. Die gleiche Meta-Analyse zeigte aber auch, dass eine NMH-Prophylaxe bei hohem Khorana-Score das VTE-Risiko um etwa 60–70 % senken kann. Es ist daher davon auszugehen, dass die Entwicklung eines VTE-Vorhersage-Tools in den kommenden Jahren fortgeführt wird.

Wurde bei einer Patientin oder einem Patienten ein hohes Risiko identifiziert und es ist beispielsweise eine ambulante Chemotherapie geplant, kann also mit diesem Score die Sinnhaftigkeit einer VTE-Primärprophylaxe evaluiert werden. Bei stationär behandelten Tumorerkrankten (konservativ, operativ) ist zumindest für die Dauer der Hospitalisierung und ggf. auch für bis zu 4 Wochen poststationär eine NHM-Prophylaxe ohnehin indiziert. [7–9]

Lehnt eine Patientin oder ein Patient eine parenterale Therapie ab, kann im Einzelfall auch eine orale Alternative geprüft werden. Die direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) sind zur oralen Primärprophylaxe in dieser Indikation jedoch allesamt nicht zugelassen – trotz guter Datenlage. Für Apixaban [10] und

Rivaroxaban [11] wurden prospektive Phase-III-Studien bei Chemotherapie-Patientinnen und -Patienten mit einem Khorana-Score von mindestens zwei Punkten durchgeführt. Diese zeigten zwar eine Verminderung der VTE-Raten, jedoch keinen statistisch signifikanten Nutzen im Gesamtüberleben bei gleichzeitig moderat erhöhtem Blutungsrisiko (Abb. 3), was eine Zulassung dieser Therapiekonzepte verhindert. Das Votum zu deren Anwendung kann bei besonders exponierten Patientinnen und Patienten nur im Rahmen eines Off-Label-Use bei niedrigem Blutungsrisiko als Individualentscheidung erfolgen. Eine routinemäßige Primärprophylaxe mit Apixaban oder Rivaroxaban wird nicht empfohlen.

Aktuelle Studien zum VTE-Risiko von Checkpoint-Inhibitoren

Neben Tumorentität, Erkrankungsstadium und Progress, kann auch die Tumorthherapie selbst thrombogene Auswirkungen haben, wie das bereits länger für das Auftreten von Thromboembolien unter Platin-basierten Chemotherapien bekannt ist. Unter den modernen Tumorthérapien stehen insbesondere die

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) unter Verdacht, mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert zu sein. Diese bilden eine noch relativ neue Medikamentenklasse und zielen auf die Unterbrechung inhibitorischer Beziehungen an Immuncheckpoints wie anti-Programmed Death-1 (anti-PD-1) und dessen Ligand (anti-PD-Ligand 1) und anti-Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (anti-CTLA-4) ab. Ein Großteil der mit ICI behandelten Patientinnen und Patienten entwickelt autoimmune Nebenwirkungen, daher ist ein koordiniertes interdisziplinäres Monitoring der Begleiterscheinungen und ggf. Organmanifestationen wichtig. Die Datengrundlage für VTE unter ICI basiert hauptsächlich auf retrospektiven Kohortenstudien und Fallberichten, denn in den Zulassungsstudien erfolgte trotz des bekannten Zusammenhangs zwischen Immun- und Gerinnungssystem keine systematische Erfassung von thromboembolischen Komplikationen [13]. Eine retrospektive Analyse aus 2021 [14] zeigte an > 90.000 Lungenkrebspatientinnen und -patienten im Rahmen einer neu begonnenen Chemo- und/oder Immuntherapie ein

hohes Risiko eine VTE zu entwickeln mit Raten von 8 bis 10 % im 6-Monats-Follow-Up. Auch eine retrospektive Analyse von Moik et al. aus 2020 [5] zeigte ein hohes kumulatives Risiko für arterielle und venöse Thromboembolien von 2 % bzw. 13 % im 8-Monats-Follow-Up in einem Kollektiv mit hohem VTE-Hintergrundrisiko: mit bereits 12,6 % stattgehabten TVTs bzw. Lungenembolien und 9,2 % arteriellen Gerinnseln (ATE) in der Vorgeschichte. 86 % der Patientinnen und Patienten befanden sich bereits im klinischen Stadium IV ihrer Grunderkrankung. Außer den Indizes VTE und ATE konnte kein unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden, auch Tumorart und Khorana-Score hatten keinen prädiktiven Wert [15]. Daher ist es für unsere Patientinnen und Patienten substanziell und (über-)lebenswichtig, über Symptomatik und Manifestationen der VTE und ATE informiert zu sein, um sie vorab über Risiken, mögliche Symptome und die sofortige Abklärung und Therapieeinleitung einer VTE zu sensibilisieren. Nur so kann der oft beeindruckende Antitumor-Effekt der ICI auch das Überleben verbessern. ■

REFERENZEN

1. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):219-30.
2. Malaponte G, Signorelli SS, Bevelacqua V, Polesel J, Taborelli M, Guarneri C, et al. Increased Levels of NF- κ B-Dependent Markers in Cancer-Associated Deep Venous Thrombosis. *PLoS one.* 2015;10(7):e0132496.
3. Riedl J, Kaider A, Reitter EM, Marosi C, Jäger U, Schwarzingler I, et al. Association of mean platelet volume with risk of venous thromboembolism and mortality in patients with cancer. Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Haemost.* 2014;111(4):670-8.
4. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-7.
5. Moik F, Chan WE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin MB, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood.* 2021;137(12):1669-78.
6. Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, Noble S, et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020;7(10):e746-e55.
7. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The lancet oncology.* 2019;20(10):e566-e81.
8. Wang TF, Zwicker JJ, Ay C, Pabinger I, Falanga A, Antic D, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019;17(10):1772-8.
9. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2020;38(5):496-520.
10. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):711-9.
11. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(8):720-8.
12. Muster V. Tumorassoziierte Thrombose—was ändert sich im Alltag?//Cancer-associated thrombosis—How every day life will be changed. *Zeitschrift für Gefäßmedizin.* 2021;18(2):5-9.
13. Beyer-Westendorf J. Checkpoint inhibitors and thrombosis: what's up? *Blood.* 2021;137(12):1569-70.
14. Madison CJ, Melson RA, Conlin MJ, Gundle KR, Thompson RF, Calverley DC. Thromboembolic risk in patients with lung cancer receiving systemic therapy. *British journal of haematology.* 2021;194(1):179-90.
15. Licht O, Darzi N, Shimony S, Jacobi O, Reinhorn D, Landman Y, et al. Venous thromboembolism incidence and risk assessment in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2021;19(5):1250-8.

KONTAKT

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

Patientenorientierte, leitliniengerechte und wohnortnahe Versorgung für Hautkrebspatientinnen und -patienten

Aufbau eines Versorgungsnetzwerkes in Ostsachsen

Cristin Strasser^{1,2*}, Lydia Reinhardt^{1,2*}, Josephine Mathiebe³, Jochen Schmitt³, Olaf Schoffer³, Friedegund Meier^{1,2}

*Geteilte Erstautorenschaft

¹ Hauttumorzentrum am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden

² Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

³ Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Die weiterhin zunehmende Inzidenz von Hautkrebs, das rasch wachsende Arsenal neuer wirksamer Therapien sowie die Toxizität insbesondere der Immun-Checkpoint-Inhibitoren stellen Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten vor große Herausforderungen. Besonders für Hauttumorzentren mit ländlichem Einzugsgebiet gestaltet sich die Versorgungssituation zunehmend komplex. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie sich regional vorhandene Ressourcen bündeln lassen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit im ländlichen Raum gestärkt werden kann.

Hautkrebs: neue Entwicklungen, Chancen und Herausforderungen

Das Hauttumorzentrum am NCT/UCC betreut Patientinnen und Patienten mit Hautkrebs in Dresden und benachbarten Regionen im Raum Ost-sachsen. In den letzten sieben Jahren konnten wir einen stetigen Anstieg der Behandlungszahlen beobachten. So wurden im Jahr 2020 32 % mehr Primärfälle behandelt als noch 2014. Im gleichen Zeitraum hat sich auch die Anzahl der Überweisungen pro Quartal in das Hauttumorzentrum verdoppelt. Erfreulicherweise haben neue Therapie-

optionen zu einem verbesserten Gesamtüberleben bei Hautkrebs geführt [1, 2, 3]. Insbesondere die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren ist jedoch auch mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert, die ein engmaschiges Nebenwirkungsmanagement erfordern [4]. In der Folge sehen wir an unserem Zentrum häufigere Arztkontakte; die Patientenbesuche pro Überweisungsschein sind deutlich angestiegen. Diese Beobachtungen waren der Anlass, ein Versorgungsnetzwerk für Betroffene mit Hautkrebs in Ostsachsen zu initiieren.



[Abb. 1] Das interdisziplinäre dermatologische Tele-Tumorboard im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) bietet niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten sowie Kolleginnen und Kollegen aus anderen Krankenhäusern die Möglichkeit, Patientinnen und Patienten vorzustellen, um gemeinsam die optimale Diagnostik und Therapie abzuleiten. Copyright: NCT/UCC/Philip Benjamin

Aufbau eines Versorgungsnetzwerkes in Ostsachsen

Im Herbst 2018 führte das Hauttumorzentrum gemeinsam mit dem Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV) unter Leitung von Prof. Jochen Schmitt eine Bedarfsanalyse mit Patientinnen und Patienten, Ärztinnen und Ärzten sowie Krankenkassenvertreterinnen und -vertretern aus der Region durch. Anhand verschiedener Leitfadenfragen wurde diskutiert, ob eine stärkere Vernetzung in der Region sinnvoll ist und wie diese ausgestaltet sein müsste. Im Rahmen von Workshops und Fokusgruppen wurde der Bedarf für eine stärkere Vernetzung benannt, die Teilnehmenden äußerten jedoch Besorgnis hinsichtlich der Einhaltung des Datenschutzes und eines zusätzlichen bürokratischen Aufwandes. Aus den Ergebnissen leitete sich für uns die inhaltliche und strategische Ausrichtung des Netzwerkes ab. Ziel ist es, die Versorgung patientenorientiert, leitliniengerecht und wohnortnah zu gestalten. Dafür möchten wir Informations- und Kommunikationsstrukturen ausbauen und niedrigschwellige Angebote schaffen. Für das Versorgungsnetzwerk haben wir eine Förderung durch die Stiftung Hochschulmedizin erhalten.

Arbeitsschwerpunkte des Netzwerkes

Das Versorgungsnetzwerk deckt derzeit drei Arbeits- bzw. Forschungsschwerpunkte ab: Früherkennung von Hautkrebs, Systemtherapie des fortgeschrittenen Hautkrebses und Nebenwirkungsmanagement unter Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie. Seit der Einführung des Netzwerkes im

Frühjahr 2020 informieren wir in unserem Newsletter über diese Themen und tauschen uns mit ortsansässigen Behandlern in Online-Meetings aus. Die Pandemiesituation führte zu der Erkenntnis, dass sich digitale Besprechungsformate auch sehr gut im Sinne einer patientenorientierten und leitliniengerechten Versorgung im ländlichen Raum nutzen lassen. Wir etablierten aus diesem Grund ein Tele-Tumorboard – Ärztinnen und Ärzte haben inzwischen die Möglichkeit, ihre Fälle online in der interdisziplinären Expertenrunde vorzustellen (Abb. 1).

Da die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren zu schwerwiegenden bis tödlichen Nebenwirkungen führen kann, ist eine Sensibilisierung der Patientinnen und Patienten, ihrer Angehörigen sowie aller mitbehandelnden Ärztinnen und Ärzte von größter Bedeutung. Betroffene und Behandelnde berichten davon, dass im Notfall immunvermittelte Nebenwirkungen oft nicht erkannt werden. Daher ist eine Fortbildungsserie mit dem Titel „Onkologischer Notfall: Tumorprogress, Infekt oder schwere Checkpoint-Inhibitor-Nebenwirkung“ geplant, die wir im Frühjahr/Sommer 2022 durchführen möchten.

Während sich der Handlungsbedarf bei den beiden letztgenannten Schwerpunkten aus der aktuellen Entwicklung der Hautkrebs-Therapien ableiten lässt, geht der Schwerpunkt Frühdiagnose auf die regionale Versorgungssituation zurück. Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Wohnsitz im ländlichen Raum bzw. Behandler mit ländlichem Einzugsgebiet ist die

medizinische Versorgung mit besonderen Herausforderungen verbunden – etwa durch längere Anfahrtswege zu Praxen und Kliniken. In Sachsen ist zudem der Anteil der Personen über 65 Jahren bundesweit betrachtet vergleichsweise hoch [5]. Fraglich ist, wie stark sich Multimorbidität und eingeschränkte Patientenmobilität auf den Zugang zu Versorgungsangeboten auswirken. Neben der eingeschränkten Erreichbarkeit von Versorgungsangeboten spielt auch der öffentlich diskutierte Ärztemangel eine Rolle. Im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 30.06.2021 wurden nach Angaben der KV Sachsen in der Region Ostsachsen insgesamt vier dermatologische Praxen ohne Nachfolge aufgegeben. Eine bundesweite Auswertung der Krebsregisterdaten zum Melanom zeigt, dass regionale Unterschiede hinsichtlich der Chance auf eine frühzeitige Erstdiagnose des Melanoms bestehen [6]. Ursachen für eine verzögerte Diagnostik sind möglicherweise auch in der medizinischen Versorgungsstruktur begründet. Die Rekonstruktion der Diagnosewege ist entscheidend, um die Prävention und Versorgung maligner Hauttumoren und insbesondere des malignen Melanoms langfristig verbessern zu können. Wir arbeiten dazu aktuell an zwei Projekten. In Kooperation mit dem Universitätsklinikum Erlangen wurde eine postalische Befragung von Hausärztinnen und -ärzten zur Durchführung des Hautkrebscreenings sowie zu ihrer Einschätzung des Fortbildungsangebotes durchgeführt. Die erhobenen Daten werden derzeit ausgewertet. Des Weiteren wurde ein Fragebogen zur Frühdiagnostik des malignen Melanoms entwickelt. Eine multizentrische Patientenbefragung ist geplant.

Ausblick

Wir hoffen, damit insgesamt zu einer Verbesserung der regionalen Versorgung von Hauttumorpatientinnen und -patienten beizutragen und freuen uns über weitere Kooperationen und Projektideen. Zukünftig ist vor allem

auch eine stärkere Vernetzung mit den Hausärztinnen und -ärzten wünschenswert, da diesen als ersten Ansprechpartnern eine zentrale Rolle zukommt. Wir sind überzeugt davon, dass Kooperationen, die über Organisations- und

Professionsgrenzen hinausgehen, einen wertvollen Beitrag zur Versorgung von Hautkrebspatientinnen und -patienten leisten können. ■

LITERATUR

- [1] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J J, Rutkowski P, Lao C D, Cowey C L, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci P F, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino M S, . . . Wolchok J D. (2019). Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*, 381(16), 1535–1546. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>
- [2] Robert C, Grob J J, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalá M, Haanen J, Lebbé C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Nathan P D, Ribas A, Davies M A, Flaherty K T, . . . Long G V. (2019). Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *The New England journal of medicine*, 381(7), 626–636. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>
- [3] Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, Larkin J, Long GV, Lorigan P, McArthur GA, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, Garbe C. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;83:247-257. doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.028. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28756137.
- [4] Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, Provenzano A, Swami U, Weber J, Alluri KC, Agarwala S, Ascierto PA, Atkins MB, Davis N, Ernstoff MS, Faries MB, Gold JS, Guild S, Gyorki DE, Khushalani NI, Meyers MO, Robert C, Santinami M, Sehdev A, Sondak VK, Spurrer G, Tsai KK, van Akkooi A, Funchain P. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3947-3970. doi: 10.1200/JCO.20.00198. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228358.
- [5] <https://www.demografie-portal.de/DE/Fakten/aeltere-bevoelkerung-regional.html?nn=580048>. abgerufen am 27.08.2021.
- [6] Schoffer, O., Schüle, S., Arand, G. et al. Tumour stage distribution and survival of malignant melanoma in Germany 2002–2011. *BMC Cancer* 16, 936 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2963-0>

KONTAKT

Univ.-Prof. Dr. med. Friedegund Meier
Leiterin des Hauttumorzentrums
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
friedegund.meier@ukdd.de

Roboter-Assistenz bei Ösophagusresektionen – Verbesserung von Morbidität und Mortalität

Felix Merboth, Jasmin Hasanovic, Marius Distler und Jürgen Weitz
Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Entwicklungen in der Ösophagusresektion

Auch 2020 gehörte das Ösophaguskarzinom zu den zehn häufigsten Krebserkrankungen mit sogar zunehmender Inzidenz vor allem in westlichen Ländern [1]. Aktuell wird je nach Tumorstadium ein multimodaler Therapieansatz gewählt, wobei die operative Resektion ein elementarer Bestandteil bei kurativer Therapieintention bleibt [2]. In Dresden wurde 1911 die erste Ösophagoplastik durch Georg Kelling (1866–1946) durchgeführt als subkutane Hochverlagerung des Querkolons bis zervikal. Aufgrund postoperativer Komplikationen verstarb der Patient jedoch nach zwei Wochen [3]. Auch 100 Jahre später zählt die Ösophagusresektion zu den komplexesten viszeralchirurgischen Eingriffen und ist weiterhin mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Vor allem Anastomoseninsuffizienzen und Pneumonien sind mit ca. 13% bzw. 20% dabei die häufigsten und schwerwiegendsten postoperativen Komplikationen. Die Mortalität beträgt sogar fast 10% im gesamtdeutschen Durchschnitt [4].

Besonders oben genannte Komplikationen konnten jedoch durch die Einführung minimalinvasiver Ösophagektomie-Verfahren (MIE) deutlich reduziert werden [5–7]. Des Weiteren erwies sich in mehreren Analysen die Rekonstruktion nach Ivor Lewis mit Magenschlauchhochzug und hoher intrathorakaler Zirkularstapler-Anastomose als vorteilhafter [8, 9]. Auch scheint die Wahl eines Zirkularstaplers mit größtmöglichem Durchmesser die Anastomoseninsuffizienzrate reduzieren zu können, wie eine Analyse von 632 Patientinnen und Patienten nach Ivor-Lewis-Ösophagektomie nahelegt [10].

Aufgrund einer dreidimensionalen Sicht, einer zitterfreien Bewegungsübertragung und einem größeren Bewegungsumfang sind Roboter-assistierte minimalinvasive Verfahren vor allem in schlecht zugänglichen Operationsgebieten wie dem Thorax und Mediastinum konventionellen minimalinvasiven Verfahren zum Teil überlegen [11]. Die Roboter-assistierte minimalinvasive Ösophagektomie (RAMIE) zeigte dabei bislang gemessen an R1-Status und entfernten Lymphknoten exzellente onkologische Ergebnisse [12, 13]. Erste RCTs konnten nach RAMIE deutlich niedrigere Komplikationsraten aufzeigen, mit einem geringeren Blutverlust, selteneren pulmonalen Komplikationen und reduzierten postoperativen Schmerzen [14, 15]. Hierbei scheint vor allem ein minimalinvasiver Ansatz im thorakalen Teil pulmonale Komplikationen durch ein geringeres OP-Trauma positiv zu beeinflussen [16].

Eine perioperative orale Antibiotikaphylaxe mit topischen Antibiotika („selektive Darm-Dekontamination“, SDD) – wie sie bereits in der kolorektalen Chirurgie implementiert ist – konnte in einer aktuellen Metaanalyse das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen und Pneumonien nach Operationen am oberen Gastrointestinaltrakt ebenfalls signifikant reduzieren [17–19].

Reduzierung der Morbidität und Mortalität durch neues perioperatives Management

Aufgrund der überzeugenden Datenlage erfolgte im Juli 2018 in unserer Klinik eine konsequente Umstellung des perioperativen Managements bei elektiven Ösophagusresektionen: RAMIE als

Standard mit intrathorakaler E-S Ösophagogastrostomie mittels Zirkularstapler (≥ 28 mm Durchmesser), Überprüfung der Magenschlauchperfusion mittels Indocyanin-Grün-Fluoreszenz (ICG), robotische Übernähung der Stapleranastomose zirkulär fortlaufend (Abb. 1) sowie perioperative orale Einnahme einer SDD-Lösung.

In einer retrospektiven Analyse wurden Krankenverläufe nach elektiver RAMIE entsprechend dem neuen Standardmanagement zwischen Juli 2018 und September 2020 mit einer historischen Patientenkohorte nach offener Ösophagektomie zwischen Januar 2014 und Juni 2018 verglichen. Nach 1:1 Propensity Score Matching konnten 75 Patientinnen und Patienten je Gruppe eingeschlossen werden.

Die beiden Gruppen unterschieden sich in den gematchten Variablen Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, Alkohol, Diabetes mellitus, ASA-Score, neoadjuvante Therapie, Histologie, pT- und pN-Stadium nicht wesentlich voneinander.

Gemessen am R1-Status (1 vs. 4, $p=0,183$) und den entnommenen Lymphknoten (Median 22 vs. 21, $p=0,856$) wies die RAMIE-Gruppe eine vergleichbar gute onkologische Resektion auf. Die Operationszeit war mit durchschnittlich 490 Min. in der RAMIE-Gruppe signifikant länger als in der Vergleichsgruppe mit 339 Min. ($p<0,001$), jedoch war der Blutverlust in der RAMIE-Gruppe signifikant niedriger (300 ml vs. 500 ml, $p<0,001$).

Die Rate an Anastomoseninsuffizienzen konnte in der RAMIE-Gruppe um

ca. 2/3 (8,0 % vs. 25,3 %, $p=0,004$) reduziert werden, die Rate an Wundinfektionen sogar um 3/4 (4,0 % vs. 17,3 %, $p=0,008$).

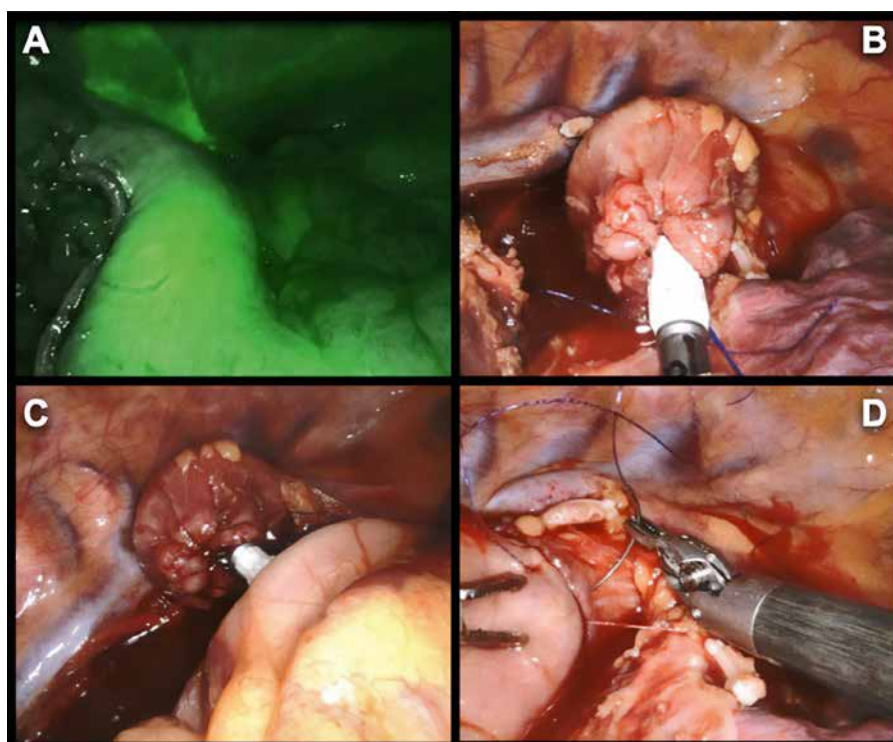
Im Vergleich zur offenen Gruppe erlitten die Patientinnen und Patienten der RAMIE-Gruppe postoperativ deutlich seltener pulmonale Komplikationen wie Pneumonien oder respiratorische Insuffizienzen (29,3 % vs. 44,0 %, $p=0,045$).

Im Durchschnitt waren Patientinnen und Patienten nach RAMIE 2 Tage kürzer auf der Intensivstation ($p<0,001$) und insgesamt nur 14 Tage stationär, offene operierte Patientinnen und Patienten im Vergleich dazu 20 Tage ($p<0,001$).

Die Wiederaufnahmerate (4,0 % vs. 14,7 %, $p=0,023$) und die 30- bzw. 90-Tage-Mortalität waren in der RAMIE-Gruppe niedriger als in der Vergleichsgruppe (4,0 % vs. 13,3 %, $p=0,039$).

Fazit für die Praxis

Insgesamt lässt sich festhalten, dass durch die Kombination aus Roboter-Assistenz, intrathorakaler Anastomose mit größtmöglichem Zirkularstapler-Durchmesser, ICG-Messung und perioperativer SDD-Gabe eine niedrige Anastomoseninsuffizienzrate erreicht werden kann, Wundinfektionen und pulmonale Komplikationen seltener auftreten, Intensiv- und Krankenhausaufenthalt signifikant verkürzt sind und die postoperative Mortalität reduziert ist. ■



[Abb. 1] Dargestellt sind mehrere Teilschritte bei einer Roboter-assistierten minimalinvasiven Ösophagusresektion (RAMIE). In **A** ist der bereits fertig geformte Magenschlauch intraabdominell abgebildet. Durch die i.v.-Gabe von ICG kann die Durchblutung des Magenschlauchs überprüft werden. Die Perfusionsgrenze wird dann mittels Fadenmarkierung gekennzeichnet. In **B** ist die Andruckplatte des Zirkularstaplers im Ösophagusstumpf eingebracht. Mit der zuvor robotisch angelegten Tabaksbeutelnaht kann das Gewebe gleichmäßig um den Staplerkopf gebracht werden, um dann die Anastomose als End-zu-Seit Ösophago-gastrostomie anzulegen (**C**). Anschließend wird die Anastomose robotisch zirkulär-fortlaufend mit einem resorbierbaren Faden übernäht (**D**).

REFERENZEN

1. Sung, H., et al., Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021.
2. Cummings, D., et al., Epidemiology, Diagnosis, Staging and Multimodal Therapy of Esophageal and Gastric Tumors. *Cancers (Basel)*, 2021. 13(3).
3. Lauschke, H., R. Tolba, and A. Hinner, [History of surgical esophageal replacement]. *Chirurg*, 2001. 72(8): p. 973-7.
4. Baum, P., et al., Mortality and Complications Following Visceral Surgery: A Nationwide Analysis Based on the Diagnostic Categories Used in German Hospital Invoicing Data. *Dtsch Arztebl Int*, 2019. 116(44): p. 739-746.
5. Biere, S.S., et al., Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2012. 379(9829): p. 1887-92.
6. Straatman, J., et al., Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann Surg*, 2017. 266(2): p. 232-236.
7. Mariette, C., et al., Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380(2): p. 152-162.
8. de Groot, E.M., et al., Technical details of the hand-sewn and circular-stapled anastomosis in robot-assisted minimally invasive esophagectomy. *Dis Esophagus*, 2020. 33(Supplement_2).
9. van Workum, F., et al., Propensity Score-Matched Analysis Comparing Minimally Invasive Ivor Lewis Versus Minimally Invasive Mckeown Esophagectomy. *Ann Surg*, 2020. 271(1): p. 128-133.
10. Muller, D.T., et al., Does Circular Stapler Size in Surgical Management of Esophageal Cancer Affect Anastomotic Leak Rate? 4-Year Experience of a European High-Volume Center. *Cancers (Basel)*, 2020. 12(11).
11. Kingma, B.F., et al., Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) improves perioperative outcomes: a review. *J Thorac Dis*, 2019. 11(Suppl 5): p. S735-S742.
12. Ruurda, J.P., et al., Robot-assisted minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: A systematic review. *J Surg Oncol*, 2015. 112(3): p. 257-65.
13. Siaw-Acheampong, K., et al., Minimally invasive techniques for transthoracic oesophagectomy for oesophageal cancer: systematic review and network meta-analysis. *BJS Open*, 2020. 4(5): p. 787-803.
14. Sarkaria, I.S., et al., Early Quality of Life Outcomes After Robotic-Assisted Minimally Invasive and Open Esophagectomy. *Ann Thorac Surg*, 2019. 108(3): p. 920-928.
15. van der Sluis, P.C., et al., Robot-assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*, 2019. 269(4): p. 621-630.
16. Weijts, T.J., et al., Strategies to reduce pulmonary complications after esophagectomy. *World J Gastroenterol*, 2013. 19(39): p. 6509-14.
17. Schardey, H.M., et al., Are gut bacteria associated with the development of anastomotic leaks? A review of experimental and clinical studies. *Coloproctology*, 2018. 40: p. 1-8.
18. Scheufele, F., et al., Selective decontamination of the digestive tract in upper gastrointestinal surgery: systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *BJS Open*, 2020.
19. Janssen, R., et al., Selective Decontamination of the Digestive Tract to Prevent Postoperative Pneumonia and Anastomotic Leakage after Esophagectomy: A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics (Basel)*, 2021. 10(1).

KONTAKT

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

Knochengesundheit bei Krebserkrankungen

Tilman D. Rachner¹, Romy M. Riffel¹, Lorenz. C. Hofbauer¹

¹ Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Viele Krebserkrankungen beeinträchtigen den Knochenstoffwechsel und erhöhen das Risiko, an einer Osteoporose zu erkranken. In den letzten 10 Jahren hat sich die Prognose der meisten Krebserkrankungen stetig verbessert, so dass die klinische Relevanz von Langzeitkomplikationen bei den betroffenen Menschen zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Bei soliden Tumoren stehen vor allem Frauen mit Mammakarzinomen und Männer mit Prostatakarzinomen im Fokus. Diese Tumoren sind nicht nur häufig, sondern werden auch oft mit endokrinen Therapien behandelt, welche den Knochenumbau steigern und die Entstehung einer Osteoporose fördern. Bestes Beispiel hierfür ist die Therapie mit Aromatasehemmern bei postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom [2]. Aromatasehemmer bewirken die Hemmung der residualen Östrogenbildung aus Androgenen und führen somit zu einem absoluten Östrogenmangel bei behandelten postmenopausalen Patientinnen.

Vor allem zu Beginn einer Therapie mit Aromatasehemmern ist der Knochenverlust besonders ausgeprägt. Es ist daher wichtig, dass betroffene Patientinnen rechtzeitig eine fundierte osteologische Betreuung erfahren, um ihr individuelles Risiko abzuschätzen und bei Bedarf eine osteoprotektive Therapie einzuleiten [5].

Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören die Erhebung einer Risikoanamnese für Stürze und Knochenbrüche sowie die Durchführung einer

Knochendichtemessung und eine definierte Labordiagnostik (Abb. 1). Eine ausreichende Kalziumzufuhr (1000-1.500 mg/Tag) über die Nahrung und ein Vitamin-D-Spiegel über 30 ng/ml sollte angestrebt werden. Ferner sollten die Patientinnen und Patienten zu einer regelmäßigen körperlichen Betätigung mit gewichtstragenden Aktivitäten (Joggen, Walken, Fitness) motiviert werden [7].

Der hohe Knochenverlust bei Patientinnen mit Brustkrebs, die eine Therapie mit Aromatasehemmern erhalten, hat zur Implementierung nationaler und internationaler Leitlinien für diese Patientengruppe geführt. In der aktuellsten Empfehlung der ESMO wird zum Beispiel empfohlen, bereits ab einem T-Score von $< -2,0$, bei bestimmten Risikofaktoren sogar bei einem T-Score

von $> -1,5$, eine spezifische antiresorptive Therapie zu erwägen [1]. Somit liegt die Therapieschwelle hier zum Teil erheblich unterhalb der allgemeinen deutschen Leitlinie für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose (DVO).

Neben den oben genannten Tumorentitäten haben auch Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko einer Osteoporose. Hiervon sind insbesondere Menschen nach allogener Stammzelltransplantation betroffen [6]. Hierbei summieren sich häufig die osteologischen Risikofaktoren, so dass sich daraus ein sehr hohes individuelles Risiko ergeben kann. Wichtige Faktoren sind hierbei die Grunderkrankung, die hoch-dosierte Radio-/Chemo-Therapie vor der Transplantation, sowie der



[Abb. 1] Die Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) gilt als Standardmessmethode zur Bestimmung der Knochendichte. Diese sichere und nur wenige Minuten dauernde Untersuchungsmethode ist komplett schmerzfrei und nur mit einer minimalen Strahlenbelastung assoziiert. Bei Patientinnen und Patienten der Sprechstunde „Knochengesundheit bei Krebs“ besteht die Möglichkeit, eine DXA-Messung direkt in den Räumlichkeiten der Universitätsambulanz durchzuführen. © Uniklinikum Dresden/Thomas Albrecht

Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten nach der Transplantation. Häufig werden ergänzende Steroidpräparate benötigt, um Graft-versus-Host-Disease-Reaktionen kontrollieren zu können. In vielen Fällen liegt nach der Transplantation auch ein passagerer oder mitunter auch permanenter Hypogonadismus vor, welcher den Knochen zusätzlich schädigt.

Auch hier ist der Knochenverlust im ersten Jahr nach der Transplantation am stärksten. Eine Risikoanalyse (inklusive Knochendichtemessung) sollte daher früh, idealerweise vor bzw. zum Zeitpunkt der Transplantation erfolgen. Algorithmen zur Optimierung der osteologischen Versorgung von Patientinnen und Patienten nach allogener Stammzelltransplantation wurde in mehreren Empfehlungen thematisiert. In einer kürzlich veröffentlichten Expertenempfehlung werden stringente Kontrollen und niedrige Therapieschwellen empfohlen [4].

Unsere klinische Erfahrung zeigt, dass sich eine Knochendichtemessung vor Transplantation aufgrund der notwendigen Priorisierung gegenüber anderen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen häufig nicht realisieren lässt. Wir streben jedoch die konsequente Durchführung einer Knochendichtemessung frühmöglichst bis innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation an.

Mit Bisphosphonaten und Denosumab stehen lang etablierte und wirksame antiresorptive Medikamente zur Verfügung [1]. Bei den Bisphosphonaten greifen wir aufgrund der Datenlage,

Wirksamkeit und schlechter gastrointestinaler Verträglichkeit oraler Bisphosphonate bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko in der Regel auf intravenöse Präparate, wie Zoledronsäure, zurück. Denosumab ist speziell für Männer und Frauen mit Osteoporose und endokriner Therapie beim Prostata- und Mammakarzinom zugelassen und bietet eine gut verträgliche und exzellent validierte Alternative zu Bisphosphonaten [3].

Die Sorge vor der häufig thematisierten, aber unter Beachtung der gängigen Empfehlungen bei der Osteoporosetherapie sehr selten (1:2.000 Patientenjahre) auftretenden Osteonekrose des Kiefers, sollte kein Grund für die Verzögerung einer Therapieeinleitung sein. Wir empfehlen die konsequente Vorstellung und Einbindung der Zahnmedizin und/oder der MKG-Chirurgie zu einem frühen Zeitpunkt der Therapieplanung und eine periprozedurale Antibiotikatherapie. Hiermit lässt sich das Risiko für das Auftreten nachweislich um die Hälfte reduzieren [8].

Im Rahmen der Sprechstunde „Knochengesundheit bei Krebs“ besteht am Universitätsklinikum Dresden für Betroffene das Angebot einer individuellen Risikoanalyse und Beratung. Besonders Patientinnen und Patienten mit grenzwertigen Befunden in der Knochendichtemessung oder einem hohen osteologischen Risiko profitieren von diesem Spezialangebot. ■

REFERENZEN

- 1 Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al.; ESMO Guidelines Committee. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020;31:1650-1663.
- 2 Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: Hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *Int J Clin Pract.* 2007;61:2051-63.
- 3 Galvano A, Scaturro D, Badalamenti G, et al., Denosumab for bone health in prostate and breast cancer patients receiving endocrine therapy? A systematic review and a meta-analysis of randomized trials. *J Bone Oncol.* 2019;18:100252.
- 4 Kandler DL, Body JJ, Brandi ML, et al. Bone management in hematologic stem cell transplant recipients. *Osteoporos Int.* 2018;29:2597-2610.
- 5 Rachner TD, Göbel A, Jaschke NP, Hofbauer LC. Challenges in Preventing Bone Loss Induced by Aromatase Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:dga463.
- 6 Rachner TD, Link-Rachner CS, Bornhäuser M, Hofbauer LC. Skeletal health in patients following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone* 2020; 10:115684.
- 7 Trémollières FA, Ceausu I, Depypere H, et al., Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017;95:65-71.
- 8 Wan JT, Sheeley DM, Somerman MJ, Lee JS. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone Res.* 2020;8:14.

KONTAKT FÜR

SPEZIAL SPRECHSTUNDE:

PD Dr. Tilman Rachner
Medizinische Klinik 3
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
tilman.rachner@ukdd.de

Medikamentöse Therapieoptionen beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC)

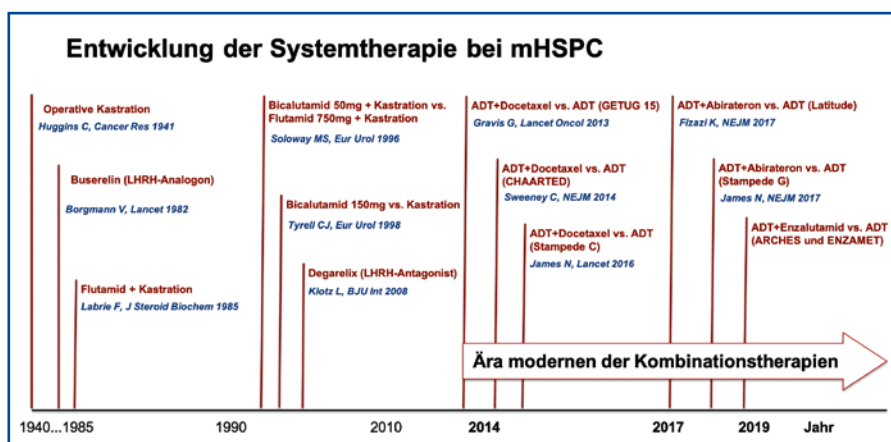
Christian Thomas

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

Entwicklung der Systemtherapie beim mHSPC

Die Androgendeprivation (ADT) besitzt einen zentralen Stellenwert in der Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC). Seit den 1940er Jahren konnten durch die operative Kastration sowohl das Überleben der Betroffenen verlängert als auch die Symptome in der palliativen Gesamtsituation gemildert werden. Durch den Einsatz des Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten Buserelin Anfang der 1980er Jahre war es erstmals möglich, eine medikamentöse Blockung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse beim Prostatakarzinom durchzuführen [1]. Im Jahr 2008 kam dann der erste GnRH-Agonist auf den Markt [2].

Schon kurz nach Zulassung der ersten GnRH-Analoga wurde in ersten Studien untersucht, ob durch die zusätzliche Gabe eines Antiandrogens die antitumoröse Wirkung verstärkt werden kann. Die darauffolgend durchgeführten Kombinationstherapiestudien konnten jedoch nur einen minimalen Überlebensvorteil für die Kombination von ADT plus Erstgeneration-Antiandrogen zeigen. In Zahlen ausgedrückt lag dieser Überlebensvorteil bei ca. 3–5 % nach 5 Jahren und bei 1–2 % nach 10 Jahren [3–6]. Somit war die alleinige Androgendeprivationstherapie (ADT) bis zu diesem Zeitpunkt weiterhin der Goldstandard. Erst durch die Entwicklung vielversprechender antitumoröser Substanzen in den letzten 2 Jahrzehnten war die Rationale für eine moderne Kombinationstherapie bei mHSPC gegeben (Abb. 1).



[Abb. 1] Zeitliche Entwicklung der Systemtherapie beim mHSPC.

Grundlage und Optionen moderner Kombinationstherapien bei mHSPC

Die Blockade der Androgenrezeptor-Achse mittels GnRH-Substanzen führt zu einer Reduktion der Testosteronproduktion in den Testikeln. Das für das Prostatakarzinom so essentielle Testosteron steht somit in der Blutzirkulation kaum noch zur Verfügung. Neuere Erkenntnisse zeigen jedoch, dass in weit fortgeschrittenen Stadien des Prostatakarzinoms, bzw. bei sehr aggressiven Tumorvarianten die Möglichkeit besteht, dass eine Synthese von Testosteron in den Tumorzellen selbst stattfindet [7]. Diese De-novo-Synthese führt zu einem autarken Wachstum von Prostatakarzinomzellen. Diese Rationale legt den Einsatz von Substanzen, welche die De-novo-Synthese von Testosteron in der Tumorzelle selbst reduzieren, nahe.

Eine weitere Erklärung für die frühe Therapieresistenz bei mHSPC unter alleiniger ADT ist das anteilige Vorhandensein von primär androgenunabhängigen Prostatakarzinomzellen. Diese entdifferenzierten Zellen, die kaum durch den

Testosteronzug beeinflusst werden, können somit ungehindert wachsen. Man spricht auch von der sogenannten klonalen Selektionstheorie [8].

Die De-novo-Synthese spricht somit für eine Kombination der klassischen ADT mit Neuartigen Hormonellen Medikamenten (NHT) wie CYP17-Inhibitoren oder Zweitgeneration-Antiandrogenen. Die klonale Selektionstheorie bietet hingegen die Grundlage für den Einsatz von Taxanen. Darüber hinaus existiert aber auch ein synergistischer Effekt zwischen Taxanen und klassischer ADT an der Androgenrezeptor-Achse [9].

Aktuell stehen vier moderne Medikamente für die Kombinationstherapie mit der klassischen ADT bei mHSPC zur Verfügung: Die beiden Zweitgeneration-Antiandrogene Apalutamid und Enzalutamid, der CYP-17-Inhibitor Abirateron (in Kombination mit Prednison) und das Taxan Docetaxel. Grundlage hierfür bieten 8 Phase III-Studien, die in den letzten 8 Jahren hochrangig publiziert wurden (Abb. 2).

Kombinationstherapien bei mHSPC: Patientencharakteristika

	Docetaxel + ADT vs. ADT mono			Abirateron + ADT vs. ADT mono		Enzalutamid + ADT vs. ADT mono		Apalutamid + ADT vs. ADT mono
	GETUG-15	CHAARTED	STAMPEDE C	STAMPEDE G	LATITUDE	ARCHES	ENZAMET	TITAN
M0	0%	0%	39%	47%	0%	0%	0%	0%
M1	100%	100%	61%	53%	100%	100%	100%	100%
Vorher Docetaxel	nein	nein	nein	nein	nein	18%	45%	11%
Vorher ADT	≤2m	≤4m	≤3m	≤3m	≤3m	≤3m (≤6m bei Doc)	≤4m	≤6m (≤3J bei M0)
Initiales PSA	27ng/ml	51ng/ml	70ng/ml	53ng/ml	-/-	5ng/ml	-/-	5ng/ml
bezogen auf M1-Patienten								
Tumorlast								
- low volume	52%	35%	-/-	45%	20%	38%	52%	37%
- high volume	48%	65%	-/-	55%	80%	62%	48%	63%
Viszerale Mets	13%	14%	7%	6%	20%	-/-	12%	12%
Metastasierung								
- primär		73%				67%	58%	86%
- sekundär		27%				33%	42%	14%

[Abb. 2] Patientencharakteristika der genannten Studien. (M0= initial nicht fernmetastasierte Patienten / M1= initial fernmetastasierte Patienten)

Die Wertigkeit der Chemohormontherapie mit Docetaxel 75mg/m² KO alle 3 Wochen wurde in 3 Studien untersucht [10–12]. Während in der GETUG15-Studie kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination gezeigt werden konnte, war sowohl in der CHAARTED-Studie als auch in der STAMPEDE C-Studie ein signifikanter medianer Überlebensvorteil für die Chemohormontherapie gegenüber der alleinigen ADT zu verzeichnen. In Zahlen ausgedrückt lag dieser Überlebensvorteil in der CHAARTED-Studie bei 10,4 Monaten (HR 0,72; 95 % CI, 0,59–0,89; P=0,0018) und in der STAMPEDE C-Studie bei 16,0 Monaten (HR=0,81; 95 % CI 0,69–0,95; P=0,003).

Abirateron als CYP17-Inhibitor ist ebenfalls in dieser Indikation zugelassen. In der LATITUDE-Studie, die die Basis für die Erweiterung der arzneimittelrecht-

lichen Zulassung darstellt, konnte durch Addition von Abirateron 1.000 mg/tgl. (+ Prednison 5mg/tgl.) ein medianer Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen ADT von 16,8 Monaten erzielt werden (HR 0,66; 95 % CI 0,56–0,78; p<0,0001) [13]. Die STAMPEDE G-Studie bestätigte den signifikanten Überlebensvorteil durch Abirateron (HR 0,63; 95 % CI 0,52–0,76; P<0,001) [14].

Auch die Zweitgenerationsantiandrogene Apalutamid und Enzalutamid können in Kombination mit der klassischen ADT bei mHSPC eingesetzt werden. In der TITAN-Studie wurde Apalutamid 240 mg/tgl. mit der klassischen ADT kombiniert [15]. Hierunter zeigte sich ein signifikanter Gesamtüberlebensvorteil gegenüber alleiniger ADT. Nach 24 Monaten waren noch 82,4 % der Apalutamid-Patienten und 73,5 % der Patienten im Kontrollarm am Leben (HR 0,67; CI 0,51–0,89;

p=0,005). Die Rate an Nebenwirkungen war zwischen beiden Studienarmen vergleichbar (Apalutamid-Arm 42,2 % vs. Kontroll-Arm 40,8 %).

Sowohl in der ARCHES- als auch in der ENZAMET-Studie wurde das für die Kastrationsresistenz schon zugelassene Zweitgeneration-Antiandrogen Enzalutamid 160mg/tgl. in Kombination mit der klassischen ADT gegenüber alleiniger ADT verglichen [16, 17]. Das Gesamtüberleben war jedoch nur in der ENZAMET-Studie primärer Endpunkt. Hier konnte durch Addition von Enzalutamid das Gesamtüberleben bei mHSPC gegenüber alleiniger ADT signifikant verlängert werden. Nach 3 Jahren waren noch 80 % der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe und 72 % der Patienten in der Kontrollgruppe am Leben (HR 0,67; CI 0,52–0,86; p=0,002). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden in

42 % der Enzalutamid-Gruppe und in 34 % der Kontroll-Gruppe beobachtet.

Parameter für die klinische Anwendung der Systemtherapie bei mHSPC

Alle 4 genannten Substanzen sind aktuell für die Kombination mit klassischer ADT zur Therapie des mHSPC zugelassen. Für den Einsatz in der täglichen Praxis stellt sich die Frage, ob anhand klinischer Parameter eine Präferenz für eine bestimmte Kombination getroffen werden kann. Potentielle Parameter sind die Art der Metastasierung, der Allgemeinzustand, das Patientenalter sowie die Tumorlast und das Progressionsrisiko.

Bezüglich der Art der Metastasierung (primär vs. sekundär) muss für die Verordnung von Abirateron berücksichtigt werden, dass dieses Medikament nur für primär metastasierte mHSPC-Patienten zugelassen ist. In der CHAARTED-Studie wiesen 7 von 10 Patienten eine primäre Metastasierung auf. Insbesondere diese Subgruppe profitiert durch die Docetaxel-Gabe (HR 0,55; 95 % CI 0,23 – 1,31). Dem hingegen zeigt sich unter Einsatz der Zweitgeneration-Antiandrogene auch ein deutlicher Überlebensvorteil bei sekundär metastasierten Patienten. In der TITAN-Studie, in der jeder 6. Patient sekundär metastasiert war, lag der mediane Überlebensvorteil gegenüber alleiniger ADT bei 60 % (HR 0,40; 95 % CI 0,15 – 1,03). Die ENZAMET-Studie, in der 4 von 10 Patienten sekundär metastasiert waren, zeigt ein gleiches Bild auf (HR 0,72; 95 % CI 0,47 – 0,89).

Der ECOG-Status ist in der Onkologie ein wichtiger klinischer Parameter, gerade wenn es um die Frage der

Verträglichkeit einer Medikation geht. Hierbei sind prinzipiell Chemotherapien im Nachteil, da hormonelle Substanzen besser vertragen werden.

Leider wurden in den genannten Zulassungsstudien kaum ECOG-2-Patienten eingeschlossen. In CHAARTED und ENZAMET lag der Anteil dieser Patienten bei 1,5 % bzw. 1,2 %. Den größten Anteil an ECOG-2-Patienten weist die LATITUDE-Studie auf (3,5 %). In der TITAN-Studie wurden Patienten mit einem ECOG-Status von 2 nicht berücksichtigt. In allen genannten Studien hatte die Unterteilung in die ECOG-Stadien 0 oder 1 keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Auch das Alter kann nicht allein für die Beantwortung der Frage nach Mono- oder Kombinationstherapie herangezogen werden. In der CHAARTED-Studie profitierten sowohl Patienten < 70 Jahre als auch Patienten \geq 70 Jahre von einer Docetaxel-Kombinationstherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR 0,68 und HR 0,43). Von der Kombination mit Abirateron profitierten in der LATITUDE-Studie ebenfalls alle Altersgruppen, hierbei insbesondere Patienten < 65 Jahren (HR 0,62; 95 % CI 0,45 – 0,84). Und auch für die Kombination mit Apalutamid spielt das Alter keine Rolle. Sowohl Patienten < 65 Jahre (HR 0,45; 95 % CI 0,31 – 0,66) als auch Patienten \geq 75 Jahre (HR 0,65; 95 % CI 0,41 – 1,03) zeigten einen deutlichen Benefit durch die Kombination. Gleiches gilt für die Kombination mit Enzalutamid in der ENZAMET-Studie.

Als onkologische Parameter stehen im klinischen Alltag die Tumorlast und das Progressionsrisiko zur Verfügung.

Eine hohe Tumorlast, definiert als mindestens 4 Knochenmetastasen (davon 1 außerhalb des Stammskeletts) oder eine viszerale Metastasierung, wurde erstmalig in der CHAARTED-Studie als Selektionskriterium verwendet. Es zeigte sich, dass insbesondere Patienten mit einer hohen Tumorlast von der Docetaxel-Addition profitieren (HR 0,63; 95 % CI 0,5 – 0,79). Dem hingegen profitierten Patienten mit niedriger Tumorlast nicht von der Gabe von Docetaxel (HR 1,04; 95 % CI 0,7 – 1,55). Zwar konnten diese Ergebnisse von der STAMPEDE C-Studie nicht bestätigt werden, allerdings ist diese durch das Fehlen einer suffizienten Bildgebung in 23 % der Fälle auch weniger aussagekräftig. Für die Therapie mit Abirateron oder Apalutamid hat die Metastasenlast keinen Einfluss auf die Effektivität (15, 18). Lediglich in der ENZAMET-Studie zeigt sich eine Interaktion der Tumorlast auf das Gesamtüberleben mit einem Vorteil für Patienten mit einer geringen Metastasenlast (HR 0,43 vs. 0,8, $p=0,04$).

Unter einem hohen Progressionsrisiko versteht man das Vorhandensein von mindesten 2 der 3 Kriterien Gleason Score 8 – 10, viszerale Metastasen oder mind. 3 Knochenmetastasen. In der LATITUDE-Studie (Abirateron) wurden nur Patienten mit hohem Progressionsrisiko eingeschlossen. Aber auch Patienten mit einem niedrigen Progressionsrisiko können von der Abirateron-Addition profitieren, wie in der STAMPEDE G-Studie gezeigt wurde (HR 0,66; 95 % CI 0,44 – 0,98). Für den klinischen Alltag muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Zulassung von Abirateron bei mHSPC nur bei Erfüllung der „high risk“-Kriterien vorliegt. In der TITAN-Studie profitierten beide

Gruppen gleichermaßen in Bezug auf das Gesamtüberleben durch die Addition von Apalutamid (HR für high risk und low risk 0,68 bzw. 0,67). Gesamt gesehen hat für den klinischen Alltag die Einteilung nach Tumolvolumen einen deutlich höheren Stellenwert als die Einteilung nach dem Progressionsrisiko. Dies basiert darauf, dass Daten zum Progressionsrisiko nur für Abirateron (und hier aufgrund der Zulassungslimitation nicht ohne weiteres anwendbar) sowie für Apalutamid vorliegen.

Im Rahmen der Beurteilung des Tumolvolumens muss beachtet werden, dass die Bestimmung der Metastasenlast in allen acht Phase III-Studien auf konventioneller Bildgebung (CT und Knochenszintigramm) beruht. Die Daten können somit nicht unbedingt auf moderne bildgebende Verfahren wie das PSMA-PET/CT übertragen werden.

Per se sind viszerale Metastasen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftet. In den Studien CHAARTED, LATITUDE, TITAN und ENZAMET lag die Rate an viszeraler Metastasierung zu Studieneinschluss bei 13, 20, 12 und 12 %. Die Subgruppenanalysen der jeweiligen Studien zeigen allerdings, dass es zwischen den Substanzen Unterschiede in der Wirksamkeit bei viszeralen Metastasen gibt. Von der Chemohormontherapie (CHAARTED-Studie) profitierten auch viszeral metastasierte Patienten gegenüber der alleinigen ADT (HR 0,52; 95 % CI 0,25 – 1,07). Ähnlich verhält es sich unter der Addition von Abirateron (LATITUDE-Studie). Hier lag das mediane Gesamtüberleben in der Abirateron-Gruppe bei 30,7 Monaten

Sinnvolle Einsatzmöglichkeiten unter Berücksichtigung von Zulassung und Datenlage												
	Alter		ECOG		Metastasierung		Tumorlast		Progressionsrisiko		Viszerale Metastasen	
	<75	≥75	0-1	2	primär	sekundär	niedrig	hoch	niedrig	hoch	nein	ja
Docetaxel	✓	✓	✓	⊘	✓	⊘	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Abirateron	✓	✓	✓	✓ ¹	✓	⊘ ²	✓	✓	⊘ ²	✓	✓	✓
Apalutamid	✓	✓	✓	✓ ¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Enzalutamid	✓	✓	✓	✓ ¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ ³

¹ Aufgrund von Verträglichkeit
² Aufgrund des Zulassungsstatus
³ Wenn zuvor genannte Optionen nicht verfügbar

[Abb. 3] Zwei Haken: Sinnvoller Einsatz, Ein Haken: Einsatz möglich, Verbotsscheine: Einsatz nicht empfohlen

gegenüber 14,8 Monaten im Kontrollarm bei viszeraler Metastasierung (HR 0,53; 95 % CI 0,37 – 0,76). Eine weitere Option bei viszeraler Metastasierung stellt das Zweitgenerations-Antiandrogen Apalutamid dar. Hier konnte gegenüber der alleinigen ADT das Gesamtüberleben durch Kombination ebenfalls deutlich verbessert werden (HR 0,76; 95 % CI 0,47 – 1,23). Obwohl der gleichen Substanzklasse zugehörig, konnte sich dieser Vorteil für Enzalutamid in der ENZAMET-Studie nicht bestätigen (HR 1,05; 95 % CI 0,54 – 2,02).

Für den klinischen Alltag praktikable Empfehlungen zum Einsatz von Kombinationstherapien sind in Abbildung 3 dargestellt.

Zusammenfassung

Die Studienergebnisse von CHAARTED, LATITUDE, TITAN, ENZAMET und STAMPEDE haben die Therapie des mHSPC in den letzten 8 Jahren revolutioniert. Die Kombinationstherapie gilt heutzutage in diesem Stadium als

Goldstandard. Hierdurch kann gegenüber der alleinigen ADT das Gesamtüberleben um mindestens 1,5 Jahre verlängert werden. Auch wenn ein direkter Vergleich zwischen den Studien nicht zulässig ist, kann davon ausgegangen werden, dass die genannten Substanzen einen mehr oder weniger vergleichbaren Gesamtüberlebensvorteil erzielen. Sowohl in Bezug auf Nebenwirkungen als auch bezüglich der arzneimittelrechtlichen Zulassung unterscheiden sich die Substanzen. Letzteres muss insbesondere für Abirateron berücksichtigt werden. Docetaxel bietet insbesondere Vorteile gegenüber der alleinigen ADT bei primärer Metastasierung, hoher Tumorlast und Viszeralmetastasen. Gleiches gilt für Abirateron. Apalutamid weist ein sehr breites Einsatzspektrum auf. Gleiches gilt für Enzalutamid mit der Einschränkung, dass der Gesamtüberlebensvorteil bei Vorliegen einer viszeralen Metastasierung nicht gegeben ist. Die Evidenzlage für den Einsatz einer der vier Substanzen bei ECOG-2-Patienten ist schlecht. ■

LITERATUR

1. Borgmann, V., Hardt, W., Schmidt-Gollwitzer, M., Adenauer, H. & Nagel, R. Sustained suppression of testosterone production by the luteinising-hormone releasing-hormone agonist buserelin in patients with advanced prostate carcinoma. A new therapeutic approach? *Lancet Lond. Engl.* 1, 1097–1099 (1982).
2. Klotz, L. Boccon-Gibod, L., Shore, ND., et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 102, 1531-8 (2008).
3. Samson, D. J. et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 95, 361–376 (2002).
4. Caubet, J. F. et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal anti-androgens. *Urology* 49, 71–78 (1997).
5. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet Lond. Engl.* 355, 1491–1498 (2000).
6. Akaza, H. et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 115, 3437–3445 (2009).
7. Locke, J. A. et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res.* 68, 6407–6415 (2008).
8. Isaacs, J. T. & Coffey, D. S. Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res.* 41, 5070–5075 (1981).
9. Gan, L. et al. Inhibition of the androgen receptor as a novel mechanism of taxol chemotherapy in prostate cancer. *Cancer Res.* 69, 8386–8394 (2009).
10. Gravis, G. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14, 149–158 (2013).
11. Kyriakopoulos, C. E. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 36, 1080–1087 (2018).
12. Clarke, N. W. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 30, 1992–2003 (2019).
13. Fizazi, K. et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 20, 686–700 (2019).
14. James, N. D. et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N. Engl. J. Med.* 377, 338–351 (2017).
15. Chi, K. N. et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 381, 13–24 (2019).
16. Stenzl A, Dunshee C, De Girogi U, Alekseev B, Iguchi T, Szmulewitz RZ, et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. *Eur Urol* 2020; 78: 603-14.
17. Davis ID, et al. Enzalutamid with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Eng J Med* 2019; 381: 121-31.
18. Hoyle, A. P. et al. Abiraterone in 'High-' and 'Low-risk' Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 76, 719–728 (2019).

KONTAKT

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

Schwangerschaft nach allogener Stammzelltransplantation

Annika Neu¹ und Katja Sockel¹, Maren Goeckenjan², Johannes Schetelig^{1,3}

¹ Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, TU Dresden

² Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, TU Dresden

³ DKMS Clinical Trials Unit, Dresden

Die allogene Blutstammzelltransplantation stellt für viele hämatologische Neoplasien die einzig kurative Therapieoption dar. Verbesserte Transplantationsverfahren und optimierte Supportivtherapien haben dabei in den letzten Jahren erfreulicherweise zu einer steigenden Anzahl von Langzeitüberlebenden geführt [1]. Für diese Patientinnen und Patienten steht die Erlangung eines möglichst normalen gesundheitlichen und sozialen Lebens im Vordergrund. Vor allem für jüngere Patientinnen und Patienten gehört hierzu auch der Kinderwunsch nach überstandener Krebserkrankung. Gonadale Dysfunktion und ein permanenter Verlust der Fruchtbarkeit stellen jedoch gerade bei Transplantationsempfängerinnen und -empfängern aufgrund der vorangegangenen, meist intensiven Chemo- oder Strahlentherapie, der transplantationsbedingten Morbidität und der immunsuppressiven Langzeitmedikation ein relevantes Problem dar, das als schwerwiegende Einschränkung der Lebensqualität wahrgenommen wird. [1] (Abb. 1)

Systematische Daten zur Schwangerschaftsrate nach allogener Stammzelltransplantation in Deutschland fehlen bisher. Im Rahmen der deutschen Kooperativen Transplantationsstudien-gruppe (KTS) wurde daher das Projekt zur „Erfassung von Schwangerschaften nach allogener Stammzelltransplantation in Deutschland“ unter Leitung der Medizinischen Klinik I in Kooperation mit dem Kinderwunschzentrum am Universitätsklinikum Dresden initiiert.

Hierbei wurden retrospektiv die Daten aller gebärfähigen Frauen (zwischen 18 und 40 Jahren) erfasst, die in



[Abb. 1] Die Verwirklichung eines Kinderwunsches spielt für die Lebensqualität eine große Rolle.

© Bild: Freepik.com

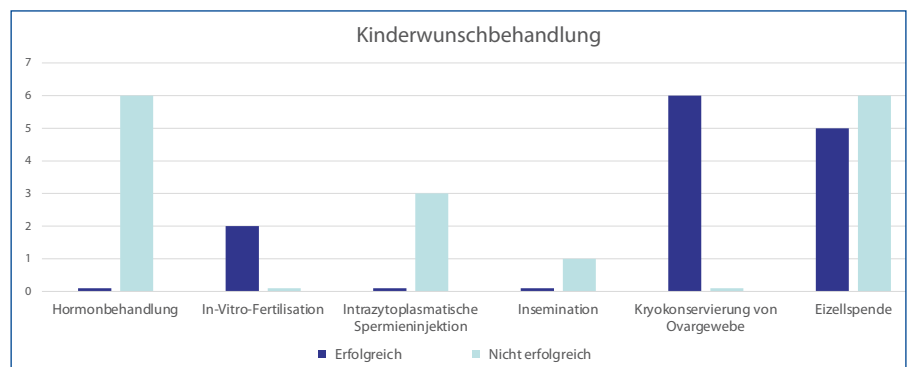
den letzten 15 Jahren (zwischen 2003 und 2018) eine allogene Stammzelltransplantation in einem deutschen Transplantationszentrum durchlaufen haben und deren Daten im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) dokumentiert wurden. Frauen mit Schwangerschaft nach Transplantation wurden um ihr Einverständnis zu einem Interview gebeten. Darin wurden Detailinformationen zur Konzeption, zum Verlauf der Schwangerschaft und zur Entwicklung des Kindes erfragt. Die erhobenen Daten sollen nicht nur als Hilfestellung im alltäglichen ärztlichen Aufklärungsgespräch zur allogenen Stammzelltransplantation von jungen Patientinnen mit noch bestehendem Kinderwunsch dienen, sondern könnten darüber hinaus auch zur weiteren Optimierung des Transplantationsverfahrens bei jungen Patientinnen herangezogen werden.

Erste Ergebnisse - Welche Frauen sind schwanger geworden?

Insgesamt wurden 2.654 Frauen im gebärfähigen Alter zwischen 2003 und 2018 in Deutschland transplantiert. Von diesen Frauen sind 50 mindestens einmal schwanger geworden, ein Teil von ihnen sogar mehrfach, so dass insgesamt 73 Schwangerschaften resultierten [2]. Ein Großteil der Schwangerschaften verlief dabei erfolgreich (53 Lebendgeburten). Die Schwangerschaften traten im Median 4,7 Jahre nach Transplantation auf. Am häufigsten wurden Schwangerschaften bei Patientinnen dokumentiert, die zum Transplantationszeitpunkt zwischen 18 und 25 Jahre alt waren, während bei den >35-Jährigen keine Schwangerschaften mehr beobachtet wurden. Hierfür kommen verschiedene Gründe in Betracht: Neben einem reduzierten Eizellpool in höherem Alter besteht für diese Patientinnen möglicherweise schlichtweg kein

Schwangerschaftswunsch mehr (eventuell waren schon Kinder vorhanden). Schwangerschaften traten sowohl bei nicht-malignen Erkrankungen (aplastische Anämie, Hämoglobinopathien) als auch bei malignen hämatologischen Erkrankungen (AML, CML, Lymphome, Myelodysplastische Syndrome) auf, die mit einer oft intensiven chemotherapeutischen Behandlung verbunden waren.

Direkt vor Stammzelltransplantation erfolgt eine (radio-) chemotherapeutische Vorbehandlung, die sogenannte Konditionierung, welche notwendig ist, um noch verbliebene Tumorzellen zu eradizieren und „Platz zu schaffen für die neuen Spenderzellen“. Hierbei wird eine myeloablative von einer nicht-myeloablativen Konditionierung unterschieden [3]. Vor allem bei den myeloablativen Konditionierungsschemata, welche hochdosierte Alkylantien und/oder Ganzkörperbestrahlung [3] enthalten, besteht ein hohes Risiko für eine dauerhafte Schädigung der Ovarien und Follikel [4][5]. In unseren Daten zeigte sich, dass zwar erwartungsgemäß mehr Schwangerschaften nach nicht-myeloablativer Konditionierung aufgetreten waren, jedoch auch 10 Frauen, die myeloablativ konditioniert wurden, schwanger geworden sind. Besonders hervorzuheben ist hier, dass ein relevanter Teil der Patientinnen (1/3 der Frauen, die später schwanger geworden sind) auch eine Ganzkörperbestrahlung erfahren hat, 3 Patientinnen sogar mit hohen Strahlendosen >10 Gray [2]. Eine vorangegangene Graft-versus-Host-Disease (GVHD) [6], welche nicht nur zu dauerhaften Organläsionen führen kann, sondern vor allem auch eine intensive immunsuppressive Therapie nach sich



[Abb. 2] Erfolg einer Kinderwunschbehandlung nach vorausgegangener Stammzelltransplantation.

zieht [6], stellte keinen Hinderungsgrund dar, später eine Schwangerschaft zu entwickeln. Die Hälfte der 50 Frauen, die später schwanger geworden sind, litten im Krankheitsverlauf an einer akuten GVHD, sowie 14 von 50 an einer chronischen GVHD (cGVHD). Interessanterweise lag bei zwei Frauen zum Zeitpunkt der Schwangerschaft noch eine aktive cGVHD vor, welche mit Steroiden bzw. Steroiden und Cyclosporin A (CSA) immunsuppressiv behandelt wurde.[2]

Detailinformationen zur Konzeption, zum Schwangerschaftsverlauf und zur Kindesentwicklung

Mithilfe einer telefonischen Befragung konnten bei einem Teil der Patientinnen (32 Patientinnen mit 56 Schwangerschaften) Detailinformationen erhoben werden.

Überraschend zeigte sich hier, dass 40 der 56 Schwangerschaften (73 %) spontan entstanden sind. Nur ein Viertel der Schwangerschaften ist in Folge einer Kinderwunschbehandlung aufgetreten. Teilweise wurden Kinderwunschbehandlungen mehrfach durchgeführt bzw. verschiedene Methoden angewendet, bis eine Schwangerschaft eingetreten ist. Vielversprechend erscheint dabei

die Entnahme und Kryokonservierung von Ovargewebe vor und Retransplantation nach abgeschlossener Stammzelltransplantation (Abb. 2). Auch die in Deutschland nicht erlaubte, aber im Ausland mögliche Eizellspende stellt eine genutzte Option dar, um den Kinderwunsch nach erfolgreicher Stammzelltransplantation zu verwirklichen. Die Frühgeburtlichkeit in der Gesamtkohorte der Schwangeren nach Stammzelltransplantation lag mit 10/50 (20 %) etwas höher als in der Normalbevölkerung (ca. 8 %). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung konnte bei allen geborenen Kindern eine normale Kindesentwicklung festgestellt werden. Es sind keine kongenitalen Anomalien aufgetreten, ein vermehrtes Auftreten von Erkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Schwangerschaften (vor allem auch spontane Schwangerschaften) sowie erfolgreiche Lebendgeburten nach allogener Stammzelltransplantation, trotz zum Teil vorangegangener intensiver (radio-) chemotherapeutischer Vorbehandlung, möglich sind – wenn auch selten. Eine

interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Planung fertilitätserhaltender Maßnahmen bleibt daher weiterhin absolut sinnvoll. Die Kryokonservierung von Ovargewebe stellt eine zunehmend genutzte und vielversprechende Methode der Fertilitätsprotektion dar. Während die Kosten für die Kryokonservierung von Eizellen für Frauen bis zum vollendeten 40. Lebensjahr seit dem 1. Juli 2021 von den gesetzlichen Krankenkassen getragen werden, ist die Kostenübernahme für die Kryokonservierung von

Ovargewebe zum aktuellen Zeitpunkt noch ausstehend. Darüber hinaus haben die oben beschriebenen Daten gezeigt, dass auch die Eizellspende eine solide Option zur Erfüllung des Kinderwunsches darstellt. Die Legalisierung der Eizellspende in Deutschland wäre nicht nur eine direkte Erleichterung für betroffene Paare, welche sich momentan im Ausland Hilfe suchen, sondern würde auch die Akzeptanz dieser Methode im familiären Umfeld der betroffenen Eltern erhöhen. ■

KONTAKT

Dr. med. Katja Sockel
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
katja.sockel@ukdd.de

REFERENZEN

- [1] Loren A.W., Chow E, Jacobsohn DA et al., „Pregnancy After Hematopoietic-cell Transplantation: A Report From the Late Effects Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)“, *Biol Blood Marrow Transplant* 2011, Feb;17(2):157-66, doi: 10.1016/j.bbmt.2010.07.009.
- [2] Sockel K, Frank S, Neu A, et al. „Abstractband für die Virtuelle Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 09.–11. Oktober 2020: Abstracts“, *Oncol Res Treat* 2020; 43(suppl 4):1-292. S. 240, Abstract 298, doi: 10.1159/000510995.
- [3] Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D et al., „Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions“. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Dec;15(12):1628-33., doi: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004.
- [4] Carter A, Robison LL, Francisco L et al., „Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study.“ *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jun;37(11):1023-9., doi: 10.1038/sj.bmt.1705364.
- [5] Shanis D, Merideth M, Pulanic TK et al., „Female long term survivors after allo-HSCT: evaluation and management“, *Semin Hematol*. 2012 Jan;49(1):83-93 , doi: 10.1053/j.seminhematol.2011.10.002.
- [6] Zeiser R, Blazar BR, „Acute Graft-versus-Host Disease Biology, Prevention and Therapy“, *N Engl J Med*, 2017 Nov 30;377(22):2167-2179, doi: 10.1056/NEJMr1609337.

Ganzgenom- und Transkriptomsequenzierung zur Stratifizierung molekularer Krebstherapie in der Klinik: Das NCT/DKTK MASTER-Programm

Christoph Heining, Daniela Richter, Hanno Glimm

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

Die zunehmende Verfügbarkeit molekularer Diagnostik bei Tumorerkrankungen sowie eine stetig wachsende Anzahl therapeutischer Angriffspunkte und effektiver zielgerichteter Therapien haben zu einer erheblichen Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten bei vielen Tumorentitäten geführt. Das NCT/DKTK MASTER (Molecularly Aided Stratification For Tumor Eradication Research) Programm bietet die Möglichkeit einer umfassenden molekularen Charakterisierung fortgeschrittener maligner Erkrankungen mittels Ganzgenom-/Exom- und Transkriptomsequenzierung. In das Programm können Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die jünger als 51 Jahre sind oder an seltenen Tumorerkrankungen leiden. Eine Aufnahme in das Programm kann sowohl an den beiden NCT-Standorten Dresden und Heidelberg wie auch allen anderen Partnerstandorten des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) erfolgen, sofern die Einschlusskriterien für eine Teilnahme erfüllt sind.

Die DNA- und RNA-Sequenzierung der Tumor- und Blutproben wie auch die bioinformatische Annotation der Sequenzierdaten wird am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg durchgeführt. Im Anschluss

erfolgt eine ärztliche Beurteilung und klinische Einordnung der genomischen Befunde im Kontext des individuellen Falles in den Fachabteilungen für Translationale Medizinische Onkologie und Humangenetik. Die Ergebnisse der Diagnostik und resultierende klinische Implikationen werden in einem interdisziplinären molekularen Tumorboard (MTB) besprochen, welches zweimal wöchentlich als Videokonferenz unter Beteiligung mehrerer DKTK-Zentren wie auch zuweisender Kliniken und Praxen stattfindet (Abb. 1). Zur Strukturierung der Behandlungsempfehlungen erfolgt eine Zuordnung in verschiedene Behandlungspfade (sogenannte Baskets), zudem werden die den zielgerichteten Therapien zugrundeliegenden klinischen oder wissenschaftlichen Evidenzen aufgeführt (Abb. 2) und geprüft, inwieweit die Teilnahme an einer klinischen Studie möglich ist.

Die klinischen Erfahrungen aus 1.310 im molekularen Tumorboard (MTB) diskutierten Fällen, die zwischen März 2012 und November 2018 in das Programm eingeschlossen worden waren, wurden nun in der Fachzeitschrift *Cancer Discovery* [1] veröffentlicht. Im Rekrutierungszeitraum waren 2.340 Patientinnen und Patienten für das Programm registriert worden, von denen 1.484

eingeschlossen werden konnten und eine umfassende molekulare Diagnostik erhielten, 1.310 Fälle (88,3 %) wurden bis November 2018 im MTB diskutiert. 1.096 (83,7 %) der Patientinnen und Patienten hatten mindestens 1 Vortherapie erhalten, das mediane Alter lag bei 45 (16–82) Jahren. Entsprechend der Einschlusskriterien mit Fokus auf seltene Tumorerkrankungen stellten Weichteilsarkome (n=351), neuroendokrine und adrenale (n=127) sowie hepatopankreatobiliäre (n=108) Tumoren die häufigsten Entitäten dar. Molekular stratifizierte Interventionen wurden in 1.153 Fällen (88,0 %) empfohlen und basierten auf Alterationen in 472 Genen und 6 komplexen Biomarkern. Medikamente, die Veränderungen der DNA-Reparatur (26,8 %) oder Tyrosinkinase (25,8 %) adressieren, sowie immuntherapeutische Ansätze (10,7 %) wurden am häufigsten empfohlen. Zu 8,2 % basierten die Behandlungsempfehlungen auf klinischen Daten aus Studien oder Fallberichten zur vorliegenden Entität, weitaus häufiger auf klinischen Erfahrungen zur Effektivität des empfohlenen Medikamentes bei anderen Tumorentitäten (46,5 %). Präklinische Daten oder molekularbiologische Erwägungen stellten in 28,2 % bzw. 17,1 % die Rationale für eine Empfehlung dar.



[Abb. 1]
Ablauf NCT/DKTK
MASTER-Programm

Bei 362 Patientinnen und Patienten konnten die empfohlenen zielgerichteten Behandlungen im Kontext von Studien und Compassionate Use-Programmen oder auch mit etablierten Medikamenten im Rahmen oder außerhalb der zugelassenen Indikation (off-label) umgesetzt werden. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten litten an weit fortgeschrittenen und zum Teil multipel systemisch vorbehandelten (Median 3 Vortherapien) Tumorerkrankungen. Hauptgründe dafür, dass Therapien nicht umgesetzt werden konnten, waren Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder Tod, Nichtverfügbarkeit der Therapie in der spezifischen Situation und fehlende Kostenübernahme durch Krankenkassen. Bei 181 Patientinnen und Patienten konnte der Behandlungserfolg unter der zielgerichteten Behandlung mit dem Ansprechen auf die jeweils letzte Therapie vor molekularer Stratifizierung verglichen werden. Die objektive Remissionsrate (ORR, komplette und partielle Remissionen [CR, PR]) konnte hierbei von 16,3 % auf 23,9 % verbessert werden, auch die Erkrankungskontrollrate (DCR, stabile Erkrankungen [SD], CR, PR) stieg unter zielgerichteter Therapie von 46,3 % auf 55,3 %. Besonders häufig war ein Ansprechen bei Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, hepatopankreatikobiliären Tumoren sowie CUP-Syndromen zu beobachten. Einen weiteren mittlerweile etablierten Endpunkt der Präzisionsonkologie stellt die PFS Ratio (PFSr) dar. Hierbei wird in jedem individuellen Fall das progressionsfreie Intervall unter molekular stratifizierter Therapie (PFS2) in das Verhältnis zum progressionsfreien Intervall unter vorangegangener

- m1A** In **derselben Tumorentität** ist der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer biomarker-stratifizierten Kohorte in einer adäquat gepowerten **prospektiven Studie oder Metaanalyse** gezeigt worden.
- m1B** In **derselben Tumorentität** ist der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer biomarker-stratifizierten Kohorte in einer adäquat gepowerten **prospektiven Studie (Marker sekundärer Endpunkt)** oder einer **retrospektiven Kohorte** oder **Fall-Kontroll-Studie** gezeigt worden.
- m1C** In **derselben Tumorentität** ist bei Vorliegen des Biomarkers eine klinische Wirksamkeit in einem oder mehreren **Fallberichten** gezeigt worden.
- m2A** In **anderen Tumorentitäten** ist der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer biomarker-stratifizierten Kohorte in einer adäquat gepowerten **prospektiven Studie oder Metaanalyse** gezeigt worden.
- m2B** In **anderen Tumorentitäten** ist der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer biomarker-stratifizierten Kohorte in einer adäquat gepowerten **prospektiven Studie (Marker sekundärer Endpunkt)** oder einer **retrospektiven Kohorte** oder **Fall-Kontroll-Studie** gezeigt worden.
- m2C** In **anderen Tumorentitäten** ist bei Vorliegen des Biomarkers eine klinische Wirksamkeit in einem oder mehreren **Fallberichten** gezeigt worden.
- m3** **Präklinische Daten** (in-vitro-/in-vivo-Modelle, funktionelle genetische Untersuchungen) zeigen eine Assoziation des Biomarkers mit der Wirksamkeit der Medikation, welche durch eine wissenschaftliche Rationale gestützt wird.
- m4** Eine **wissenschaftliche Rationale** legt eine Assoziation des Biomarkers mit der Wirksamkeit der Medikation nahe, welche bisher nicht durch (prä)klinische Daten gestützt wird.

[Abb. 1] Evidenzlevel bei zielgerichteten Therapieempfehlungen im NCT/DTK MASTER-Programm

Therapie (PFS1) gestellt, eine PFSr (PFS2/PFS1) > 1,3 wird als klinischer Benefit gewertet. Legt man diesen Endpunkt zugrunde, der bei 300 Patientinnen und Patienten erhoben werden konnte, zeigt sich ein Behandlungserfolg in 107 Fällen (35,7 %). Die Wirksamkeit war hierbei nicht nur auf Behandlungen beschränkt, denen eine klinische Evidenz (m1A-C oder m2A-C) zugrunde lag und bei denen 55–72 % bzw. 21–36 % der Patientinnen und Patienten von der stratifizierten Therapie profitieren konnten, sondern war auch unter Therapien zu beobachten, die auf einer präklinischen

oder biologischen Rationale basierten (34–36 %). Die Ergebnisse der molekularen Analysen hatten zudem Einfluss auf die Tumordiagnose und humangenetische Fragestellungen. So wurde in 58 Fällen (4,4 %) auf Basis der molekularen Daten eine histologische Reevaluation der Diagnose empfohlen; dies betraf allen voran CUP-Syndrome und Weichteilsarkome. Die Indikation für eine humangenetische Beratung wurde 156-mal gestellt (14,2 %).

Die Ergebnisse des MASTER-Programmes zeigen damit die Anwendbarkeit

einer breiten molekularen Diagnostik inklusive Ganzgenom- und Transkriptomsequenzierung im klinischen Kontext. Zudem führte die Diagnostik in vielen Fällen trotz weit fortgeschrittener Stadien und mehreren Vortherapien zu

zusätzlichen, zum Teil sehr wirksamen Behandlungsoptionen und relevanten diagnostischen und humangenetischen Informationen. Weitere Ziele des Programmes sind unter anderem die Integration zusätzlicher diagnostischer und

funktioneller Methoden der Tumorkarakterisierung sowie die Initiierung weiterer assoziierter Basketstudien, um molekular stratifizierte Therapien einem noch größeren Patientenanteil zugänglich machen zu können. ■

KONTAKT

Dr. med. Christoph Heining
Abteilung für Translationale Medizinische
Onkologie, Nationales Centrum für
Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)
Fetscherstrasse 74, c/o PF 64, 01307 Dresden
christoph.heining@nct-dresden.de

REFERENZEN

1. Horak P, Heining C, Kreutzfeldt S, et al. (2021) Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. *Cancer Discov.* 2021. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0126. Online ahead of print.

MEDIZINISCHES VERSORGUNGSZENTRUM AM UNIVERSITÄTSKLINIKUM

Schonend und hochpräzise bestrahlen

Der Fachbereich Strahlentherapie des MVZ bietet modernste Verfahren zur schonenden Bestrahlung von Krebserkrankungen. Bei der „stereotaktischen Bestrahlung“ werden kleine Tumoren, Lymphknoten oder Knochenmetastasen hochpräzise und in nur wenigen Bestrahlungssitzungen behandelt. Dieses Verfahren kommt u.a. bei Patienten mit Metastasen eines Prostatakarzinoms erfolgreich zum Einsatz. Ob dieses Verfahren für Sie oder Ihren Patienten in Frage kommt, erörtern wir gern in einem gemeinsamen Gespräch.

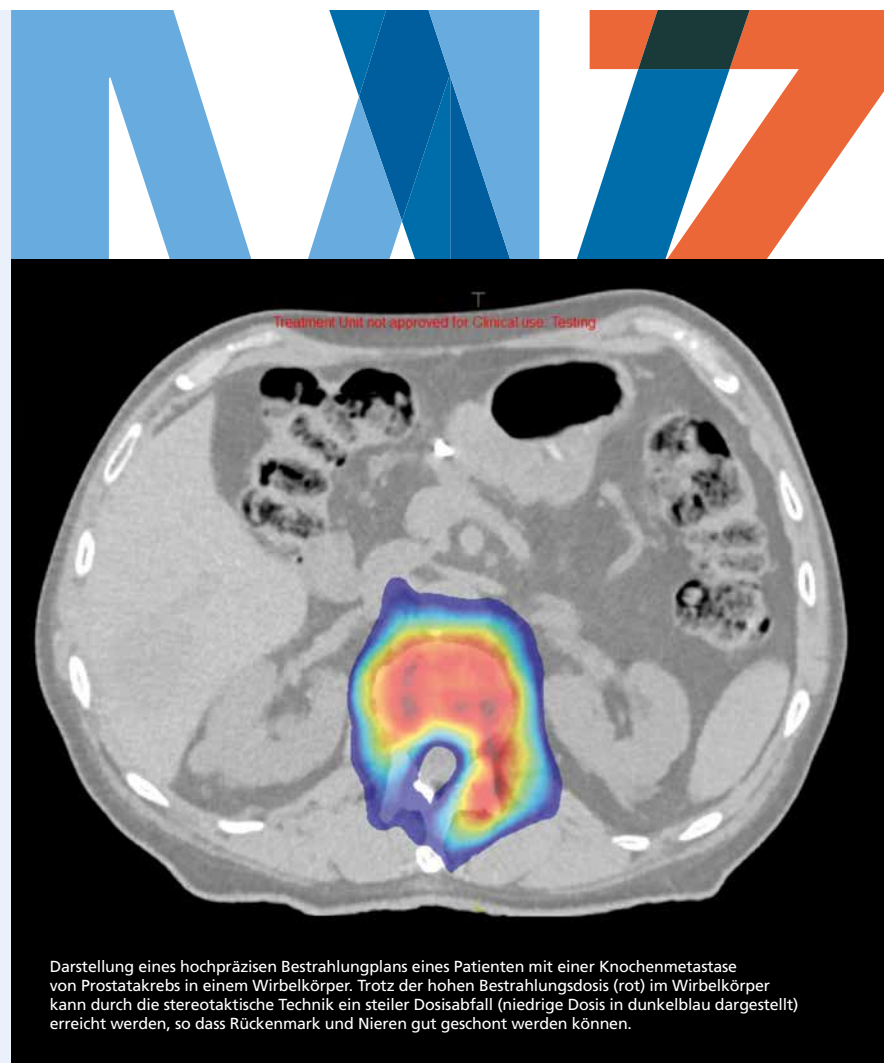
Strahlentherapie

☎ 0351 458-3352 · 📞 -7308

✉ strahlentherapie@mvzdresden.de

🌐 www.mvzdresden.de

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus



Darstellung eines hochpräzisen Bestrahlungsplans eines Patienten mit einer Knochenmetastase von Prostatakrebs in einem Wirbelkörper. Trotz der hohen Bestrahlungsdosis (rot) im Wirbelkörper kann durch die stereotaktische Technik ein steiler Dosisabfall (niedrige Dosis in dunkelblau dargestellt) erreicht werden, so dass Rückenmark und Nieren gut geschont werden können.

Neue Forschungsansätze für Patientinnen mit Eierstockkrebs

Was uns das Blut über den Tumor verrät und wie wir künftig Patientinnen mit einer Platinresistenz behandeln könnten

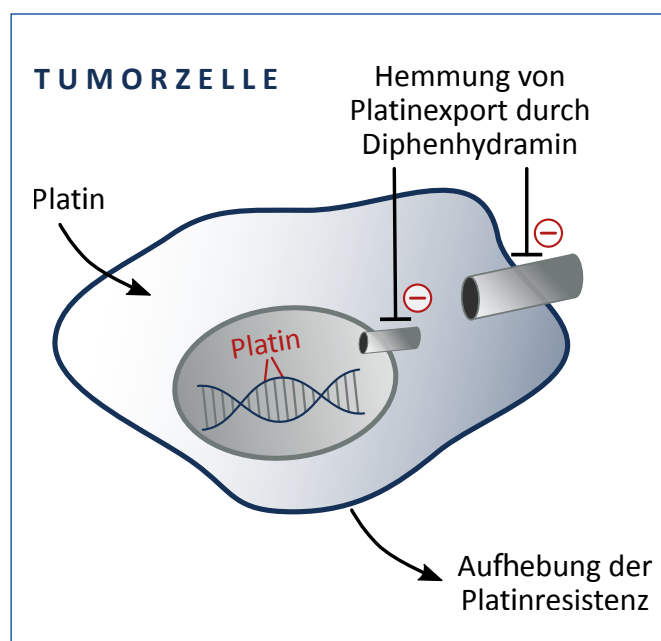
Pauline Wimberger^{1,2,3}, Jan Dominik Kuhlmann^{1,2,3}

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

² Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Dresden, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR), Dresden

³ Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Dresden, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

Eierstockkrebs ist die führende Todesursache unter den gynäkologischen Tumorerkrankungen. Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass sich ein Tumor im Eierstock erst in einem sehr späten Stadium durch entsprechende Symptome bemerkbar macht, was die Heilungschancen erheblich verringert [1]. Die Standardbehandlung des Eierstockkrebses umfasst eine radikale operative Entfernung des Tumors, gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie sowie die Hinzunahme von zielgerichteten Medikamenten. Zu diesen zielgerichteten Medikamenten gehört zum einen Bevacizumab, ein Antikörper mit antiangiogener Wirkung, der die Gefäßneubildung im Tumor hemmen soll, sowie die Hinzunahme von sogenannten „PARP-Inhibitoren“, u. a. bei Patientinnen mit einer BRCA-Mutation, welche die Tumorzellen durch gezielte Unterdrückung bestimmter DNA-Reparaturmechanismen eliminieren sollen [2–5]. Trotz moderner Behandlungskonzepte erleiden jedoch immer noch etwa 70 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs einen Rückfall der Erkrankung. In diesem Zusammenhang stellt insbesondere die Entwicklung einer Resistenz gegenüber der platinbasierten Chemotherapie, die primär bei etwa 15–20 % der Patientinnen beobachtet wird, eine große klinische Herausforderung dar. Daher widmet sich die Forschungsabteilung der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Dresden der Fragestellung, wie man



[Abb. 1] Das Medikament Diphenhydramin wirkt dem verstärkten Export von Platin aus der Zelle gezielt entgegen und macht die Tumorzellen wieder empfindlich für eine platinbasierte Chemotherapie.

Eierstockkrebspatientinnen mit einer schlechten Prognose, beziehungsweise einer Platinresistenz, durch innovative Biomarker frühzeitig erkennen und zielgerichtet behandeln könnte.

Untersuchung des Tumorgewebes

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Fragestellung fokussiert sich die Forschergruppe zunächst auf molekulare Veränderungen im Tumorgewebe von Eierstockkrebspatientinnen, die nachfolgend mit dem Krankheitsverlauf und den klinischen Parametern der Patientinnen verglichen werden. Hier

konnten wir feststellen, dass Karzinome, die eine vermehrte Dichte bestimmter Rezeptoren für Gefäßwachstumsfaktoren (sog. „Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)“ – Rezeptoren) auf ihrer Oberfläche aufweisen, einen aggressiveren Verlauf der Krankheit und eine schlechtere Prognose zeigen. Ferner konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass man bei Patientinnen mit stark VEGF-Rezeptor-positiven Tumoren auch häufiger sogenannte „disseminierte Tumorzellen“ (DTCs) im Knochenmark findet [6]. Als DTCs werden solche Tumorzellen bezeichnet, die den Ort des

Tumors im Eierstock verlassen und sich als einzelne Zellen im Knochenmark einnisten. Patientinnen mit Nachweis solcher DTCs haben eine schlechtere Prognose, da DTCs über Jahre im Knochenmark überdauern und auch noch nach langer Latenzzeit einen Rückfall der Erkrankung auslösen können. Daher könnte künftig die Bestimmung von VEGF-Rezeptoren im Tumor als Biomarker für eine individuelle Prognoseabschätzung beim Eierstockkrebs genutzt werden.

Blutbasierte Biomarker zur Prädiktion (Voraussage) einer Platinresistenz

Da das primäre Tumorgewebe häufig nur zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Rahmen der Operation zur Verfügung steht, ist es äußerst wünschenswert, neue Biomarker auch im Blut zu identifizieren, da Blut auch nach einer vollständigen operativen Entfernung des Tumors untersucht werden kann. Besonders interessant sind in diesem Zusammenhang prädiktive Biomarker, die bereits im Vorfeld das Ansprechen auf z. B. die Chemotherapie voraussagen. Nach aktuellem wissenschaftlichen Kenntnisstand geben Tumoren stetig molekulare Bestandteile, wie etwa Proteine oder Nukleinsäuren in die Blutbahn ab, auch wenn sich noch keine Metastasen im Körper gebildet haben. In diesem Kontext interessiert sich das Forscherteam der Universitätsfrauenklinik Dresden für die „Spuren“, die der Eierstockkrebs im Blut betroffener Patientinnen hinterlässt.

Vor diesem Hintergrund haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erstmalig zeigen können, dass das Protein Calretinin, welches normalerweise

an der Funktion von gesunden Nervenzellen beteiligt ist, auch frei im Blut von Eierstockkrebspatientinnen zirkuliert und dies in höheren Konzentrationen als bei gesunden Blutspenderinnen. Interessanterweise ergab sich bei diesen Untersuchungen, dass eine erhöhte Calretinin-Konzentration im Blut zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Platinresistenz voraussagen kann. Somit stellt das Protein Calretinin einen sehr vielversprechenden Kandidaten für einen prädiktiven und blutbasierten Biomarker dar, mit dem man eine Platinresistenz frühzeitig erkennen könnte [7].

Gezielter Therapieansatz gegen den platinresistenten Eierstockkrebs

Was können wir Eierstockkrebspatientinnen anbieten, wenn wir mit Hilfe von innovativen Biomarkern eine Platinresistenz frühzeitig voraussagen können? Die Erkennung einer Platinresistenz alleine ist nur dann für eine Patientin hilfreich, wenn daraus eine klinische Konsequenz im Sinne einer personalisierten Therapie erfolgt. In diesem Kontext erforscht unsere Arbeitsgruppe neue pharmakologische Strategien zur Behandlung platinresistenter Ovarialkarzinome. Das Ziel der Forschenden ist es, Substanzen zu identifizieren, welche, in Kombination mit der platinbasierten Chemotherapie verabreicht, die Empfindlichkeit der resistenten Tumorzellen gegenüber der Chemotherapie wiederherstellen. Man spricht hier auch von sogenannten „Platinsensitizern“. Die molekularen Mechanismen der Platinresistenz sind äußerst komplex und vielfältig. Ein besonders gut bekannter Schlüsselmechanismus der Platinresistenz besteht darin, dass resistente Tumorzellen verstärkt

bestimmte Membranpumpen aktivieren, welche das Platin effektiv aus der Zelle entfernen, bevor es seine therapeutische Wirkung entfalten kann. Interessanterweise konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Dresden herausfinden, dass das bereits zugelassene Medikament Diphenhydramin, welches normalerweise gegen Allergien und Übelkeit eingesetzt wird, dem verstärkten Export von Platin aus der Zelle gezielt entgegenwirkt und somit die Eigenschaften eines Platinsensitizers erfüllen könnte. Durch aufwändige molekulare Analysen konnte das Forscherteam der Frauenklinik Dresden demonstrieren, dass Diphenhydramin und zwei Derivate dieser Substanz auf Grund ihrer molekularen Strukturen an die Resistenz assoziierten Membranpumpen, insbesondere die Membranpumpe mit der Bezeichnung MRP5, binden und deren Funktion effektiv hemmen [8]. Klinische Studien sind in Planung und sollen nun zeigen, ob dieser Effekt, der bisher nur auf der Ebene der Zellkultur im Labor beschrieben wurde, auch bei Patientinnen zu beobachten ist. ■

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 (GCIg OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005, 16 Suppl 8:viii7-viii12.
3. Karam A, Ledermann JA, Kim JW, Sehouli 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 (GCIg) 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. 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.
6. Wimberger P, Chebouti I, Kasimir-Bauer S, Lachmann R, Kuhlisch E, Kimmig R, Suleyman E, Kuhlmann JD: Explorative investigation of vascular endothelial growth factor receptor expression in primary ovarian cancer and its clinical relevance. *Gynecol Oncol* 2014, 133(3):467-472.
7. Link T, Passek S, Wimberger P, Frank K, Vassileva YD, Kramer M, Kuhlmann JD: Serum calretinin as an independent predictor for platinum resistance and prognosis in ovarian cancer. *Int J Cancer* 2020, 146(9):2608-2618.
8. Melnikova M, Wauer US, Mendus D, Hilger RA, Oliver TG, Mercer K, Gohlke BO, Erdmann K, Niederacher D, Neubauer H et al: Diphenhydramine increases the therapeutic window for platinum drugs by simultaneously sensitizing tumor cells and protecting normal cells. *Mol Oncol* 2020, 14(4):686-703.

KONTAKT

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

Open Data in der präklinischen Protonentherapieforschung

Veröffentlichung eines umfassenden Bildgebungsdatensatzes aus der präklinischen Protonenforschung ermöglicht Innovationen in verschiedenen Forschungsbereichen

Theresa Suckert^{1,2}, Johannes Müller^{1,3,4}

¹ OncoRay – Nationales Zentrum für Strahlenforschung in der Onkologie

² Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Dresden, und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

³ Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institut für Radioonkologie – OncoRay

⁴ DFG Cluster of Excellence „Physics of Life“, TU Dresden

Open Data

Das Durchführen von Tierversuchen war und ist ein wichtiges Standbein der präklinischen Forschung. Mindestens ebenso alt sind die dabei stets im Raum stehenden ethischen Bedenken: Der Nutzen sowie der Einsatz von Tierleben müssen in der Praxis sorgsam gegeneinander abgewogen werden. Die 3R-Prinzipien – die Reduktion, das Verbessern („Refinement“) und das Ersetzen („Replacement“) von Tierversuchen – bieten Forschenden dabei die Leitlinien für das Formulieren von ethisch akzeptablen Tierversuchen. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler eines Verbundprojekts des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf (HZDR) und des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) haben sich im Kontext der 3R-Prinzipien für einen neuen Weg der Umsetzung entschieden: die Veröffentlichung von Primärdaten (Open Data). Dabei werden bestehende wissenschaftliche Datensätze aus durchgeführten Tierexperimenten öffentlich und kostenlos für Dritte verfügbar gemacht. Dadurch können Tierversuche mit ähnlichen Fragestellungen vermieden und das volle Potential bestehender Experimente ausgeschöpft werden.

Maushirnbestrahlung mit Protonen

Die veröffentlichten Primärdaten stammen aus einem Experiment zur Erforschung der Nebenwirkungen von Protonentherapie. Abgesehen von den ethischen Implikationen sind

Tierversuche speziell im Bereich der Protonentherapieforschung aufwendig und teuer, außerdem besitzen nur wenige Forschungsgruppen Zugang zu experimentellen Protonenanlagen. Dennoch bleiben viele offene Forschungsfragen, die zum Wohl der Patientinnen und Patienten beantwortet werden müssen. Die Untersuchung von strahleninduzierten Nebenwirkungen im Normalgewebe stellt einen solchen Fall dar. Protonentherapie wird häufig für die Behandlung von Gehirntumoren verwendet. Da die Zahl der Langzeitüberlebenden stetig zunimmt, ist auch die Reduktion möglicher Langzeitfolgen von immer größerer Bedeutung. Am OncoRay Dresden wurde jüngst ein Mausmodell für die Protonenbestrahlung von Gehirnszubvolumina etabliert [1] und darauf basierend eine Dosisfindungsstudie durchgeführt [2]. Dadurch können klinisch relevante Nebenwirkungen in Mausgehirnen hervorgerufen und anschließend auf molekularer, zellulärer und Gewebsebene untersucht werden. Die Primärdaten der Experimente wurden komplett auf dem für derartige Projekte bereit gestellten Rossendorf Data Repository (RODARE) veröffentlicht (<https://rodare.hzdr.de/record/915>).

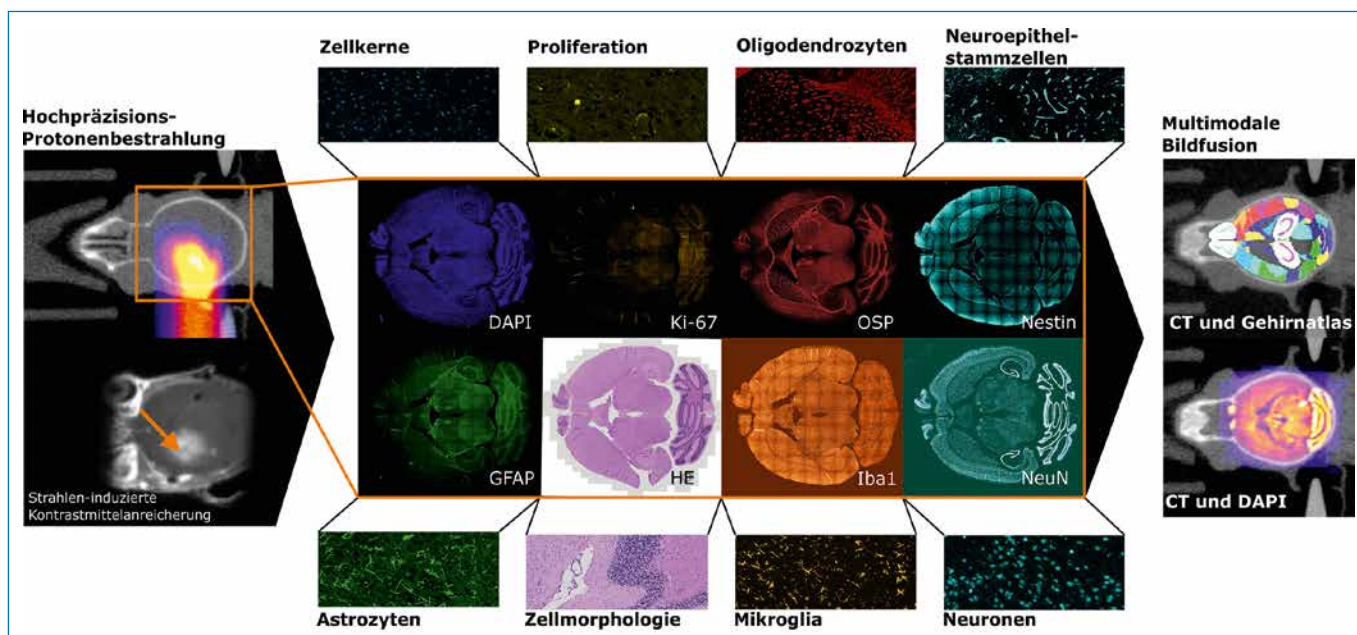
FAIR-Kriterien

Solche Datensätze müssen hierbei bestimmten Regeln folgen – den sogenannten FAIR-Kriterien. Konkret erfordert dies die Auffindbarkeit („Findable“) der Daten und insbesondere der Metadaten. So müssen notwendige Informationen der Daten (z. B. Auflösung von Bilddaten,

Bildtyp, o. ä.) ersichtlich sein. Die Daten selbst müssen eindeutig digital identifizierbar, zitierbar und zugänglich („Accessible“) sein, zum Beispiel mithilfe gängiger Internetbrowser. Die verwendeten Datenformate sollten gängigen Standards entsprechen, so dass die Daten von möglichst vielen Nutzerinnen und Nutzern verwendbar sind („Interoperable“), also insbesondere keine teuren Softwarelizenzen für proprietäre Dateiformate erforderlich sind. Als letzter Punkt soll die Wiederverwendbarkeit („Reusable“) gezeigt werden – die Urheberinnen und Urheber der Daten müssen also plausible Szenarien für die Wiederverwendung der Daten liefern.

Slice2Volume – Fusion von multimodaler medizinischer Bildgebung und Lichtmikroskopie in 3D

Der veröffentlichte Datensatz enthält umfangreiche Bilddaten mit einem Gesamtdatenvolumen von ca. 1.800 Gigabytes und besteht hauptsächlich aus verschiedenen Bilddaten von Tieren. Er enthält ein initiales CT der Maus, auf Basis dessen die genaue Dosisverteilung im bestrahlten Gewebe simuliert wurde. Weiterhin bietet der Datensatz longitudinale MRT-Messungen (T2 und T1 + Kontrastmittel) nach Bestrahlung, sowie finale histologische Bilddaten mit acht verschiedenen Markern. Die Färbungen visualisieren umfangreich die Gewebemorphologie (H&E), die allgemeine Zellkernverteilung (DAPI), die Verteilung der Hauptzelltypen im



[Abb. 1] Der veröffentlichte Datensatz enthält umfangreiche Bilddaten, darunter finale histologische Bilddaten mit acht verschiedenen Markern sowie Daten von CT- und MRT-Aufnahmen.

Gehirn (Neuronen, Astrozyten, Mikroglia, Myelin, Gefäße/neuronale Stammzellen), sowie den Proliferationsmarker Ki67. (Abb. 1)

Dieser Datensatz wurde nun nach den FAIR-Kriterien aufbereitet und als Open Data unter einer CC 4.0-Lizenz frei zur Verfügung gestellt [3]. Alle Bildgebungsdaten wurden auf das CT registriert und können somit beliebig kombiniert und korreliert werden. So kann man beispielsweise die Dosisverteilung und den hervorgerufenen MRT-Schaden im Zeitverlauf untersuchen und mit zellulären Veränderungen vergleichen. Das gleichnamige Registrierungstool „Slice2Volume“ ist auf Github verfügbar (<https://github.com/jo-mueller/Slice2Volume>) und kann für die Überlagerung („Registrierung“) beliebiger 2D- und 3D-Datensätze angewendet werden, was auch für

andere medizinische Forschungsfragen interessant ist. Die dazugehörigen Rohdaten können ebenfalls heruntergeladen und z. B. von Softwareentwicklerinnen und -entwicklern neuer Registrierungstools verwendet werden. Diese sind in der Regel auf solche bis jetzt seltenen, frei verfügbaren Datensätze angewiesen, um die Funktionsweise und Robustheit ihrer Programme unter verschiedenen Bedingungen zu prüfen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der vorgestellte Datensatz innovative Möglichkeiten in mehreren Forschungsbereichen eröffnet und die Untersuchung von Normalgewebsschäden im Gehirn nach Protonenbestrahlung zulässt. Der nächste Schritt ist, den Bekanntheitsgrad der Daten zu steigern, damit das volle Potential von Open Data ausgeschöpft werden kann. ■

REFERENZEN

- [1] T. Suckert et al., „High-precision image-guided proton irradiation of mouse brain sub-volumes,” *Radiother. Oncol.*, vol. 146, pp. 205–212, 2020.
- [2] T. Suckert et al., „Late side effects in normal mouse brain tissue after proton irradiation,” *Front. Oncol.*, vol. 10, p. 2881, Jan. 2021.
- [3] J. Müller et al., „Slice2Volume: Fusion of multimodal medical imaging and light microscopy data of irradiation-injured brain tissue in 3D,” *Rodare*, Jan. 2021.

KONTAKT

Johannes Müller
 DFG Cluster of Excellence „Physics of Life”,
 TU Dresden
johannes_richard.mueller@tu-dresden.de

Kopf-Hals-Tumorzentrum für spezialisierte interdisziplinäre Versorgung

Thomas Zahnert¹, Günter Lauer²

¹ Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Dresden

² Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Dresden

Das Kopf-Hals-Tumorzentrum am NCT/UCC wurde von der Deutschen Krebsgesellschaft als Organkrebszentrum ausgezeichnet. Patientinnen und Patienten werden hier in jeder Phase ihrer Erkrankung von einem Team erfahrener Spezialistinnen und Spezialisten und nach aktuellen therapeutischen Standards behandelt.

Das Kopf-Hals-Tumorzentrum wurde 2020 von den Kliniken für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde sowie für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Dresden gegründet. [Abb. 1] Es bietet Patientinnen und Patienten mit Tumoren des äußeren Halses, des Gesichtes, der Nase und Nasennebenhöhlen, der Mundhöhle

und des Ober- und Unterkiefers sowie des Rachens und Kehlkopfes das komplette Spektrum modernster Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten. Die 2021 erstmals erfolgte Zertifizierung als Organkrebszentrum durch die Deutsche Krebsgesellschaft belegt die hohe Qualität der Versorgung. Das umfangreiche Diagnostik- und Behandlungsspektrum umfasst neben einer komplexen Vordiagnostik eine interdisziplinäre Tumorchirurgie mit intraoperativer Bildkontrolle und Navigation, eine Schnellschnitt histologie sowie die funktionserhaltende und plastische Wiederherstellung nach Tumorresektionen. Zum Leistungsportfolio zählen zudem die Strahlentherapie inklusive Protonentherapie sowie verschiedene

systemische Therapien (Immuntherapie, Chemotherapie, zielgerichtete Therapie inklusive Antikörpertherapie). Zahlreiche Kliniken des Universitätsklinikums Dresden zählen zu den unmittelbaren Kooperationspartnern des Zentrums. [Abb. 2]

Die verschiedenen Fachrichtungen arbeiten innerhalb des Zentrums eng zusammen. So treffen Ärztinnen und Ärzte ihre Therapieentscheidungen nicht allein, sondern in Absprache mit Fachkolleginnen und -kollegen: In fächerübergreifenden Tumorkonferenzen kommen Fachärztinnen und -ärzte aller beteiligten Disziplinen zusammen, besprechen jeden einzelnen Patientenfall und entwickeln gemeinsam eine individuelle Behandlungsstrategie.

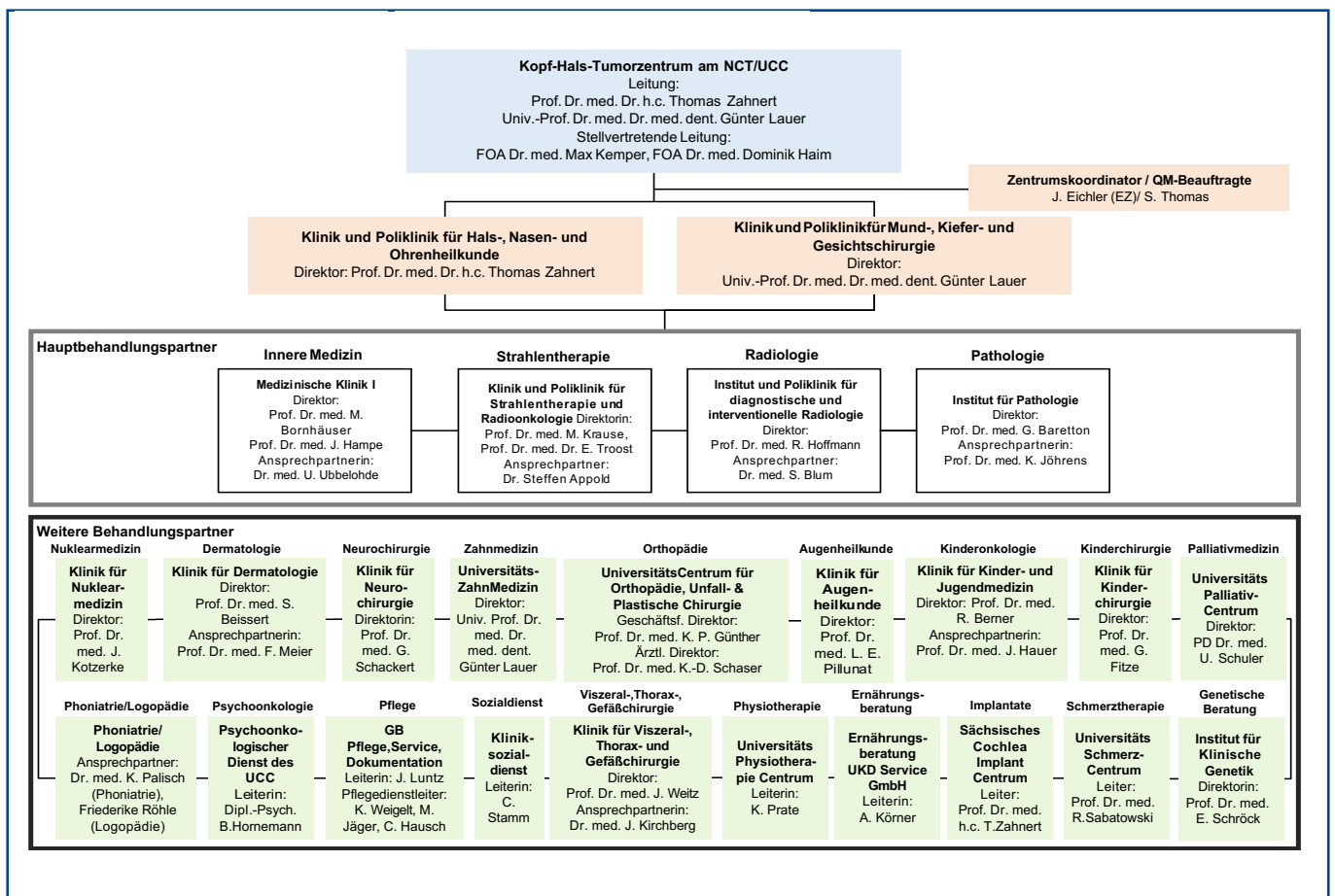
2020 fanden am Zentrum gut 50 Tumorkonferenzen statt. Knapp 200 Betroffene mit primären Tumorerkrankungen und knapp 40 mit rezidivierenden Erkrankungen wurden behandelt. Neben Patientinnen und Patienten, die sich direkt am NCT/UCC vorstellen, wurde der Großteil von Fachärztinnen und -ärzten sowie Hausärztinnen und -ärzten vor allem aus Mittel- und Ostachsen an das Kopf-Hals-Tumorzentrum überwiesen.

Knapp ein Fünftel der Patientinnen und Patienten mit primären Tumorerkrankungen konnte in Studien eingeschlossen werden, knapp ein Drittel der Betroffenen wurde psychoonkologisch betreut, drei Viertel der Betroffenen erhielten eine sozialdienstliche Beratung.

Das Zentrum zeichnet sich durch eine schnelle Erreichbarkeit aus: In der Klinik



[Abb. 1] Die Leiter des Kopf-Hals-Tumorzentrums: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Günter Lauer, Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (links); Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert, Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. (c) Uniklinikum Dresden/Gabriele Bellmann



[Abb. 2] Kooperationspartner des Kopf-Hals-Tumorzentrums am NCT/UCC

für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist eine Erstvorstellung bei Tumorverdacht jederzeit ohne Termin möglich, in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde beträgt die maximale Wartezeit weniger als sieben Werktage.

Das Kopf-Hals-Tumorzentrum zählt zu den insgesamt zehn Organkrebszentren am NCT/UCC. Neben seiner Auszeichnung als Onkologisches Zentrum gehört das NCT/UCC auch zu den bundesweit 14 Onkologischen Spitzenzentren. ■

KONTAKT FÜR PATIENTINNEN UND PATIENTEN

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Telefon 0351 458-2264

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Telefon 0351 458-3382

KONTAKT

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
thomas.zahnert@ukdd.de

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Günter Lauer
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
guenter.lauer@ukdd.de

Der onkologische Notfall

Interventionelle Versorgung von Blutungen bei onkologischen Patientinnen und Patienten

Christoph Radosa, Ralf-Thorsten Hoffmann

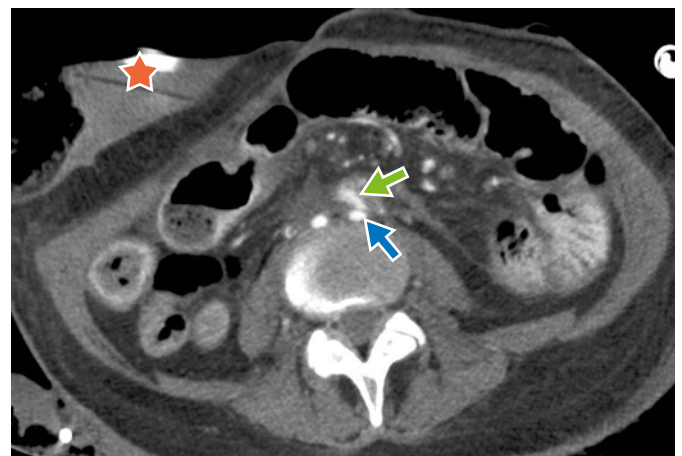
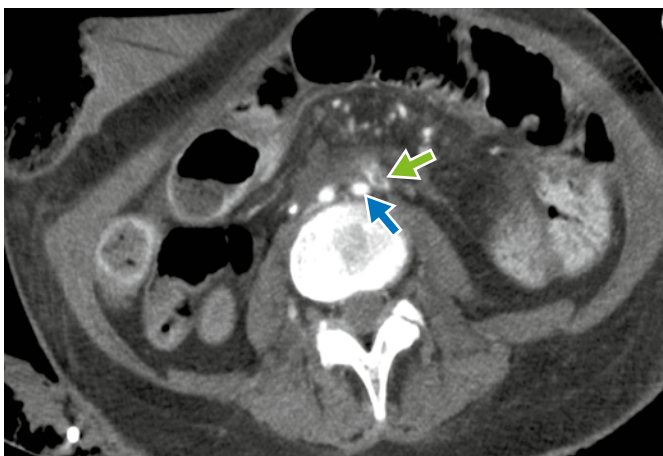
Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus, TU Dresden, Dresden

In den letzten Jahrzehnten hat sich die interventionelle radiologische Versorgung von aktiven Blutungen aufgrund von hervorragenden Studienergebnissen sowie der schnellen Verfügbarkeit zu einem etablierten Therapiekonzept entwickelt [1, 2]. Insbesondere bei multipel voroperierten Patientinnen und Patienten, bzw. im Rahmen von Komplikationen nach ausgedehnten Operationen oder bei inoperablen Patientinnen und Patienten ist die interventionelle Versorgung von Blutungen mittlerweile Therapie der Wahl [2, 3]. Diese Merkmale finden sich häufig bei onkologisch Erkrankten, die nach Tumoroperationen bzw. bei inoperablem Tumorstadium und/oder schlechtem Allgemeinzustand, bzw. laufender Chemotherapie für eine operative Versorgung nur noch schwer infrage kommen.

Fallbeispiel 1: Aktive Blutung aus einem Ileumkonduit bei uretero-arterieller Fistel

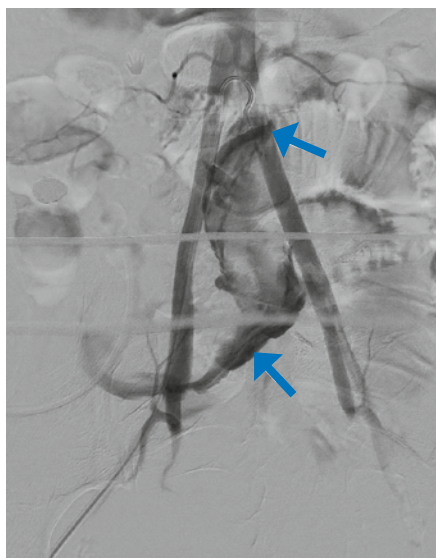
Die Vorstellung der 49-jährigen Patientin mit metastasiertem Zervixkarzinom, erfolgte durch den Rettungsdienst in der urologischen Notfallambulanz, aufgrund von zunehmender blutiger Förderung über das vorhandene Ileumkonduit. Die Anlage des Ileumkonduits erfolgte vor 2 Jahren nach Zystektomie bei vesikovaginaler Fistel nach mehrfachen Lokalrezidiven sowie Bestrahlung. Im Verlauf der Aufnahme kam es zu einer „spritzenden“ arteriellen Blutung aus dem Ileumkonduit, worunter die Patientin zunehmend kreislaufunfähig wurde. Nach intensivmedizinischer Versorgung mit Massentransfusion durch das Reanimationsteam des Universitätsklinikums konnte in der notfallig durchgeführten CT-Untersuchung eine Fistel zwischen der linken A. iliaca communis (AIC) und dem distalen

linken Ureter unmittelbar an der Anastomose zum Ileumkonduit nachgewiesen werden. Unmittelbar im Anschluss erfolgte nach interdisziplinärer Beratung die interventionelle Versorgung der Blutung in der Angiografie. Hier konnte nach Punktion der A. femoralis communis und Nachweis der Blutung über das Ileumkonduit bei Fistel zwischen linker AIC und des Ureters ein gecoverter Stent in die AIC implantiert werden, welcher die Fistel überdeckt und weiterhin die Blutversorgung des Beins über die linke Beckenachse ermöglicht. Nach Versorgung der Blutung kam es zu einer spontanen Kreislaufverbesserung. Der Hämoglobin-Wert konnte von 3,10 mmol/L präinterventionell auf 8,8 mmol/L postinterventionell gesteigert werden und blieb auch im Verlauf ohne weitere Transfusionen stabil. Nach Fortführung intensivmedizinischer Betreuung konnte die Patientin am zweiten postinterventionellen Tag extubiert werden.



links: CT-Untersuchung mit Nachweis einer Fistel zwischen linker A. iliaca communis (blauer Pfeil) und dem distalen Ureter (grüner Pfeil).

rechts: CT-Untersuchung mit Nachweis eines Kontrastmittelaustritts aus der linken A. iliaca communis (blauer Pfeil) in das Ileumkonduit (grüner Pfeil) sowie in den Kompressionsverband (Stern)



Zusammenfassung:

Uretero-arterielle Fisteln sind seltene Komplikationen, welche nach Operationen, Bestrahlungen, Dauerbehandlungen mit Harnleiterschienen sowie Tumorinfiltration des Beckens auftreten können. Aufgrund des freien Abflusses über den Urogenitaltrakt bzw. wie in unserem Fall über das Ileumconduit sind sie allerdings mit einer hohen Mortalität verbunden [4]. Ein prognostischer Faktor für eine Senkung der Mortalität ist die frühzeitige Diagnostik und Therapie mit Fistelausschaltung durch Implantation eines Stentgrafts sowie Ureterschienung bzw. Ureterostomie [5]. ■

[Abb. 2] links: Angiografie mit Nachweis des Kontrastmittelaustritts in das Ileumconduit (Pfeil); rechts: Angiografie nach Implantation des gecoverten Stents (Pfeil)

REFERENZEN

1. Khurana A, Quencer K, Saini A, Sill A, Albadawi H, Jamal L et al. Endovascular interventions in the management of acute extremity trauma: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2021;9(14):1197. doi:10.21037/atm-20-5428.
2. Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, Schafer M. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(6):1055-62. doi:10.1007/s11605-011-1427-8.
3. Lynen Jansen P, Gotz M, Trebicka J. *Z Gastroenterol.* 2017;55(9):937-46. doi:10.1055/s-0043-116861.
4. Leone L, Scarcella S, Dell'Atti L, Tiroli M, Sternardi F, Galosi AB. Uretero-iliac artery fistula: a challenge diagnosis for a life-threatening condition: monocentric experience and review of the literature. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(5):789-93. doi:10.1007/s11255-019-02097-2.
5. Omran S, Schafer H, Kapahnke S, Muller V, Burger M, Konietzschke F et al. Endovascular and open surgical options in the treatment of uretero-arterial fistulas. *Vascular.* 2020:1708538120970823. doi:10.1177/1708538120970823.

KONTAKT

Dr. med. Christoph Radosa
 Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
 Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Dresden,
 TU Dresden
 Fetscherstrasse 74, Haus 27, 01307 Dresden
 Telefon 0351 458-19244
 christoph.radosa@ukdd.de

Neoantigene als molekulare Zielstruktur für Impfungen gegen Gliome am Beispiel der Isocitrat-Dehydrogenase

Michael Platten^{1,2,3,4}, Isabel Göhring², Lukas Bunse^{1,2}, Wolfgang Wick^{5,6}

¹ DKTK Klinische Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

² Abteilung Neurologie, MCTN, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim

³ Immun Monitoring Einheit, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

⁴ Helmholtz Institute of Translational Oncology (HI-TRON), Mainz

⁵ DKTK Klinische Kooperationseinheit Neuroonkologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

⁶ Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg

Die Entwicklung mutationspezifischer Tumorphpfstoffe ist eine wichtige Entwicklung in der Krebsimmuntherapie. Die Erkenntnis, dass das Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) über Krebsentitäten hinweg mit der Tumormutationslast korreliert [1], schuf die wissenschaftliche Grundlage, Impfstoffe gegen mutierte Antigene, sogenannte Neoantigene, zu entwickeln. Aufgrund der Tumorspezifität der Neoantigene sind Nebenwirkungen als auch Wirksamkeit günstiger als bei Impfstoffen gegen tumorassoziierte Antigene, die bisher bei Patientinnen und Patienten mit Gliomen getestet wurden. Die Wirksamkeit von ICI hängt in experimentellen Gliom-Modellen entscheidend von der CD4+-T-Helferzellantwort ab [2]. Mutationsspezifische CD4+-T-Helferzellen sind grundsätzlich sogar in der Lage, große solide Tumoren zu bekämpfen [3]. Personalisierte Neoepitop-spezifische Impfstoffe induzieren bei Krebspatientinnen und -patienten eher CD4+- als zytotoxische T-Zellantworten [4, 5], da die meisten Neoantigene auf Haupthistokompatibilitätskomplexen (MHC) der Klasse II präsentiert werden und hauptsächlich CD4+-T-Helferzellen stimulieren [6]. Rezidivierende Gliome zeichnen sich neben einer vergleichsweise niedrigen Tumormutationslast durch geringe Neoantigenklonalität aus, was ein Grund dafür ist, dass Studien mit ICI als Monotherapie in unselektierten Patientenpopulationen bisher erfolglos waren [7]. Im Gegensatz dazu stellen monomorphe hochprävalente Treibermutationen

ein attraktives Ziel für spezifische Immuntherapien dar, da die von ihnen abgeleiteten Neoantigene klonal sind.

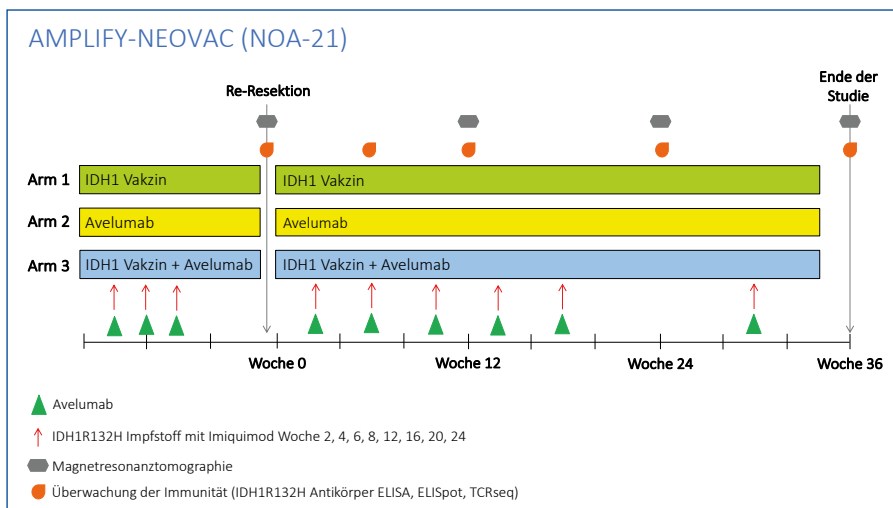
Mutierte Isocitrat-Dehydrogenase Typ 1 als Neoantigen

Mutationen im Enzym Isocitrat-Dehydrogenase Typ 1 (IDH1), die zu einem Austausch von Histidin gegen Arginin an Position 132 der Aminosäuresequenz führen (IDH1R132H), sind häufige Ereignisse in diffusen Gliomen. Etwa 70 % der WHO-Grad 2 und 3 Gliome weisen diese krankheitsdefinierenden klonalen Treibermutationen auf. Die Onkogenität von IDH1R132H ist insbesondere Folge der Überproduktion des Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG), der zu einer globalen DNA- und Histonhypermethylierung und folglich genomischen Instabilität führt. Präklinische Untersuchungen haben den Nachweis erbracht, dass das IDH1R132H-Neoepitop auf MHC Klasse II in Gliomen präsentiert wird und nach einer IDH1R132H-Peptidimpfung (IDH1-vac) eine mutationspezifische T-Zellantwort auslöst, die das Tumorstadium kontrolliert [8, 9, 10]. In einem MHC-humanisierten Mausmodell induzierte IDH1-vac, ein langer Peptidimpfstoff, der die mutierte Region R132H abdeckt, CD4+-T-Helferzellen, die in der Lage sind, syngene Tumoren zu infiltrieren und deren Wachstum zu kontrollieren. Darüber hinaus können bei einigen Patientinnen und Patienten mit IDH1R132H-positiven Gliomen auch spontane CD4+-T-Zellreaktionen nachgewiesen werden [8]. Zusätzlich zu den mutationspezifischen T-Zell-

antworten können durch IDH1-vac IDH1R132H-spezifische Antikörperantworten hervorgerufen werden. Da IDH1R132H ein einzigartiges tumorspezifisches Antigen darstellt, sind die mutationspezifischen T-Zellantworten nur gegen Tumorzellen gerichtet.

Immunmodulatorische Funktion der mutierten IDH

IDH-mutierte Gliome weisen im Vergleich zu IDH-Wildtyp-Gliomen eine Reduktion der T-Zellinfiltration auf [11–13]. Dies ist auf eine immunmodulatorische Funktion von 2-HG zurückzuführen, welche das Chemokinprofil von Tumorzellen verändert [14]. Darüber hinaus hemmt 2-HG die Aktivierung tumorinfiltrierender T-Zellen, indem es die T-Zellrezeptor-Signalübertragung blockiert [13, 15]. Zusätzlich zu den Auswirkungen auf T-Zellen führt 2-HG zu einem immunsuppressiven myeloischen Phänotyp in IDH-mutierten Gliomen [16–19]. Infolgedessen sind IDH-mutierte Gliome möglicherweise resistenter gegenüber immuntherapeutischen Ansätzen jenseits spezifischer Impfstoffe einschließlich ICI. Inhibitoren, die die neomorphe enzymatische Aktivität von mutierter IDH (mIDH-Inhibitoren) hemmen, reduzieren folglich die übermäßige Produktion von 2-HG und kehren so das immunsuppressive Mikromilieu in Gliomen um und sensibilisieren diese Tumoren in präklinischen Modellen für ICI [13, 20]. mIDH-Inhibitoren befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der klinischen Testung. Grundsätzlich bilden diese Daten die wissenschaftliche



impfstoffinduzierten T-Zellantworten bieten, um die Immunevasion von Tumorzellen im Gliommikromilieu zu hemmen. Die laufende 3-armige randomisierte Phase-1-Studie NOA21 untersucht die Sicherheit und Immunogenität von IDH1-vac in Kombination mit dem ICI Avelumab (NCT03893903) bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierten IDH1-mutierten Gliomen (Abb. 1).

Schlussfolgerungen

IDH1R132H ist ein Beispiel für eine in Gliomen hochprävalente Treiber-mutation, die ein klonales Neoepitop erzeugt. Präklinische Daten und die NOA16-Studie belegen, dass eine aktive Immunisierung mit einem langen Peptid sicher ist und mutationsspezifische proinflammatorische CD4⁺-T-Helferzellantworten induziert, die in der Lage sind, IDH1R132H-positive Tumoren zu infiltrieren. Analysen des T-Zellrezeptor-Repertoires ermöglichen eine viel tiefer gehende Bewertung impfstoffinduzierter T-Zellantworten und eröffnen die Möglichkeit einer adoptiven T-Zelltherapie. Weitere Entwicklungen umfassen Kombinationstherapien mit IDH-Inhibitoren und ICI. ■

[Abb. 1] Amplify-Neovac NOA21-Studie, an der Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden IDH1R132H-mutierten Gliomen teilnehmen, die für eine Re-Resektion in Frage kommen. Die Patientinnen und Patienten erhalten nach dem Zufallsprinzip eine neoadjuvante IDH1-Impfung (IDH1-vac), Avelumab oder eine Kombination aus IDH1-vac und Avelumab. ELISA = Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; ELISpot = Enzyme-Linked ImmunoSpot; IDH1 = Isocitrat-Dehydrogenase Typ 1; TCRSeq = T-cell receptor-sequencing.

Grundlage für die Konzeption und Durchführung klinischer Studien zur Kombination von Immuntherapien mit mIDH-Inhibitoren bei IDH-mutierten Gliomen.

Entwicklung von Immuntherapien, die auf mutierte IDH1 abzielen

Verschiedene IDH1-gerichtete mutationsspezifische Peptidimpfstoffe wurden und werden derzeit noch in klinischen Studien getestet. Ergebnisse aus einer multizentrischen Phase-1-Studie (NOA16, NCT02454634) der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) zeigen, dass der Peptidimpfstoff IDH1-vac bei 93,3 % der Patientinnen und Patienten sicher und immunogen ist [21]. Diese Studie schloss 33 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierten

IDH1R132H-positiven Astrozytomen des Grades 3 und 4 ein. Die positiven Studiendaten lieferten einerseits die Rationale für eine klinische Phase-2-Studie und bilden die Grundlage für Kombinationsstrategien zur Steigerung der Infiltration und intratumoralen Aktivität von IDH1R132H-reaktiven T-Zellen, die durch Impfstoffe induziert werden, andererseits können durch die Identifikation IDH1R132H-spezifischer T-Zellrezeptoren nach einer erfolgten Impfung neue personalisierte immuntherapeutische Modalitäten wie beispielsweise eine T-Zellrezeptor-transgene Zelltherapie entwickelt werden.

Kombinationsstrategien von IDH1-vac und ICI

Zusätzlich zu Kombinationen mit mIDH1-Inhibitoren können ICI eine Möglichkeit zur Verstärkung von

KONTAKT

Prof. Dr. med. Michael Platten
 Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz)
 Klinische Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie (D170)
 Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
 Telefon 0621 383-2885
 m.platten@dkfz.de

REFERENZEN

1. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, Lee W, Yuan J, Wong P, Ho TS et al: Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015, 348(6230):124-128.
2. Aslan K, Turco V, Blobner J, Sonner JK, Liuzzi AR, Nunez NG, De Feo D, Kickingereder P, Fischer M, Green E et al: Heterogeneity of response to immune checkpoint blockade in hypermutated experimental gliomas. *Nat Commun* 2020, 11(1):931.
3. Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, Wunderlich JR, Somerville RP, Hogan K, Hinrichs CS et al: Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014, 344(6184):641-645.
4. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, Zhang W, Luoma A, Giobbie-Hurder A, Peter L et al: An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017, 547(7662):217-221.
5. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Lower M, Bukur V, Tadmor AD, Luxemburger U, Schrors B et al: Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017, 547(7662):222-226.
6. Platten M, Offringa R: Cancer immunotherapy: exploiting neoepitopes. *Cell Res* 2015, 25(8):887-888.
7. Touat M, Li YY, Boynton AN, Spurr LF, Iorgulescu JB, Bohrsen CL, Cortes-Ciriano I, Birzu C, Geduldig JE, Pelton K et al: Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. *Nature* 2020, 580(7804):517-523.
8. Schumacher T, Bunse L, Pusch S, Sahn F, Wiestler B, Quandt J, Menn O, Osswald M, Oezen I, Ott M et al: A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumor immunity. *Nature* 2014, 512(7514):324-327.
9. Pellegatta S, Valletta L, Corbetta C, Patane M, Zucca I, Riccardi Sirtori F, Bruzzone MG, Fogliatto G, Isacchi A, Pollo B et al: Effective immuno-targeting of the IDH1 mutation R132H in a murine model of intracranial glioma. *Acta Neuropathol Commun* 2015, 3:4.
10. Bunse L, Schumacher T, Sahn F, Pusch S, Oezen I, Rauschenbach K, Gonzalez M, Solecki G, Osswald M, Capper D et al: Proximity ligation assay evaluates IDH1R132H presentation in gliomas. *J Clin Invest* 2015, 125(2):593-606.
11. Bao R, Stapor D, Luke JJ: Molecular correlates and therapeutic targets in T cell-inflamed versus non-T cell-inflamed tumors across cancer types. *Genome Med* 2020, 12(1):90.
12. Zhang L, Sorensen MD, Kristensen BW, Reifenberger G, McIntyre TM, Lin F: D-2-Hydroxyglutarate Is an Intercellular Mediator in IDH-Mutant Gliomas Inhibiting Complement and T Cells. *Clin Cancer Res* 2018, 24(21):5381-5391.
13. Bunse L, Pusch S, Bunse T, Sahn F, Sanghvi K, Friedrich M, Alansary D, Sonner JK, Green E, Deumelandt K et al: Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R)-2-hydroxyglutarate. *Nat Med* 2018, 24(8):1192-1203.
14. Kohanbash G, Carrera DA, Shrivastav S, Ahn BJ, Jahan N, Mazar T, Chheda ZS, Downey KM, Watchmaker PB, Beppler C et al: Isocitrate dehydrogenase mutations suppress STAT1 and CD8+ T cell accumulation in gliomas. *J Clin Invest* 2017, 127(4):1425-1437.
15. Bottcher M, Renner K, Berger R, Mentz K, Thomas S, Cardenas-Conejo ZE, Dettmer K, Oefner PJ, Mackensen A, Kreutz M et al: D-2-hydroxyglutarate interferes with HIF-1alpha stability skewing T-cell metabolism towards oxidative phosphorylation and impairing Th17 polarization. *Oncoimmunology* 2018, 7(7):e1445454.
16. Amankulor NM, Kim Y, Arora S, Kargl J, Szulzewsky F, Hanke M, Margineantu DH, Rao A, Bolouri H, Delrow J et al: Mutant IDH1 regulates the tumor-associated immune system in gliomas. *Genes Dev* 2017, 31(8):774-786.
17. Friebe E, Kapolou K, Unger S, Nunez NG, Utz S, Rushing EJ, Regli L, Weller M, Greter M, Tugues S et al: Single-Cell Mapping of Human Brain Cancer Reveals Tumor-Specific Instruction of Tissue-Invasive Leukocytes. *Cell* 2020, 181(7):1626-1642 e1620.
18. Klemm F, Maas RR, Bowman RL, Kornete M, Soukup K, Nassiri S, Brouland JP, Jacobuzio-Donahue CA, Brennan C, Tabar V et al: Interrogation of the Microenvironmental Landscape in Brain Tumors Reveals Disease-Specific Alterations of Immune Cells. *Cell* 2020, 181(7):1643-1660 e1617.
19. Friedrich M, Sankowski R, Bunse L, Kilian M, Green E, Ramallo Guevara C, Pusch S, Poschet G, Sanghvi K, Hahn M et al: Tryptophan metabolism drives dynamic immunosuppressive myeloid states in IDH-mutant gliomas. *Nature Cancer* 2021.
20. Kadiyala P, Carney SV, Gauss JC, Garcia-Fabiani MB, Haase S, Alghamri MS, Nunez FJ, Liu Y, Yu M, Taher A et al: Inhibition of 2-hydroxyglutarate elicits metabolic reprogramming and mutant IDH1 glioma immunity in mice. *J Clin Invest* 2021, 131(4).
21. Platten M, Bunse L, Wick A, Bunse T, Le Cornet L, Harting I, Sahn F, Sanghvi K, Tan CL, Poschke I et al: A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature* 2021, 592(7854):463-468.

Abkoppler Effekt: Was ist das eigentlich? Anti-Tumor-Wirkung fernab vom Ziel

Kristine Kranzhöfer, Andrea Penzkofer, Susanne Weg-Remers
Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

Anlässlich ihres 125. Geburtstags vor rund einem Jahr widmete „The British Journal of Radiology“ dem abkoppleren Effekt einen eigenen Übersichtsartikel [1]: dieselbe Fachzeitschrift, in der 1953 ein Forscher erstmals diesen Begriff prägte.

Lange Zeit gab es nur spärliche Berichte zu abkoppleren Effekten bei Krebsbetroffenen: Dass sich bei einer fortgeschrittenen Krebserkrankung Metastasen „spontan“ zurückbildeten, obwohl sie gar nicht direkt behandelt worden waren, galt als spektakulär und unerwartet.

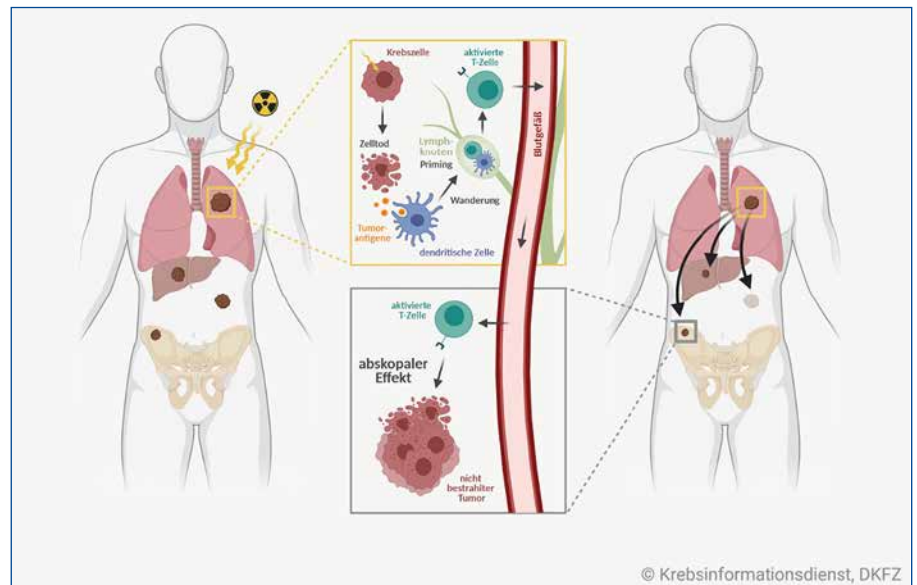
Erst im letzten Jahrzehnt haben sich die wissenschaftlichen Erkenntnisse grundlegend gewandelt. Mit Aufkommen moderner Bestrahlungsverfahren und Immuntherapien spielt der abkoppler Effekt eine zunehmende Rolle in der onkologischen Therapie. In zahlreichen Studien wird das Phänomen erforscht [2, 3].

Die Definition

Der abkoppler Effekt ist eine seltene Anti-Tumor-Wirkung der Strahlentherapie außerhalb des eigentlichen Zielfeldes. Abkoppler kommt aus dem Lateinischen „ab scopus“ und heißt übersetzt „weg vom Ziel“ [4]. Unter dem Begriff „abkoppler Effekt“ verstehen Fachleute eine systemische Wirkung, die ionisierende Strahlen fernab vom bestrahlten Tumor in nicht bestrahlten Metastasen triggern können: Metastasen bilden sich zurück, manche verschwinden sogar vollständig.

Die Epidemiologie

Die Autorinnen und Autoren eines systematischen Reviews [5] haben bei ihrer Recherche in einem Zeitraum von 45 Jahren (1969 bis 2014) nur 46 Fälle identifiziert, in denen ein abkoppler Effekt



[Abb. 1] Abkoppler Effekt: Wirkmechanismus © Krebsinformationsdienst, DKFZ, erstellt mit BioRender.com

dokumentiert wurde. Nach alleiniger Strahlentherapie werden abkoppler Effekte nur bei wenigen Krebsarten beobachtet. Dazu gehören vor allem

- Malignes Melanom,
- Nierenzellkarzinom,
- Bronchialkarzinom,
- Leberzellkarzinom,
- Kopf-Hals-Tumoren,
- Lymphome und Leukämien.

Wird die Strahlentherapie allerdings kombiniert, etwa mit bestimmten Immuntherapien wie Immun-Checkpoint-Hemmern, kommt es häufiger zu abkoppleren Effekten – auch bei anderen Tumorarten. Dazu gehören Tumoren des Magen-Darm-Trakts, Brust- und Prostatakrebs [6, 12].

Wichtig zu wissen: Abkoppler Effekte sind bisher nicht vorherzusagen. Und es können Wochen bis Monate vergehen, bis ein abkoppler Effekt erkennbar wird.

Der Wirkmechanismus

Ionisierende Strahlen wirken direkt auf Tumorzellen, indem sie deren Erbgut schädigen. Dieser lokale Effekt führt dazu, dass die bestrahlten Zellen absterben. Zusätzlich kann die Strahlentherapie eine indirekte, immunmodulatorische Wirkung im ganzen Körper entfalten. Dieser systemische, abkoppler Effekt verläuft nach dem derzeitigen Wissensstand in mehreren Schritten [1, 7, 8, 11, 12]:

- Der Zelltod vor Ort beruht darauf, dass ionisierende Strahlen zu DNA-Doppelstrangbrüchen führen.
- Sterben Tumorzellen ab, setzen sie tumorspezifische Antigene frei, die eine Immunantwort in Gang setzen.
- Notwendig sind weitere Signale und Mediatoren wie Zytokine oder Chemokine, die Immunzellen aktivieren – beispielsweise dendritische Zellen.

- In Anwesenheit inflammatorischer Signale nehmen reife dendritische Zellen die Tumorantigene auf und präsentieren sie den zytotoxischen T-Zellen.
- Derartig stimulierte T-Lymphozyten (Immun-Priming) können die Tumorzellen erkennen, gezielt angreifen und körperweit zerstören. Experten sprechen auch von einer „in-situ-Impfung“.

Vollständig verstanden ist der Mechanismus vom abskopalen Effekt noch nicht. Der Prozess ist komplex und spielt sich an verschiedenen Stellen des Organismus ab: Ausgehend vom bestrahlten Tumor und seiner Mikroumgebung über die benachbarten Lymphknoten erreicht er die entfernt liegenden Gewebe und Organe über die Blutbahn [Abb. 1].

Die Wirkung verstärken

Forscher suchen nach Methoden, um den abskopalen Effekt bei Krebspatientinnen und -patienten zu intensivieren. Denn unter klassischer Radiotherapie kommt es nur selten zu einem dauerhaften abskopalen Effekt. Der Hintergrund: Das durch die Strahlen aktivierte Immunsystem schafft es meist nicht, Oberhand über die Immuntoleranz der Metastasen zu gewinnen.

Modifizierung der Strahlentherapie:

Die Wirksamkeit der Strahlentherapie hängt vom Bestrahlungsschema ab: von der Dosis, vom Bestrahlungsintervall und -volumen [8]. Studien weisen darauf hin, dass abkopale Effekte bei hypofraktionierten Schemata häufiger auftreten als bei normaler Fraktionierung. Ein Beispiel ist eine stereotaktische

Radiotherapie, bei der wenige, hohe Einzeldosen hochpräzise eingesetzt werden [11].

Kombination mit Immuntherapie:

Seit Einführung der Immun-Checkpoint-Hemmer haben abkopale Effekte zugenommen. Man geht von einer synergistischen Wirkung von Strahlen- und Immuntherapie aus. Bisher ist jedoch nicht im Detail bekannt, wie beide Therapieformen bestmöglich zu kombinieren sind und in welcher zeitlichen Reihenfolge [9].

Verwandte Phänomene

Vom Begriff „abkopaler Effekt“ ist der sogenannte Radiotherapie-induzierte Bystander Effekt (RIBE) abzugrenzen. Unter dem Bystander Effekt versteht man eine biologische Wirkung, die bestrahlte Zellen auf nicht bestrahlte Zellen in räumlicher Nähe ausüben – also über einen direkten Kontakt oder über nur wenige Millimeter hinweg [8].

Außerdem weisen Expertinnen und Experten darauf hin: Eine systemische Wirkung nach anderen lokalen Therapien wie etwa Kryotherapie, Hyperthermie, Radiofrequenzablation, Ultraschall oder Injektion von onkolytischen Viren in den Tumor bezeichnet man nicht als abskopalen Effekt. Dieser Begriff soll, wie historisch beschrieben, auf die Strahlentherapie begrenzt bleiben [1, 10]. ■

KONTAKT

Dr. med. Susanne Weg-Remers
Krebsinformationsdienst
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
Telefon 06221 42-2189
s.weg-remers@dkfz.de

VERWENDETE QUELLEN

1. Demaria S, Formenti SC. The abscopal effect 67 years later: from a side story to center stage. *Br J Radiol.* 2020 May;1;93(1109):20200042. doi: 10.1259/bjr.20200042.
2. D'Andrea MA, Reddy GK. Systemic Effects of Radiation Therapy-Induced Abscopal Responses in Patients with Advanced Lung Cancer. *Oncology.* 2021;99(1):1-14. doi: 10.1159/000510287.
3. Craig DJ, Nanavaty NS, Devanaboyina M, Stanbery L, Hamouda D, Edelman G, Dworkin L, Nemunaitis JJ. The abscopal effect of radiation therapy. *Future Oncol.* 2021 May;17(13):1683-1694. doi: 10.2217/fon-2020-0994.
4. Arina A, Gutiontov SI, Weichselbaum RR. Radiotherapy and Immunotherapy for Cancer: From "Systemic" to "Multisite" *Clin Cancer Res.* 2020 Jun 15;26(12):2777-2782. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2034.
5. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer.* 2016 Jan-Feb;40(1):25-37. doi: 10.1016/j.cuprproblcancer.2015.10.001.
6. Hu ZI, McArthur HL, Ho AY. The Abscopal Effect of Radiation Therapy: What Is It and How Can We Use It in Breast Cancer? *Curr Breast Cancer Rep.* 2017;9(1):45-51. doi: 10.1007/s12609-017-0234-y.
7. Brix N, Dunn L, Seiwrt T, Belka C, Lauber K. Immuntherapie bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen. Abskopale Effekte in Kombination mit Radiotherapie, außergewöhnliche Reaktionen in Kombination mit Chemotherapie und Pseudoprogression. *Internist (Berl).* 2020 Jul;61(7):682-689. doi: 10.1007/s00108-020-00816-x.
8. Daguene E, Louati S, Wozny AS, Vial N, Gras M, Guy JB, Vallard A, Rodriguez-Lafrasse C, Magné N. Radiation-induced bystander and abscopal effects: important lessons from preclinical models. *Br J Cancer.* 2020 Aug;123(3):339-348. doi: 10.1038/s41416-020-0942-3.
9. Choi JS, Sansoni ER, Lovin BD, Lindquist NR, Phan J, Mayo LL, Ferrarotto R, Su SY. Abscopal Effect Following Immunotherapy and Combined Stereotactic Body Radiation Therapy in Recurrent Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Report of Two Cases and Literature Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020 May;129(5):517-522. doi: 10.1177/0003489419896602.
10. Marabelle A, Andtbacka R, Harrington K, Melero I, Leidner R, de Baere T, Robert C, Ascierto PA, Baurain JF, Imperiale M et al. Starting the fight in the tumor: expert recommendations for the development of human intratumoral immunotherapy (HIT-IT). *Ann Oncol.* 2018 Nov 1;29(11):2163-2174. doi: 10.1093/annonc/mdy423.
11. Xing D, Siva S, Hanna GG. The Abscopal Effect of Stereotactic Radiotherapy and Immunotherapy: Fool's Gold or El Dorado? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019 Jul;31(7):432-443. doi: 10.1016/j.clon.2019.04.006.
12. Ellerlin BE, Demandante CGN, Martins JT. Pure abscopal effect of radiotherapy in a salivary gland carcinoma: Case report, literature review, and a search for new approaches. *Cancer Radiother.* 2020 Jun;24(3):226-246. doi: 10.1016/j.canrad.2020.01.001.

WEITERE QUELLEN (AUSWAHL)

Craig DJ, Nanavaty NS, Devanaboyina M, Stanbery L, Hamouda D, Edelman G, Dworkin L, Nemunaitis JJ. The abscopal effect of radiation therapy. *Future Oncol.* 2021 May;17(13):1683-1694. doi: 10.2217/fon-2020-0994.

Seiwert TY, Kiess AP. Time to Debunk an Urban Myth? The "Abscopal Effect" With Radiation and Anti-PD-1. *J Clin Oncol.* 2021 Jan 1;39(1):1-3. doi: 10.1200/JCO.20.02046.

National Cancer Institute (NCI). News & Events. Cancer Currents Blog (Post vom 28.01.2020). Off Target: Investigating the Abscopal Effect as a Treatment for Cancer: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/cancer-abscopal-effect-radiation-immunotherapy>.

NCT/UCC-Benefizkonzert öffnet musikalische Wundertüte „Takte gegen Krebs“ am 7. Mai 2022 in der Comödie Dresden

Anna Kraft

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

Ein ganz besonderes Benefizkonzert in der Reihe „Takte gegen Krebs“ organisiert das NCT/UCC am 7. Mai 2022. Besonders deshalb, weil mit Henry Schneider ein ehemaliger Bratschist des Leipziger Gewandhausorchesters die musikalische Regie führt, der selbst Patient am NCT/UCC ist. Und besonders deshalb, weil Schneider gemeinsam mit befreundeten Musikern gewohnte musikalische Grenzen und Hörgewohnheiten bewusst überschreitet. Neben klassischen Instrumenten werden singende Säge, Schlüsselfidel, Dudelsack und Obertongesang erklingen, in einer bunten Mischung aus Klassik, Weltmusik, Jazz und experimenteller Musik.

Henry Schneider möchte sein Publikum überraschen und begeistern. Dabei geht der Bratschist seit vielen Jahren auch ungewöhnliche Wege. Etwa als Initiator der „Stelzenfestspiele bei Reuth“, die mittlerweile Kultstatus besitzen, und bei denen auch Heuwender, Melkmaschine oder Traktoren auf der Bühne musizieren (Abb. 1). Für das Takte-gegen-Krebs-Konzert in der Dresdner Comödie hat sich Schneider mit befreundeten Musikern zusammengetan – etwa dem Obertonsänger und Bratschisten Gareth Lubbe und dem Saxophonisten Hayden Chisholm. Zu hören sein werden aber weitaus mehr und auch ungewöhnliche Instrumente.

Für Schneider, der auch moderierend durchs Programm führen wird, hat das Konzert vor dem Hintergrund seiner eigenen Erkrankung auch eine sehr persönliche Dimension: „Wenn man von einer Krebserkrankung erfährt, bricht alles um einen herum zusammen. Geld, Termine, alles wird bedeutungslos, man



[Abb. 1] Henry Schneider (links) und Gareth Lubbe spielen bei den Stelzenfestspielen mit Schleifmaschinen auf Viola und Trompetengeige. © Gerth Mothes

hat den Eindruck: Das war es jetzt. In dieser Situation ist es sehr wichtig, dass einem andere Menschen Halt geben und einem auch bei der Behandlung im Krankenhaus mit Rat und Tat zur Seite stehen. Deshalb freue ich mich, dass der Erlös des Konzerts dem Lotsenprojekt am NCT/UCC zugutekommt.“

Im Rahmen des Projekts haben Patientinnen und Patienten am NCT/UCC seit kurzem die Möglichkeit, sich von einer Lotsin zu vielen praktischen Fragen rund um ihre Behandlung beraten zu lassen. Für das Sarkomzentrum steht der Lotsendienst in einer Pilotversion auch für eine intensive Begleitung z. B. zu Untersuchungen und Arztgesprächen zur Verfügung. „Aus eigener Erfahrung weiß ich, wie schwer es in einer emotional belastenden Situation ist, Informationen in einem Arztgespräch zu erfassen. Hier ist es wunderbar, eine kompetente Begleitperson an seiner Seite zu haben,

mit der man zu einem anderen Zeitpunkt alles noch einmal in Ruhe besprechen kann“, betont Schneider. Zugleich möchte der Musiker, der mit singender Säge und Schlüsselfidel bereits für Krebspatientinnen und -patienten auf Station spielte, anderen Betroffenen Kraft geben und Ängste und Sorgen zumindest für eine begrenzte Zeit vertreiben. (Abb. 2)

Wie auch bei den vorangegangenen Takte-gegen-Krebs-Konzerten erwerben die Besucherinnen und Besucher zusammen mit ihrer Eintrittskarte Takte des finalen Musikstücks auf dem Programm. Bis zuletzt wird also wieder die Spannung im Raum stehen, ob alle Takte eine Käuferin oder einen Käufer gefunden haben und die Musik bis zum letzten Ton erklingt. ■



[Abb. 2] Henry Schneider spielt im Dresdner Uniklinikum für Krebspatientinnen und -patienten auf der singenden Säge.
© Uniklinikum Dresden/
Ulrich Zimmermann

KARTENVERKAUF

Karten für das Takte-gegen-Krebs-Konzert am 7. Mai 2022 sind in Kürze an allen Vorverkaufsstellen in Dresden und online über www.comoedie-dresden.de erhältlich.

A photograph of a large, multi-story white building with a red-tiled roof and dormer windows. The building has several balconies with red flower boxes. The sky is blue and there are green trees in the foreground.

VAMED rehaklinik
SCHWEDENSTEIN

Diagnose „Krebs“ – und alles ist anders.

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

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

Künstliche Intelligenz

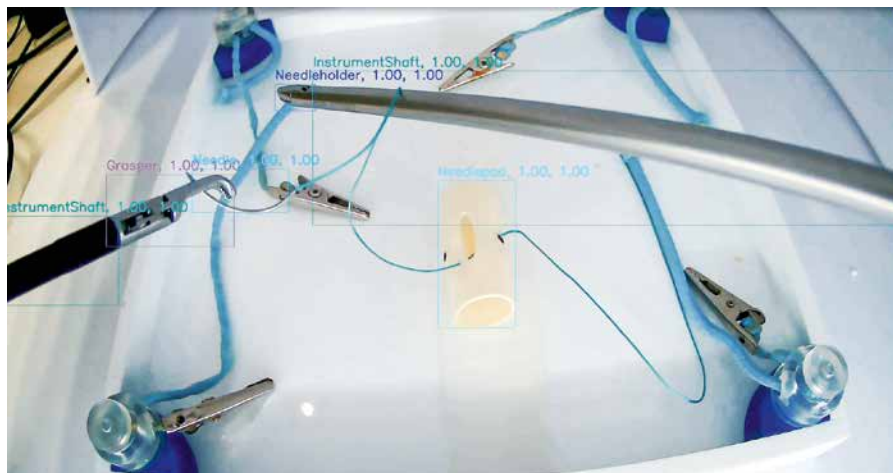
Ausstellung im Deutschen Hygiene-Museum

Anna Kraft

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

Wenige andere Themen werden heute so kontrovers diskutiert wie die Künstliche Intelligenz (KI). Denn bei KI handelt es sich um eine Technologie, die einerseits die effiziente Erledigung vieler komplizierter technischer Prozesse erlaubt. Gleichzeitig stellen sich zahlreiche Fragen: Wie verlässlich und neutral sind beispielsweise automatisierte Prozesse? Nach welchen Kriterien trifft die KI welche Entscheidung? Können unsere Privatsphäre und unsere informationelle Selbstbestimmung vor dem Zugriff von KI geschützt werden?

In der Sonderausstellung „Künstliche Intelligenz – Maschinen Lernen Menschheitsträume“ (Abb. 1) beleuchtet das Deutsche Hygiene-Museum auf 800 Quadratmetern Ausstellungsfläche verschiedene Facetten der KI-Forschung und fragt, wie der Einsatz von KI-Systemen nach und nach unser Verständnis



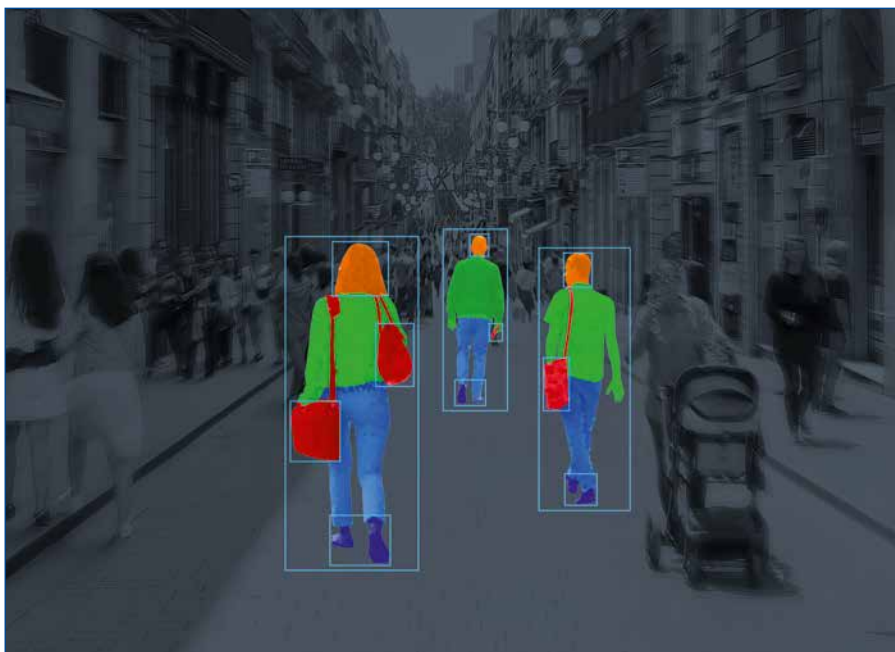
[Abb. 2] Der Computer analysiert in Echtzeit Handgriffe von Chirurgen und Chirurgen beim Training am Simulator. Hiervon ausgehend lassen sich Lernfortschritte objektiv messen. © TCO / NCT/UCC

von Alltag, Mobilität, Arbeit, Gesundheit und Politik verändern wird. Welche Probleme können wir überhaupt mit KI lösen? Welche Entscheidungen wollen wir in die Hände von KI-Systemen legen? Wo wollen wir Grenzen ziehen?

Das NCT/UCC beteiligt sich gemeinsam mit dem Zentrum für taktilen Internet mit Mensch-Maschine-Interaktion (CeTI) und dem Else Kröner Fresenius Zentrum (EKFZ) für Digitale Gesundheit an der Ausstellung: Drei Videos geben Einblicke, wie KI künftig Chirurgen und Chirurgen bei Tumoroperationen unterstützen soll.

Dresdner Forscherinnen und Forscher entwickeln beispielsweise Navigationssysteme für Weichgewebe im Bauchraum. Während einer Operation können die Organe ihre Oberfläche durch Atmung, Herzschlag oder die Berührung mit Instrumenten verändern. Diese Abweichungen gilt es in Echtzeit zu analysieren und abzubilden. Die entwickelten Programme müssen daher in der Lage sein, aus verschiedenen prä- und intraoperativ gewonnenen Daten sowie biomechanischen Modellen Oberflächenveränderungen unmittelbar zu berechnen.

Intelligente Systeme sollen das OP-Team bei Schlüssellochoperationen



[Abb. 1] Plakatmotiv der KI-Ausstellung im Deutschen Hygiene-Museum. © DHMD

künftig auch durch eine roboterassistierte Führung der Operations-Kamera (Endoskop bzw. Laparoskop) entlasten. Darüber hinaus könnten sie vor kritischen Situationen warnen und beispielsweise frühzeitig mitteilen, dass weitere Blutkonserven benötigt werden. Mittels maschineller Lernverfahren sollen computergestützte Assistenzsysteme zudem kontinuierlich von den besten Chirurginnen und Chirurgen lernen und so deren Expertise für alle

Operierenden im Klinikalltag verfügbar machen, nicht aber die chirurgisch Handelnden ersetzen.

Auch wenn angehende Chirurginnen und Chirurgen am Simulator für Schlüssellochoperationen trainieren, sollen künftig KI-gestützte Systeme zum Einsatz kommen. Ziel ist es, Lernfortschritte objektiv messbar zu machen und passgenaue Hilfestellungen zu geben. (Abb. 2) ■

SONDERAUSSTELLUNG

Deutsches Hygiene-Museum
Künstliche Intelligenz – Maschinen Lernen
Menschheitsträume
06. November 2021 – 28. August 2022
www.dhmd.de

INFORMATION

Weitere Informationen zur Dresdner KI-Forschung im Bereich der Krebschirurgie gibt es unter: www.tu-dresden.de/ki-krebsforschung

Präzise Einblicke

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



ÜBERÖRTLICHE RADIOLOGISCHE GEMEINSCHAFTSPRAXIS

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

LEISTUNGSSPEKTRUM

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

RADIOLOGEN

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

STANDORTE

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

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

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

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

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

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

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

Stiftung zur Förderung der Hochschulmedizin in Dresden



Stiftung Hochschulmedizin Dresden

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

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

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

Kontaktdaten der Stiftung:

Dr. Andreas Sperl

Vorsitzender des Stiftungsvorstands
sperl@stiftung-hochschulmedizin.de

Prof. Dr. med. Dr. Esther Troost

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

Prof. Andreas Deußen

Vorstandsmitglied
deussen@stiftung-hochschulmedizin.de

Hansjörg König

Geschäftsführer
koenig@stiftung-hochschulmedizin.de

Evelyn Ziehm

Referentin
ziehm@stiftung-hochschulmedizin.de

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

NCT/UCC – Forschung kompakt

Frank Buchholz

Leiter für translationale Forschung am NCT/UCC Dresden

Der Knochen ist eine der häufigsten Metastasierungsstellen für solide bösartige Tumoren, insbesondere für Brust-, Lungen- und Prostatakrebs. Diese sekundären Knochentumoren verursachen hierbei oft schwere skelettbezogene Komplikationen. Daher werden derzeit umfangreiche Studien durchgeführt, um den Osteotropismus von knochenbesiedelnden bösartigen Tumoren zu definieren und Tumoreigenschaften durch die Identifizierung von osteogenen und osteolytischen löslichen Faktoren zu bewerten. In den letzten Jahrzehnten wurde ein tieferes Verständnis der molekularen Mechanismen erlangt, die dem Auftreten von Knochenmetastasierung zugrunde liegen. Jedoch konzentrierte sich bislang der Großteil der Forschung auf die Pathophysiologie und die Behandlung von Knochenmetastasierung, während nur relativ wenige Studien potenzielle Prädiktoren für das Risiko der Knochen-

metastasen-Entwicklung untersuchten. Gegenwärtiges Ziel ist es, Biomarker zu identifizieren, die es erlauben sowohl Vorhersagen zur Tumorprogression zu treffen als auch osteotrope Tumoren bei Patientinnen und Patienten frühzeitig zu identifizieren. So könnten Erkrankte, die schon frühzeitig als „Hochrisikopatienten“ identifiziert werden, deutlich von Maßnahmen zur Verhinderung oder Verzögerung der Knochenmetastasierung profitieren, da entsprechende therapeutische Maßnahmen hinsichtlich einer angemessenen Nachsorge frühzeitig ergriffen werden könnten. Forschende an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Dresden verfolgen diesen Ansatz und konnten hierbei bereits neue Biomarker identifizieren, die Rückschlüsse auf die Metastasierung im Knochen zulassen und somit künftig für die Prognose und Diagnostik eine hohe Relevanz spielen könnten.

KONTAKT

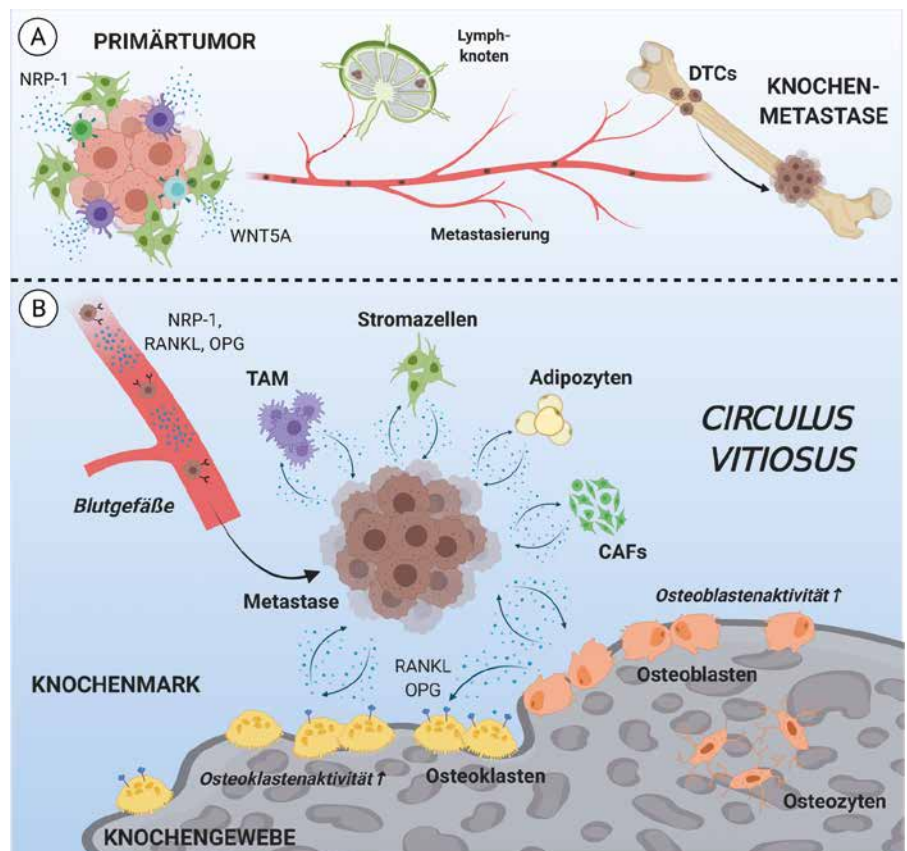
Prof. Dr. Frank Buchholz
Leiter für translationale Forschung am NCT/UCC
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus,
TU Dresden
frank.buchholz@tu-dresden.de

Prof. Dr. Lorenz C. Hofbauer
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
lorenz.hofbauer@ukdd.de

Biomarkern und molekularen Targets bei osteotropen Tumorerkrankungen auf der Spur

Knochenmetastasen stellen vor allem im fortgeschrittenen Stadium des Mamma- oder Prostatakarzinoms eine bedeutende klinische Herausforderung dar. Hierbei kommt es durch die Absiedlung einzelner Tumorzellen ins Knochenmark (disseminierte Tumorzellen, DTCs) und deren Auswachsen innerhalb des Knochens zu einem lokalen Ungleichgewicht der Gewebemöostase. Die Folge ist die Zerstörung des Knochens (osteolytische Metastasen) oder die Bildung von neuem Knochenmaterial von schlechterer Qualität (osteosklerotische Metastasen). Die klinischen Folgen für betroffene Patientinnen und Patienten sind ein erhöhtes Frakturrisiko, verbunden mit Schmerzen und geringeren Überlebenschancen [1, 2]. (Abb. 1)

Ein Schlüsselmechanismus zur Aufrechterhaltung der Knochenhomöostase stellt die Wechselbeziehung zwischen Rezeptor-Aktivatoren des Nuklearfaktor-Kappa-B-Liganden (RANKL), RANK und Osteoprotegerin (OPG) dar. Hierbei ist RANKL ein von Osteoblasten abgesonderter Differenzierungsfaktor für Osteoklasten, der dort an seinen Rezeptor RANK bindet. OPG, ebenso von Osteoblasten freigesetzt, hemmt die Wirkung von RANKL hingegen. Die Präsenz von Tumorzellen stört hierbei über verschiedene lösliche Faktoren, aber auch durch Interaktion mit lokalen anderen Zelltypen, z. B. Immunzellen, Adipozyten und Fibroblasten, das RANKL-RANK-OPG-System und auch weitere Signalwege, die zur Knochenhomöostase beitragen [1, 2].



[Abb. 1] A. Zahlreiche Zelltypen primärer Mamma- und Prostatakarzinome, darunter Tumor- und Stromazellen, setzen eine Vielzahl löslicher Faktoren wie Wnt5a und Neuropilin-1 (NRP-1) frei. Die Tumorzellen metastasieren in das Knochenmark von z. B. Femur, Hüfte und Wirbelkörper, wo sie sich zunächst als disseminierte Tumorzellen (DTCs) absiedeln und teilweise erst nach Jahren zu klinisch manifesten Knochenmetastasen ausreifen. B. Innerhalb des Knochens führt die Gegenwart von Tumorzellen unter Beteiligung löslicher und zellulärer Faktoren zu einem Ungleichgewicht in der Aktivität Knochen aufbauender Osteoblasten und Knochen abbauender Osteoklasten, z. B. durch eine Modulation des „receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL)-RANK-Osteoprotegerin (OPG)-Systems“. Weitere Interaktionen mit Immunzellen, Stromazellen, Adipozyten und Tumor-assoziierten Makrophagen (TAM) oder Fibroblasten (CAFs) und Entzündungsmediatoren tragen lokal zu einem Tumorwachstum und der Zerstörung des Knochengewebes bei. Insbesondere der klassische „Circulus vitiosus“ zwischen Tumorzellen und Osteoklasten führt zu einem vermehrten Knochenabbau bei gleichzeitiger Stimulation des Tumorwachstums durch aus dem Knochen freigesetzte Wachstumsfaktoren. Mögliche Biomarker können mittels Serumanalysen und histologischer Untersuchungen des Tumorgewebes untersucht werden. © Erstellt mit Biorender.com

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um den Dresdner Knochenexperten Prof. Lorenz Hofbauer zeigen in ihren jüngsten Arbeiten, dass bei Patientinnen mit primärem nicht-metastasiertem Mammakarzinom hohe OPG-Spiegel im Blutserum mit einem verschlechterten Überleben einhergehen und zwar auch dann, wenn noch keine DTCs ins Knochenmark abgesiedelt sind. Hohe RANKL-Spiegel erhöhen dagegen das Risiko, im Laufe der Erkrankung Knochenmetastasen zu entwickeln (3). Die Forschenden erhoffen sich, neue Biomarker und Angriffsziele zu identifizieren, die sich potenziell auch prognostisch und therapeutisch nutzen lassen.

So könnte die Therapie betroffener Patientinnen und Patienten zukünftig bereits deutlich verbessert werden, wenn anhand des primären Tumorprofils oder im Serum bestimmter Biomarker das Metastasierungsrisiko abzulesen oder aber auch die biologische Rolle identifizierter Faktoren in der Tumorphogenese genauer entschlüsselt werden könnte. In diesem Zusammenhang konnte die Forschergruppe weiterhin zeigen, dass von Stromazellen des primären Tumors freigesetztes Wnt5a, ebenfalls ein Regulator der Knochenhomöostase, bei Patienten mit Hochrisikoprostatakarzinom reduziert ist und möglicherweise die Metastasierung der Tumorzellen in die

Lymphknoten reguliert (4). Ein weiterer identifizierter Biomarker ist das Transmembranprotein Neuropilin-1 (NRP-1), das von Endothelzellen und Tumorzellen selbst exprimiert wird. In Patientinnen mit primärem Mammakarzinom sind erhöhte NRP-1 Serumspiegel mit verschlechterten Überlebenschancen assoziiert (5).

Die Forschergruppe wird künftig auch weitere Kandidaten auf ihr Potenzial als Biomarker testen und untersuchen, welche Funktion sie insbesondere in der Tumorbiologie und der komplexen Knochenmetastasierung erfüllen. ■

REFERENZEN

- 1) Hofbauer et al., *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18:488-505
- 2) Göbel et al., *Int J Mol Sci.* 2021;22:5078
- 3) Rachner et al., *Clin Cancer Res.* 2019 Feb 15;25(4):1369-1378
- 4) Kisel et al., *FEBS Open Bio.* 2021;11:1186-1194y
- 5) Rachner et al., *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147:2233-2238

Nebenwirkungen der Krebstherapie mit bewusstem Kochen, Backen und Essen begegnen

Holger Ostermeyer
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Pressestelle

Die tägliche Nahrungsaufnahme kann Tumorpatientinnen und -patienten vor große Probleme stellen und insbesondere bei Kopf-Hals-Tumoren ergeben sich spezielle Herausforderungen. Auch in den offiziellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin spiegelt sich die Problematik klar wider: „Bei Tumorpatienten führen sowohl erkrankungs- als auch therapieassoziierte Belastungen häufig zu einer Mangelernährung. Zentrale klinische Probleme sind eine unzureichende Nahrungsaufnahme, eine Einschränkung der körperlichen Aktivität und Mobilität sowie katabole metabolische Veränderungen im Sinne einer systemischen Inflammationsreaktion, die oft gemeinsam vorliegen.“ [1]

Trotz dieser Einschätzung mangelt es beim Thema Ernährung vor allem in der ambulanten Versorgung während der Therapie sowie in der Nachsorge an praxisnahen und fundierten Angeboten für die Patientinnen und Patienten. Es bedarf einiger Eigeninitiative und Hartnäckigkeit, um etwa Schluckproblemen etwas entgegenzusetzen. Das galt auch für Stefan Salzer, bei dem ein Plattenepithelkarzinom im Bereich des Siebbeins diagnostiziert wurde.

Während des sechswöchigen Bestrahlungszyklus in der Universitäts Protonen Therapie Dresden stellten sich trotz des schonenden Verfahrens und dem Verzicht auf eine begleitende Chemotherapie Schluckprobleme ein. Auslöser waren Mundtrockenheit und eine entzündete Schleimhaut in Mundhöhle und Rachen. Ein ärztlicher Rat und Internetrecherchen brachten Stefan Salzer auf kandierten Ingwer und später auf Meerrettich, deren Schärfe die Speichelproduktion

[Abb. 1]
Konditormeister Stefan Salzer mit der „Gekochten Quarktorte“.



ankurbeln. Allerdings reagieren viele Patientinnen und Patienten mit Mukositis äußerst empfindlich auf sehr scharfe Lebensmittel wie Meerrettich. Sie können zu starken Reizungen und Schmerzen führen. Deshalb sind Medikamente, die den Speichelfluss anregen, eine gute Lösung.

Doch die Probleme der unter der Strahlentherapie und auch danach sehr empfindlichen Schleimhäute lassen sich nicht allein mit einem verbesserten Speichelfluss in den Griff bekommen. Die Option, längerfristig auf Suppen und pürierte Kost auszuweichen, ist keine gute Lösung – weder mit Blick auf eine

ausgewogene Ernährung, noch auf appetitanregendes Geschmackserlebnis. Genau das aber ist wesentlich, um unter der Therapie eine Mangelernährung und Gewichtsverlust zu vermeiden.

Aus eigener Erfahrung weiß Stefan Salzer, was es bedeutet, wenn jeder Schluck zum Problem wird und vieles auf dem Teller liegenbleiben muss, weil es einfach nicht ohne Schmerzen gegessen werden kann. Gerade Backwaren passieren besonders schwer Mund und Kehle. Nicht nur Kekse werden da zum No-Go. Auch trockene Hefeteige oder Blätterteig sind eher Qual denn Genuss.



Nun ließe sich sagen, dass Backwaren und hier besonders Kuchen durchaus verzichtbar sind. Doch mit Genuss essen ist eben auch ein Stück Lebensqualität – oft verknüpft mit positiven Erinnerungen. Genau dies passt gut zum Portfolio des Ernährungsprogramms vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC). Denn es reicht nicht aus, dass Ernährung gesund und ausgewogen ist – es muss auch mit Freude zubereitet und gegessen werden. Bereits seit 2016 bietet das NCT/UCC entsprechende Kurse an.



Mandarinen-Wintertorte

Zutaten

Boden: 3 Eier, 50 g Zucker, 70 ml heißes Wasser, 75 g Weizenvollkornmehl, 10 g Kakaopulver, 15 g Backpulver, ein gestrichener Teelöffel Zimt je eine Messerspitze Muskat und Piment.

Fruchtfüllung: 900 g Mandarinen Konserve, 500 ml Blutorangensaft/ Mandarinsaft, je 50 g Puddingpulver und Zucker, 20 g Grieß.

Butterkrem: 350 ml Milch, 40 g Puddingpulver, 300 g Butter, je 75 g Zucker und Walnüsse.

Vorbereitung

Boden: Zutaten abwiegen und bereitstellen, Eier für den Boden aufschlagen, die restlichen Zutaten abwiegen und für den Boden (außer Zucker) mischen, eine Springform mit Backpapier auslegen.

Butterkrem / Fruchtfüllung: Mandarinen in einen Durchschlag geben und abtropfen lassen, den Saft aufheben, den Mandarinsaft auf 500 g mit Blutorangensaft auffüllen, 50 g von diesem Saft mit dem Puddingpulver anrühren.

Zubereitung

Den Pudding für die Butterkrem kochen. Dazu die Milch mit Zucker (Menge nach Anleitung des Herstellers) süßen und vorsichtig erhitzen. Wenn die Milch kocht, das angerührte Puddingpulver dazugeben und unter Rühren kurz aufkochen lassen. Die Butter auf dem Pudding verteilen und schmelzen lassen. Dann kühl stellen. Den Backofen auf 180°C vorheizen. Die Eier und den Zucker mit dem Mixer oder der Küchenmaschine cremig aufschlagen. Das heiße Wasser dabei langsam zugeben. Wenn die Masse cremig aufgeschlagen ist – das dauert mit einer Küchenmaschine etwa 15 Minuten – die restliche Zutatenmischung mit dem Teigschaber / Spatel vorsichtig unterheben. 20 bis 30 Minuten backen.

Inzwischen Saft und Zucker zum Kochen bringen und mit dem angerührten Puddingpulver eine Fruchtkrem kochen. Wenn der Boden gebacken und etwas ausgekühlt ist, die Mandarinen darauf verteilen. Anschließend die Fruchtkrem darüber geben und glattstreichen. Darauf den Grieß streuen. Er sorgt für eine bessere Verbindung zwischen der Fruchtkrem und der später drauf verteilten Butterkrem. Die Torte kühl stellen. Zwischenzeitlich die auf Zimmertemperatur abgekühlte Butterkrem mit der Maschine schaumig rühren. Die Butterkrem auf der Torte verteilen und glattstreichen. Anschließend mit den gehackten Walnüssen bestreuen und leicht andrücken.

Den Organismus nicht mit Diäten unter Stress setzen

Interview mit Dipl. Ern. Wiss. Matthias Hoffmann aus dem Bereich Medizinische Onkologie des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

Durch eine Krebserkrankung wird vielen Menschen deutlich, dass sie auch beim Essen ihren Lebensstil ändern müssen. Ist das ein guter Moment?

Es ist immer gut, sich Gedanken um eine gesunde Ernährung zu machen. Unter der Krebstherapie selbst sollte jedoch kein Gewichtsverlust herbeigeführt werden. Das Gewicht sollte in dieser Zeit auf dem Niveau des Zeitpunkts der Krebsdiagnose bleiben. Kam es schon im Vorfeld zu einem deutlichen Gewichtsverlust, sollte auch unter der Therapie eine erneute Zunahme angestrebt werden, da sich eine Mangelsituation immer ungünstig auf Therapieverlauf und -erfolg auswirken kann.

Ist die Therapie abgeschlossen, ist es ratsam, sich in einem ersten Schritt durch eine zertifizierte Fachkraft der Bereiche Ökotrophologie oder Diätetik beraten zu lassen.

Fundierte Fachkenntnisse für ein Verständnis des Krankheitsbildes der Patientinnen und Patienten sind hierbei nämlich unerlässlich. Außerdem ergibt sich dadurch auch die Chance für eine teilweise oder gar komplette Kostenerstattung der Beratung durch die Krankenkasse. Das gilt beispielsweise für Beraterinnen und Berater des VDOE oder VDD.



Ist es für Betroffene in der Nachsorge sinnvoll, mit einer Diät durchzustarten, um Gewicht abzunehmen oder einfach nur gesünder zu leben?

Unabhängig vom Ausgangsgewicht lautet die klare Vorgabe: Weder eine Crash-Diät noch Außenseiterdiäten – etwa der komplette Verzicht auf Kohlenhydrate – ist für Krebskranke in der Nachsorgephase empfehlenswert. Sie sollten den Organismus nicht unter zusätzlichen Stress setzen und ihn damit schwächen. Ziel einer Umstellung hin zu einer gesunden Ernährung ist es auch, bei Übergewicht moderat an Gewicht zu verlieren. Ein BMI im Normbereich ist über Jahre anzupfeilen. Wer sich auf den Gedanken versteift, durch Weglassen bestimmter

Grundnahrungsmittel gesünder zu leben, läuft auch hier Gefahr in eine Mangelsituation abzurutschen.

Welchen Weg empfiehlt das NCT?

Der Ausgangspunkt für eine geänderte Ernährung besteht unter anderem darin, den Umgang mit Lebensmitteln neu zu lernen. Rehakliniken bieten ein gutes Setting, sich mit diesem Thema auseinanderzusetzen. Wer selbst kocht und backt, bekommt eher ein Gefühl dafür, welche Zutaten es wirklich braucht. Zucker zum Beispiel wird in industriell hergestellten Speisen nicht nur zum Süßen genutzt, sondern zum Konservieren und um eine bestimmte Textur zu erzielen sowie kostengünstig zu produzieren. Hier kann man es selbst deutlich besser

machen. Beispielsweise mit Kochkursen wie sie das NCT/UCC Dresden für Tumorpatientinnen und -patienten anbietet. Auf diese Weise kann ein Bewusstsein dafür entstehen, welche Zutaten in welchen Verhältnissen in unseren Speisen wirklich notwendig sind.

Heißt das vor allem, auf liebgewonnene Speisen zu verzichten?

Nein, auch beim Backen sollte nicht das Ziel im Vordergrund stehen, die Kalorien zu reduzieren. Es muss etwas Echtes bleiben – und dazu gehört dann auch der maßvolle Einsatz von Zucker statt einfach nur Ersatzstoffe wie Stevia und Erythrit zu wenden. Trotzdem öffnet einem das Selberbacken zwei Optionen. Zum einen können wir einfach kleinere Kuchen backen oder eben die ganze Familie einladen. Damit reduziert sich die Menge von selbst. Auch ist es beim Selberbacken möglich, den Zuckeranteil in den Rezepten etwas zu reduzieren und beispielsweise durch aromatische Früchte zu ersetzen. Und aus eigener Erfahrung kann ich sagen ‚Übung macht den Meister‘ – es wird bei jedem Mal besser!



[Abb. 2]

Die Mandarinen-Wintertorte enthält weihnachtliche Gewürze wie Zimt, Muskat und Piment.

Nach der erfolgreichen Protonentherapie wollte Stefan Salzer dem Universitätsklinikum etwas zurückgeben und fragte nach entsprechenden Möglichkeiten. So reifte die Idee, die Kombination aus seinen Erfahrungen aus der Krebstherapie und seinem Erfahrungsschatz als Konditormeister für einen Ausbau des NCT/UCC-Ernährungsprogramms zu nutzen (Abb. 1).

Gemäß den Vorgaben einer ausgewogenen, vielfältigen und nährstoffreichen Ernährung entwickelte Stefan Salzer Rezepte für vollwertige Backwaren. Inzwischen sind die Back-Videos für das Mediterrane Saaten-Kräuterbrot, die Ingwer- und die Nussplätzchen sowie die gekochte Quarktorte entstanden. Sie werden zeitnah auf der Website des NCT/UCC veröffentlicht.

Dem Rezept für die gekochte Quarktorte kommt eine besondere Rolle zu. Es ist auf die Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten zugeschnitten, die unter therapiebedingt auftretenden

Problemen von Mundtrockenheit beziehungsweise Schleimhautentzündungen leiden. Dabei musste der Spagat zwischen den Ansätzen einer vollwertigen und einer gut schluckbaren Kost geleistet werden.

Eine ausgewogene Zusammensetzung der Nahrung wird von dem Leitsatz getragen, dass für Tumorkranke eine radikale Umstellung der Ernährung und entsprechende Diäten auszuschließen sind. Weder unter der Therapie noch in der Nachsorge. So heißt es in der Empfehlung 15 der S3-Leitlinie der DGEM „Klinische Ernährung in der Onkologie“: „Sogenannte „Krebsdiäten“ werden nicht empfohlen. Diätvorschriften, die die Nahrungsaufnahme bei Patienten mit (drohender) Mangelernährung einschränken, können potenziell schädlich sein und sollten vermieden werden.“ [1] In der Empfehlung 46 heißt es ergänzend: „Das Einhalten einseitiger Diäten oder die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und

KONTAKT

Dr. rer. medic. Friederike Stölzel
Präventionszentrum des Nationalen Centrums für
Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC),
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
friederike.stoelzel@ukdd.de
Telefon 0351 458-7446

Mikronährstoffpräparaten zur Rezidivprophylaxe wird nicht empfohlen.“ [1]

Der Organismus sollte nicht durch eine eingeschränkte Auswahl oder durch gezielt einseitig modifizierte Nahrungsmittel unter Stress gesetzt werden. Vielmehr geht es darum, wenig verarbeitete Nahrungsmittel zu verwenden.

Für gut schluckbare Kuchen und Torten sind Fette in Form von Butter oder Sahne unverzichtbar. Statt im Weiteren den Nährwert von Backwaren durch Zuckersersatz oder kohlenhydratreduzierte

Mehle optimieren zu wollen, sollte eher auf einen bewussten Konsum geachtet werden (siehe Interview).

Für die Weihnachtszeit hat Stefan Salzer eine Mandarinen-Wintertorte kreiert (Abb. 2). Gewürze wie Zimt, Muskat und Piment lassen Menschen mit Schluckbeschwerden vergessen, dass sie vorerst auf die trockenen Lebkuchen verzichten müssen. Dafür sorgt auch weicher Biskuitboden mit einer Butterkrem und darüber die aus Mandarinen, Saft und Puddingpulver gekochte Fruchtkrem (siehe Rezept). ■

ONLINE-INFORMATIONEN

für Tumorkranke und deren Angehörige

www.aktivmitkrebs.de

<https://www.was-essen-bei-krebs.de/>

<https://www.krebshilfe.de/informieren/ueber-krebs/infothek/infomaterial-kategorie/die-blauen-ratgeber/>

<https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/iblatt-ernaehrung-bei-krebs.pdf>

Nachweis der vom Berufsverband Oecotrophologie e. V. (VDOE) zertifizierten Ernährungsberater:

<https://www.vdoe.de/beruf/vdoe-expertensuche/>

Diätassistenten- und Expertensuche des VDD - Verband der Diätassistenten

<https://www.vdd.de/diaetassistenten/umkreissuche/>

für Fachpersonal

<https://www.wcrf.org/diet-and-cancer/>

<https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/>

[Leitlinien/S3-Leitlinien/073-0061_S3_Klin_Ern%c3%a4hrung_in_der_Onkologie_2015-10.pdf](https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Leitlinien/S3-Leitlinien/073-0061_S3_Klin_Ern%c3%a4hrung_in_der_Onkologie_2015-10.pdf)

REFERENZEN

- 1 Arends J et al. 2015 Klinische Ernährung in der Onkologie in . . . Aktuelle Ernährungsmedizin 2015; 40: e1–e74 (S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. DGEM (wird zurzeit überarbeitet)).

Dr. Mohamed Elgendy, PhD

geboren am 15.10.1976 in Kairo, Ägypten



© Marie Brombach

- 2007** Abschluss M.Sc. in Molekularer medizinischer Biotechnologie an der Ghent University, Belgien
Beteiligung im EU-finanzierten Projekt RATstream™ am Institut für Medizinische Genetik, Universität Tübingen
Stipendiat Marie Curie Actions-KIDSTEM RTN-Early Stage researcher fellowship
Nachwuchswissenschaftler am Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Italien
- 2007 – 2010** Stipendiat Marie Curie Actions-ApopTrain RTN-Early Stage researcher fellowship
Nachwuchswissenschaftler im Molecular Cell Biology Lab, Department of Genetics, Trinity College Dublin, Irland
- 2011** PhD in Medical Genetics, Dept. of Genetics, Trinity College Dublin, Irland
- 2011 – 2015** Postdoktorand am European Institute of Oncology in Mailand, Italien
- 2012** Young Researcher Award der Berlucchi Foundation for Cancer Research
Förderung im Structured International Post-Doctoral Program (SIPOD)
- 2012 – 2014** Stipendium der Italian Association for Cancer Research (AIRC)
- 2015** Postdoktorandenstipendium der Umberto Veronesi Foundation
- 2015 – 2018** Leiter eines Forschungsprojekts und Stipendiat im INDICAR-Programm an der Universität Wien, Österreich
- 2019** Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institute of Molecular Genetics in Prag, Tschechien
- seit 2019** Gruppenleiter am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IKL)/Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
- 2020** Best Publication Award der Umberto Veronesi Foundation
ERC Starting Grant 2019

Prof. Dr. med. Johannes Schetelig, M.Sc.

geboren am 25.12.1968 in Frankfurt am Main



© privat

- 1988 – 1996** Medizinstudium, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main; Freie Universität Berlin; Humboldt-Universität zu Berlin
- 1990 – 1996** Stipendiat des Cusanuswerkes
- 1994 – 1997** Promotion: „Beurteilung der Palliativstation Spandau aus der Perspektive von Patientinnen und Patienten“, Freie Universität Berlin
- 1996** Arzt im Praktikum, II. Innere Abteilung Gastroenterologie, Urban Krankenhaus, Berlin
- 1998** Approbation als Arzt
- 1998 – 2003** Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Charité Virchow Klinikum, Berlin
- seit 1998** Mitglied der Deutschen Kooperativen Transplantationsstudiengruppe
- 2003** Facharzt Innere Medizin
- 2003–2006** Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
- seit 2004** Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
- seit 2005** Mitglied der Chronic Malignancies Working Party der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
- seit 2006** Oberarzt der MKI, Universitätsklinikum Dresden
Mitglied der Studienleitkommission Deutsche CLL-Studiengruppe
- 2007** Zusatzbezeichnung Palliativmedizin
- 2008** Habilitation „Dosisreduzierte Konditionierung vor allogener Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie“
Schwerpunktbezeichnung Hämatologie/Onkologie
- 2008 – 2011** Masterstudium Medizinische Biometrie
- seit 2011** Leitung des Bereichs Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum
- seit 2013** Leitung der Clinical Trials Unit der Deutschen Knochenmarkspenderdatei, Dresden
- seit 2014** Mitglied der American Society of Hematology
- seit 2014** Professur für Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum
- 1998 – heute** Verschiedene Funktionen in diversen nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften für Hämatologie und Zelltherapie

Prof. Dr. Johannes Schetelig leitet in einer Doppelfunktion den Bereich Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum der TU Dresden und die Clinical Trials Unit der DKMS.

Das Universitätsklinikum Dresden ist seit vielen Jahren eines der größten deutschen Zentren für Stammzelltransplantation. Das Zentrum bietet seit Jahren alle Zelltherapieformen und -verfahren an. Neben klinischer Exzellenz weist sich der Standort durch langjähriges wissenschaftliches Engagement im Rahmen lokaler, nationaler und internationaler Kooperationen und eine Vielzahl hochkarätiger Publikationen aus.

Im Auftrag der DKMS hat Herr Prof. Schetelig seit 2014 die Clinical Trials Unit in Dresden aufgebaut. Aufgabe dieser Abteilung der DKMS ist es, Forschungsprojekte auf dem Gebiet der unverwandten allogenen Stammzelltransplantation (STZ) zu konzipieren und administrativ zu unterstützen sowie Qualitätssicherung und Innovation zu fördern. Die DKMS ist eines der weltweit größten Register für Stammzellspender und -spenderinnen. Über 10 Millionen Freiwillige sind bei der DKMS registriert. Jedes Jahr werden durch die DKMS über 7.000 allogene Transplantationen ermöglicht. Schwerpunkte der Arbeit der Clinical Trials Unit sind der Betrieb einer Biobank, klinische Prüfungen und immungenetische Forschungsprojekte. In der Collaborative Biobank (www.cobi-biobank.de), die gemeinsam

mit deutschen Transplantationszentren und Zentren für Stammzellspende betrieben wird, sind Proben von über 40.000 Spenderinnen und Spendern sowie Patientinnen und Patienten gelagert. Gegenwärtig laufen zwei große randomisierte, multizentrische klinische Prüfungen zur unverwandten SZT, eine dritte Studie ist derzeit in Vorbereitung. Die Clinical Trials Unit ist eingebettet in ein Cluster biotechnologischer Einrichtungen der DKMS am Standort Dresden, dem DKMS Life Science Lab, der DKMS Stammzellbank und dem künftigen DKMS Zentrum für Stammzellspenden.

Die gemeinsame Leitung des Bereichs der Stammzelltransplantation und der Clinical Trials Unit schafft Synergien für Forschungsprojekte auf dem Gebiet der Stammzelltransplantation.

Schwerpunkt der Forschungstätigkeit von Prof. Schetelig ist die Stammzelltransplantation in Verbindung mit translationaler Forschung zu immunologischen und immungenetischen Fragen auf diesem Gebiet. Seine Motivation: die Stammzelltransplantation durch Optimierung der Spenderauswahl, Stammzellsammlung und Toleranzinduktion zu einem kurativen Behandlungsverfahren mit geringem Risiko zu entwickeln.



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

Wir beraten Familien mit krebskranken Kindern

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

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

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

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

T 0351 315839-10



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

Unser Spendenkonto:

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

Kontakt:

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

www.sonnenstrahl-ev.org

Offene klinische Studien

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

BI1438-0001 – BI764532 bei Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC) und anderen neuroendokrinen Karzinomen (NEC) mit Nachweis des Biomarkers Delta-like-Protein 3 (DLL3)

Ziel: Diese first-in-human, Phase Ia/b, open-label, multi-center Dosisescalationsstudie untersucht die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik/dynamik sowie Wirksamkeit von BI764532. Bei BI764532 handelt es sich um einen gegen DLL3 gerichteten bispezifischen Antikörper, welcher sich im Rahmen präklinischer Studien wirksam gegenüber DLL3-positiven Tumorzellen gezeigt hat. DLL3 wird häufig von kleinzelligen Bronchialkarzinomen und anderen neuroendokrinen Karzinomen exprimiert.

Einschlusskriterien (Auswahl):

- Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom oder anderen neuroendokrinen Karzinomen
- Nachweis der DLL3-Expression (an archiviertem FFPE-Tumorgewebe oder alternativ frische Tumorbiospie im Rahmen des Studieneinschlusses)
- Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder primär-refraktärer Erkrankung nach mindestens einer Platin-haltigen Therapielinie
- Patientinnen und Patienten mit mind. einer nach RECIST1.1 auswertbaren Läsion außerhalb des ZNS
- Patientinnen und Patienten mit adäquater Leber- und Nierenfunktion sowie Hämatopoese

Ausschlusskriterien (Auswahl):

Patientinnen und Patienten,

- welche bereits gegen DLL3 gerichtete bispezifische Antikörper oder CAR-T-Zellen erhalten haben (eine vorangegangene Therapie mit gegen DLL3 gerichteten Antikörper-Toxin-Konjugaten ist bei persistierender DLL3-Expression möglich)
- welche regelmäßig Glukokortikosteroide einnehmen müssen
- die innerhalb der letzten 3 Wochen eine Antitumortherapie erhalten haben
- mit höhergradigen, persistierenden Nebenwirkungen vorangegangener Antitumortherapien
- mit Hirnmetastasen (Ausnahme: Hirnmetastasen wurden exstripiert oder bestrahlt und es ist keine Einnahme von Antiepileptika oder Kortikosteroiden nötig)

Studientherapie: Nach erfolgtem Nachweis einer DLL3-Expression (Biomarker-Prescreening) und Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien können die Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden. BI764532 wird als intravenöse Infusion alle 3 Wochen (Regime A) oder wöchentlich (Regime B) appliziert. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgt via CT aller 8 Wochen.

Kontakt:

Studienleiter: PD Dr. med. Martin Wermke
NCT/UCC - Early Clinical Trial Unit (ECTU)
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden,
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon: 0351 458-7566
Fax: 0351 458-7261
anfrage-ect@ukdd.de

TNB383B.0001: Offene, einarmige, multizentrische Phase-1/2-Studie-zur Prüfung einer Therapie mit TNB-383B, einem bispezifischen Antikörper gegen CD3 und BCMA bei rezidiviert/refraktärem Multiplem Myelom

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

Zur Behandlung des Multiplen Myeloms stehen mittlerweile viele verschiedene wirksame Therapieoptionen, einschließlich monoklonaler Antikörper, Proteasomeninhibitoren, immunmodulatorisch wirksamer Substanzen oder eine hämatopoetische Stammzelltransplantation zur Verfügung.

Ein neuartiges Therapiekonzept in der Behandlung des Multiplen Myeloms stellen Immuntherapien dar, bei denen körpereigene Immunzellen, allen voran T-Zellen, an ein selektives Oberflächenantigen auf Plasmazellen gekoppelt werden und die malignen Plasmazellen hierdurch wirksam bekämpft werden können. TNB-383B ist ein bispezifischer Antikörper, der an CD3 auf T-Zellen und an BCMA auf Plasmazellen bindet. TNB-383B wird in der vorliegenden Studie bei Patientinnen und Patienten eingesetzt, bei denen bereits ein Therapieversagen auf mehrere Vortherapien vorliegt. Die bisher veröffentlichten Daten zu TNB-383B und vergleichbaren Substanzen zeigen eine hohe Effektivität mit Ansprechraten von 60 – 80% trotz eines stark vorbehandelten Patientenkollektivs.

Einschlusskriterien (Auswahl):

1. Mindestens drei Vortherapien einschließlich eines Proteasomen-Inhibitors, eines Immunmodulators und eines antiCD38-monoklonalen Antikörpers.
2. Bestätigter Progress auf die letzte Therapielinie
3. Messbares Paraprotein (Serum-M-Gradient > 5 g/L od. Urin-M-Protein > 200 mg/24 h od. monoklonale freie Leichtketten-Level > 100 mg/L inkl. eines pathologischen Leichtkettenquotienten).
4. Ausreichende Knochenmark-Funktion (ANC \geq 1Gpt/L; Thrombozyten \geq 50 Gpt/L, Hb \geq 5 mmol/L) und Nierenfunktion (berechnete glomeruläre Filtrationsrate: > 30 ml/min nach MDRD)

Ausschlusskriterien (Auswahl):

1. Bereits erfolgte zielgerichtete Therapie gegen BCMA.
2. Aktive Tumorerkrankung in den letzten 3 Jahren, ausgenommen behandelte Basalzell- oder lokalisierte Plattenepithelkarzinome der Haut, lokalisiertes Prostatakarzinom oder in-situ Malignom
3. Aktive Infektion
4. Patientinnen und Patienten mit \geq Grad 3 Polyneuropathie
5. Patientinnen und Patienten mit Plasma-Zell-Leukämie, POEMS-Syndrome oder Amyloidose
6. Autologe Stammzelltransplantation in den letzten 12 Wochen, Allogene Stammzelltransplantation in den letzten 12 Monaten

Studientherapie: Die Studienmedikation (TNB-383B) wird alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 1 – 2 h verabreicht. Nach der ersten Gabe muss eine 48 h stationäre Überwachung erfolgen, die restlichen Gaben erfolgen, eine gute Verträglichkeit vorausgesetzt, ambulant. Die Therapie ist eine Dauertherapie und wird bis zum Progress der Erkrankung oder dem Auftreten limitierender Toxizitäten durchgeführt.

Kontakt: Studienleiter: Dr. med. Raphael Teipel
Stv. Studienleiter: Dr. med. Catrin List
NCT/UCC Early Clinical Trial Unit Dresden,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon: 0351 458-17566
Fax: 0351 458-4373
E-Mail: raphael.teipel@ukdd.de

ENHANCE: Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-3-Studie zum Vergleich der Kombinationstherapie aus Azacitidin und dem CD47-Antikörper Magrolimab versus der bisherigen Standardtherapie mit Azacitidin und Placebo bei therapienaiven Hochrisiko-MDS-Patientinnen und -Patienten

Ziel: Myelodysplastische Syndrome (MDS) gehören zu den häufigsten hämatologischen Neoplasien im Alter. Während in den frühen Stadien eine Knochenmarkinsuffizienz mit Panzytopenie im Vordergrund steht, besteht in fortgeschrittenen Stadien das Risiko des Krankheitsprogresses in eine akute Leukämie. Die einzig zugelassene medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien ist die hypomethylierende Substanz Azacitidin – leider spricht hierauf nur ein Teil der Patientinnen und Patienten (50 %) an und das Ansprechen ist nur von temporärer Dauer. Neue Therapieoptionen sind daher dringend notwendig. Magrolimab stellt hier eine vielversprechende Therapieoption dar. Der Antikörper richtet sich gegen das Antigen CD47, welches auf Krebszellen exprimiert wird und mit dem sich diese Zellen – durch Aussendung eines „Do not eat me“-Signals – der Phagozytose durch Makrophagen entziehen. In Phase-1b-Studien fand sich ein Ansprechen bei > 90 % der MDS-Patientinnen und -Patienten. Neben der hier präsentierten randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-3-Studie bei Hochrisiko-MDS ist ebenfalls eine Phase-3-Studie bei der prognostisch ungünstigen TP53-mutierten AML geplant

Einschlusskriterien (Auswahl) :

1. Therapienaive MDS-Patientinnen und -Patienten mit IPSS-R-Risikokategorie intermediär, hoch oder sehr hoch. Vorherige Therapie mit Hydroxyharnstoff, oralem Etoposid, erythroiden und/oder myeloischen Wachstumsfaktoren ist erlaubt.
2. Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) $\leq 20 \times 10^3/\mu\text{L}$ vor der Randomisierung.
3. Die Patientin oder der Patient hat ihre bzw. seine Einwilligung nach Aufklärung gegeben.
4. Männlich oder weiblich, Alter ≥ 18 Jahre, ECOG Score von 0 bis 2.
5. ASAT und ALAT $\leq 3,0 \times$ obere Grenze der Norm (ULN), Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN oder $3,0 \times$ ULN, Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN oder berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $\geq 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$
6. Patientinnen im gebärfähigen Alter dürfen nicht schwanger sein oder eine Schwangerschaft planen

Ausschlusskriterien (Auswahl):

1. Vorherige Behandlung mit CD47-Targeting-Agentien oder hypomethylierenden Mitteln
2. Bekannte vererbte oder erworbene Blutungsstörungen.
3. Frühere Stammzelltransplantation innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung, aktive Graft-versus-Host-Krankheit, die eine immunsuppressive Therapie erfordert
4. Klinischer Verdacht auf eine aktive ZNS-Beteiligung durch MDS
5. akuter Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabile Angina pectoris,
6. unkontrollierter Diabetes mellitus, signifikante aktive Infektionen und kongestive Herzinsuffizienz New York Heart Association Klasse III – IV
7. Zweites Malignom, ausgenommen behandelte Basalzell- oder lokalisierte Plattenepithelkarzinome der Haut,
8. lokalisiertes Prostatakarzinom oder andere bösartige Erkrankungen, bei denen der Patient keiner aktiven Krebsbehandlung unterzogen wird, und bei denen seit mindestens ≥ 1 Jahr keine Anzeichen für eine aktive Erkrankung vorliegen

Studientherapie: Nach der Randomisierung in die beiden Behandlungsarme erfolgt die übliche Gabe von Azacitidin subkutan 7 Tage alle 4 Wochen. Zusätzlich erfolgt die intravenöse Gabe von Magrolimab (experimenteller Arm) bzw. Placebo (Kontrollarm) zu folgenden Zeitpunkten:
Zyklus 1: Tag 1, 4, 8, 11, 15, 22 über jeweils 3h
Zyklus 2: wöchentlich Tag 1, 8, 15, 22 über jeweils 2h
Ab Zyklus 3: 2wöchentlich Tag 1 und 15 über jeweils 2h
Die Therapie ist eine Dauertherapie und wird bis zum Progress bzw. Verlust des klinischen Nutzens, oder nicht tragbarer Toxizität fortgeführt

Kontakt: Studienleiter: Dr. med. Katja Sockel
Stv. Studienleiter: Dr. med. Moritz Middeke
Abteilung Klinische Studien der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon: 0351 458-12091
Fax: 0351 458-4373
E-Mail: katja.sockel@ukdd.de

DISPACT 2 – Distale Pankreatektomie – eine randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich der minimal invasiven mit der offenen Resektion

Ziel: Das Ziel dieser multizentrischen, randomisiert kontrollierten Studie ist der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der minimal-invasiven (MIDP) gegenüber der offenen distalen Pankreatektomie (ODP) in Bezug auf den postoperativen Verlauf. Es werden Daten zur Lebensqualität, Mobilität, Morbidität und Mortalität der Patientinnen und Patienten erfasst, ebenso wie die Kosten der Therapie.

Einschlusskriterien:

- Geplante distale Pankreatektomie mit oder ohne Splenektomie für jegliche Indikation
- Patientin bzw. Patient für beide chirurgischen Techniken geeignet
- Alter \geq 18 Jahre
- Fähigkeit der Patientin bzw. des Patienten, Charakter und individuelle Konsequenzen der klinischen Studie zu verstehen
- Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung

Ausschlusskriterien:

- Eine andere Pankreasresektion als die distale Pankreatektomie geplant
- Fernmetastasen
- Tumorinfiltration der V. mesenterica superior, A. mesenterica superior, A. hepatica oder benachbarter Organe
- CA 19-9 $>$ 1000 IE/ml
- ASA $>$ 3
- Z. n. großer offener Oberbauch-OP
- Linksseitige Pfortader-Hypertension
- Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie
- Zu erwartende fehlende Compliance

Studienablauf: Präoperativ erfolgt die Randomisierung in die beiden Behandlungsarme: im experimentellen Arm A erfolgt die MIDP, Arm B erhält als Kontrollgruppe eine ODP. In beiden Behandlungsarmen werden prä- und postoperativ die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten anhand des standardisierten EORTC-QLQ-Fragenbogens zusammen mit Daten zu Mobilität und Morbidität erfasst. Das Follow-up endet nach 24 Monaten.

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

PERIFUNC - Perioperative und postoperative Evaluation der Rektal- und Urogenitalfunktion bei Patienten, die eine Rektumresektion erhalten

- Ziel:** Das Ziel dieser Studie ist die systematische Analyse der Entwicklung der perioperativen Urogenitalfunktion sowie der Schließmuskelfunktion bei Patientinnen und Patienten, die eine Rektumresektion mit Totaler Mesorektaler Exzision (TME) erhalten, und die Identifikation von Risikofaktoren für einen urogenitalen und Sphinkter-Funktionsverlust nach einer Rektumresektion.
-
- Einschlusskriterien:**
- Geplante (tiefe) anteriore Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision (TME)
 - Alter \geq 18 Jahre
 - Schriftliche Einwilligung
-
- Ausschlusskriterien:**
- Patientinnen/Patienten, bei denen der Schließmuskelapparat primär oder sekundär entfernt wurde bzw. wird
 - Patientinnen/Patienten, bei denen 12 Monate nach der (tiefen) anterioren Rektumresektion noch ein künstlicher Darmausgang besteht
 - Zu erwartende fehlende Compliance
-
- Studienablauf:** Die Studie besteht aus einem retrospektiven und einem prospektiven Teil.
Retrospektiv: Alle Patientinnen und Patienten, die an der VTG zwischen 01/2013 und 12/2020 eine Rektumresektion mit TME erhalten haben, werden kontaktiert und über die hier vorgestellte Studie informiert. Bei Einwilligung wird die perioperative Urogenital- und Sphinkterfunktion mittels eines Fragebogens erfasst.
Prospektiv: Die Patientinnen und Patienten werden zu drei Zeitpunkten (vor der Rektumresektion, 12–24 Monate und 5 Jahre nach Wiederherstellung der Darmkontinuität) um eine Beurteilung des jeweils aktuellen Status per Fragebogen gebeten. Zu den selben Zeitpunkten erfolgt die rektal-manometrische Quantifizierung der Sphinkterfunktion mittels eines CE-zugelassenen Rektalmanometers. Sofern eine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgt, finden die Befragung der Patientinnen und Patienten sowie die Manometrie zusätzlich auch nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie statt.
-
- Kontakt:** Studienleiter: Dr. Johannes Fritzmann
Studienzentrum der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon: 0351 458-4098
Fax: 0351 458-7273
studienzentrum-vtg@ukdd.de
-

Ihr **STARKER PARTNER** in der **ONKOLOGIE**



Foto: Adobe Stock/michaeljung



ärztliches
Journal
reise & medizin



OTTO HOFFMANNS VERLAG GMBH
T 089 54 58 45 - 0
F 089 54 58 45 - 30
info@aerztliches-journal.de
aerztliches-journal.de/medizin/onkologie
aerztliches-journal.de/fuer-ihre-patienten

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC)



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

Vision: Etablierung eines internationalen Spitzenzentrums der patientennahen Krebsforschung und Krebstherapie

Meilensteine:
 1.7.2003: Gründung Universitäts KrebsCentrum (UCC) als „Comprehensive Cancer Center“
 seit 2004: Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001
 seit 2007: ausgezeichnet als Onkologisches Spitzenzentrum durch die Stiftung Deutsche Krebshilfe
 seit 2010: Mitglied im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
 seit 2014: Zertifizierung als Onkologisches Zentrum nach DKG und DIN EN ISO 9001
 seit 2015: Dresden Standort des Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
 seit 2019: Gründung der deutschlandweit ersten Außenstelle des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Dresden

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

Anmeldung: **0351 458-4500**

Tumorboards: zu allen Tumorentitäten, Tele-Tumorboards mit regionalen Partnern
 Eine stets aktuelle Übersicht über die Tumorboards am UCC finden Sie unter:
www.krebszentrum.de

Krebsinformationsdienst: **0800 4203040**

Kontakt: Fetscherstraße 74 . 01307 Dresden
anfrage@krebzentrum.de . www.krebzentrum.de . www.nct-dresden.de

Organzentren:



Veranstungskalender

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
MK1	15.01.2022 09:00 – 13:00 Uhr	ASH-Nachlese	Ort: CRT Dresden und online via Zoom Fetscherstraße 105, 01307 Dresden Kontakt: felix.manthei@g-wt.de Telefon: 0351 2593 3210 www.ash-nachlese.de
MK1	09.02.2022 17:00 – 19:30 Uhr	Hämatologische Gespräche MPN/CML	Ort: Bioinnovationszentrum Dresden und online via Zoom Tatzberg 47/49, 01307 Dresden Kontakt: juliana.binder@g-wt.de Telefon: 0351 2593 3211 www.haematologische-gespraech.de
VTG	09.02.2022 18:00 – 20:30 Uhr	46. Klinischer Abend Aktuelle Therapie des Rektumkarzinoms	Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
VTG	10.02.2022 13:00 – 18:00 Uhr und 11.02.2022 8:30 – 14:30 Uhr	Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs Exzellenzkurs Pankreaschirurgie	Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
URO	02.03.2022 18:30 – 21:30 Uhr	124. Dresdner Urologentreffen	Ort: UKD, Haus 40, Dekanatshörsaal Kontakt: fortbildung.urologie@ukdd.de Telefon: 0351 458-7465 https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/uro/news
VTG	17.03.2022 13:00 – 18:00 Uhr und 18.03.2022 8:30 – 14:30 Uhr	Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs Einstiegerkurs chirurgische Onkologie	Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
	18.03.22	Benefizkonzert des Sonnenstrahl e.V. zu Gunsten krebskranker Kinder	Ort: Dresdner Kreuzkirche Kontakt: info@sonnenstrahl-ev.org Telefon: 0351 3158 3900 https://www.sonnenstrahl-ev.org/termine/benefizkonzert
VTG	23.03.2022 18:00 – 20:30 Uhr	47. Klinischer Abend Gefäßchirurgie	Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
MK1	13.04.2022 17:00 – 19:30 Uhr	Hämatologische Gespräche Aggressive NHL	Ort: Bioinnovationszentrum Dresden und online via Zoom Tatzberg 47/49, 01307 Dresden Kontakt: juliana.binder@g-wt.de Telefon: 0351 2593 3211 www.haematologische-gespraech.de
URO	13.04.2022 18:30 – 21:30 Uhr	125. Dresdner Urologentreffen	Ort: UKD, Haus 40, Dekanatshörsaal Kontakt: fortbildung.urologie@ukdd.de Telefon: 0351 458-7465 https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/uro/news
DER	30.04.2022 18:00 – 19:30 Uhr	Deutscher Patiententag Hautkrebs	Ort: Deutsches Hygiene-Museum Kontakt: Hautkrebs-Netzwerks Deutschland e. V. www.hautkrebs-netzwerk.de

Klinik	Datum	Titel	Kontakt
VTG	04.05.2022 18:00 – 20:30 Uhr	48. Klinischer Abend Update perioperative Medizin	Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
NCT/UCC	07.05.2022 19:00 Uhr	NCT/UCC Benefizkonzert Takte gegen Krebs	Ort: Comödie Dresden Freiberger Str. 39, 01067 Dresden Kontakt: events@nct-dresden.de Telefon: 0351 458-5572 www.nct-dresden.de
VTG	12.05.2022 13:00 – 18:00 Uhr und 13.05.2022 8:30 – 14:30 Uhr	Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs Leberchirurgie	Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
MK1	13.05.2022 15:00 – 19:00 Uhr und 14.05.2022 09:00 – 13:00 Uhr	Dresdner Hämatologie Dialog	Ort: Tagungszentrum der Sächsischen Wirtschaft Radebeul Am Alten Güterboden 3, 01445 Radebeul Kontakt: felix.manthei@g-wt.de Telefon: 0351 2593 3210 www.dresdner-haematologie-dialog.de
NCT/UCC	01.06.2022 17:30 - 20:00 Uhr	Krebs im Focus - Zielgruppenspezifisch in der Onkologie II – Krebs bei der Frau	Ort: UKD, Haus 19, Hörsaal und virtuell (hybrid) Kontakt: krebsimfocus@ukdd.de Telefon: 0351 458-4408 www.krebszentrum.de
MK1	15.06.2022 17:00 – 20:00 Uhr	ASCO-Nachlese	Ort: CRT Dresden und online via Zoom Fetscherstraße 105, 01307 Dresden Kontakt: felix.manthei@g-wt.de Telefon: 0351 25933 210 www.asco-nachlese.de
URO	15.06.2022 18:30 – 21:30 Uhr	126. Dresdner Urologentreffen	Ort: UKD, Haus 40, Dekanatshörsaal Kontakt: fortbildung.urologie@ukdd.de Telefon: 0351 458-7465 https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/uro/news
VTG	23.06.2022 13:00 – 18:00 Uhr und 24.06.2022 8:30 – 14:30 Uhr	Dresden School of Surgical Oncology (DSSO) – OP Kurs Rectal Cancer Masterclass (TME)	Kontakt: Sandra Körner sandra.koerner@ukdd.de Telefon: 0351 458-4801
DER	02.07.22	Dresdner Dermatologisches Gespräch 2022	Ort: in Planung Telefon: 0351 458-12290
STR	wöchentlich freitags 14:00 Uhr	Wöchentliches Fortbildungsprogramm der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie	Telefon: 0351 458-2911, anmeldg-str@ukdd.de

HINWEIS:

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

Impressum

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

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

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

Ausgabe: Dezember 2021

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.krebshilfe.de

MIT ALLER KRAFT GEGEN DEN KREBS

SPENDENKONTO IBAN: DE65 3705 0299 0000 9191 91

„**Spiele, Stofftiere, Schule –
mein Leben ist toll.**“

Dilara, mit einem Jahr an Krebs erkrankt



Deutsche Krebshilfe
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.



Chirurgie mit modernster OP-Technik

Dr. Felix Bechtolsheim ist als Arzt in Weiterbildung seit 2017 am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden tätig. Er arbeitet und forscht in der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie.



Was fasziniert Sie an Ihrem Beruf?

Die Viszeralchirurgie ist ein unglaublich umfangreicher und abwechslungsreicher Fachbereich. Unser Behandlungsspektrum umfasst akute und chronische, entzündliche, endokrinologische und natürlich auch onkologische Erkrankungen an allen Organen der Bauchhöhle sowie der Schilddrüse, Nebennieren, Speiseröhre und Weichgewebe. Wir arbeiten mit einer Vielzahl an Diagnosemethoden, zum Beispiel klinischer Untersuchung, Sonographie, Endoskopie sowie CT- und MRT-Bildgebung. Mich faszinieren die händische Arbeit und das Operieren. Vor allem die minimalinvasiven Techniken, insbesondere die roboter-assistierte Chirurgie, haben es mir angetan.

Warum haben Sie sich für Dresden entschieden?

Mir wurde im Praktischen Jahr der Tipp gegeben, mir mal die Universitätsklinik

in den „neuen“ Bundesländern genauer anzuschauen. Dresden hat mir mit dem sehr breiten Behandlungsspektrum am besten gefallen. Auch der Fokus auf modernste OP-Techniken sowie der diesbezügliche Forschungsschwerpunkt haben eine Rolle gespielt. Der Team-Spirit in der VTG-Chirurgie hat die Entscheidung nachhaltig gefestigt.

Beschreiben Sie das Verhältnis unter den Mitarbeitenden.

Das Miteinander hier ist sehr freundlich und das Zusammengehörigkeitsgefühl sehr gut und kollegial, die Hierarchie zwar vorhanden aber vergleichsweise flach und unkompliziert. Die Zusammenarbeit mit den Pflegekräften ist, zumindest aus meiner subjektiven Sicht, sehr gut und effizient gelöst werden.

Wir verfügen über modernste technische Ausstattung und ein Team aus erfahrenen Ärztinnen und Ärzten sowie examinierten Pflegekräften.

Klinik und Poliklinik für
**Viszeral-,
Thorax- und
Gefäßchirurgie**
am Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden



Die Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden steht für erstklassige medizinische Versorgung auf höchstem Niveau. Das Team der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie freut sich über interessierte Bewerberinnen und Bewerber. Weitere Informationen zur Klinik finden Sie unter: www.ukdd.de/vtg

Möchten Sie wie Dr. Felix Bechtolsheim das Team der Ärztinnen und Ärzte in der VTG-Chirurgie unterstützen? Wollen Sie als Teil unserer professionellen Teams neue, hochmoderne OP-Techniken anwenden und den Patientinnen und Patienten helfen? Dann bewerben Sie sich initiativ oder direkt auf eine ausgeschriebene Stelle unter: www.ukdd.de/jobs

**Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus**
DIE DRESDNER.

