



SÄCHSISCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.

INNOVATIONSREPORT



HOFFNUNG DURCH NEUE KREBSTHERAPIEN
AUSGABE 2023

Inhalt

Einleitung	4
Prävention	6
Aufholbedarf in Prävention und Früherkennung	6
Kenntnis der Krebsrisikofaktoren fördert gesunden Lebensstil	8
Übergewicht als Risikofaktor für Darmkrebs bislang unterschätzt.....	9
Verringerte Krebssterblichkeit bei täglicher Vitamin D-Einnahme.....	11
Verbessertes Brustkrebs-Überleben schon bei moderatem Training.....	13
Früherkennung und Diagnostik	14
Hautkrebs: Warum der regelmäßige Check so wichtig ist.....	14
Screening-Darmspiegelung: Wann ist eine Wiederholung sinnvoll?	17
Prostatakrebs-Screening: Tastuntersuchung nicht geeignet.....	18
Pankreaskrebs: Forschung zu Früherkennung per Bluttest.....	20
Methylierungsanalyse verbessert Lungenkrebs-Risikovorhersage.....	21
Therapie.....	23
Nanopartikel für optimierte Krebstherapie	23
Epigenetisch wirkende Medikamente könnten Krebs-Immuntherapie unterstützen	25
Darmmikrobiom spielt Schlüsselrolle beim Ansprechen auf Immuntherapie mit CAR-T-Zellen.....	26
Innovative Zellmodelle können Krebsimmuntherapie sicherer machen.....	28
Industriereport: Roboter-assistierte Operation von Speiseröhrenkrebs – Erfahrungen aus dem klinisch-praktischen Alltag im Universitätsklinikum Dresden.....	30
Transgene T-Zellen gegen bösartige Hirntumoren	34
Marker für Therapieansprechen bei der akuten myeloischen Leukämie gefunden.....	35
Mechanismen hinter aggressiven Krebs-Metastasen entschlüsselt	37
Laser erkennt Krebsgewebe.....	40
Neue Achillesferse von Leukämiezellen entdeckt	41
Neuer Wirkstoff lässt das Immunsystem auf Metastasen los	44
Nach Immuntherapie bei Krebs: Troponin zeigt kritische Herzschädigung an.....	45

Künstliche Intelligenz	46
Treffen Menschen die besseren Entscheidungen?	46
Automatisierte Zellanalyse für die Krebsdiagnostik	50
Erstes 3-D-Modell von schwarzem Hautkrebs für die digitale Pathologie entwickelt ...	52
KI-gestützte Krebsdiagnose für Kinder und Jugendliche.....	53
KI kann die Ultraschalldiagnostik revolutionieren.....	58
Mit Künstlicher Intelligenz die Behandlung von Prostatakrebs verbessern.....	59
Künstliche Intelligenz soll Tumorimmunologie helfen.....	62
KI und moderne Bildgebung erleichtern Schlüsselloch-Chirurgie.....	63
Hinterfrage Helfer: Menschen begegnen KI mit Skepsis, schätzen jedoch deren Ratschläge.....	65
Quellen.....	69
Bildnachweis	70

Wissenschaftliche Begleitung:

Der Innovationsreport wurde wissenschaftlich begleitet und betreut vom Vorstand der Sächsischen Krebsgesellschaft e. V.:

Univ.-Prof. Dr. med. habil. Ursula G. Froster

Dr. med. Jens Schnabel

Prof. Dr. med. habil. Lutz Mirow

Dr. med. Steffen Appold

Dr. med. Steffen Drewes

Prof. Dr. med. habil. Dirk Fahlenkamp

Dr. med. Regina Herbst

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Detlef Quietzsch

Einleitung¹

Liebe Leserinnen und Leser,

am 30. November 2022 stellte die amerikanische Firma OpenAI ihren Chatbot (textbasiertes Dialogsystem) erstmals einer breiten Öffentlichkeit kostenfrei zur Verfügung. Innerhalb von nur 2 Monaten gab es weltweit 100 Million aktive Nutzer, obwohl das Werkzeug zum Start noch bewusst limitiert war. Es war nicht direkt mit dem Internet verbunden und konnte damals nur auf Internet-Inhalte bis September 2021 zurückgreifen. Seine Nutzung war jedoch kinderleicht und selbsterklärend. Weitere signifikante Aktualisierungen von ChatGPT folgten im Laufe des Jahres. Ebenso Wettbewerber wie Google, Amazon oder Meta mit ihren eigenen Angeboten. Künstliche Intelligenz kann nun zum Beispiel auch Bilder anhand von wenigen Stichwörtern selbst gestalten, Lieder komponieren und dabei helfen Roboter zu trainieren. In der Folge wurden aber bei Tests der Dialogsysteme in den USA auch Examensprüfungen z. B. in Jura und Medizin erfolgreich von diesen Systemen bestanden.

Für viele Experten, aber auch für unseren täglichen Alltag ist deshalb seit dem Start von ChatGPT nichts mehr, wie es vorher war. Das neue Werkzeug wird heute schon von Schülern und Studenten genutzt, um zu recherchieren oder sich sogar ganze Aufsätze und Schulaufgaben schreiben zu lassen. Mit seiner Hilfe können Zusammenfassungen von wissenschaftlichen Arbeiten generiert werden und selbst Ärzte nutzen es, um Patientenbriefe zu gestalten oder schwierige medizinische Sachverhalte in einfachere Sprache übersetzen zu lassen. Dabei gab es schon früher Anwendungen, auch in der Medizin, die sich Künstlicher Intelligenz (KI) bedienten (z. B. ADA zur Symptomanalyse, KI-gestützter 3-D-Ultraschall in der Brustkrebsdiagnostik), um komplexe Aufgaben und Datenanalysen zu unterstützen. Diese neuen, allgemein zugänglichen KI-Werkzeuge gaben dieser Entwicklung nun einen neuen Schub und machten sie für ein Massenpublikum nutzbar. Dabei gibt es bei der Nutzung, wie bei jeder neuen Technologie, sowohl Chancen als auch Risiken (z. B. Aktualität, Nutzung relevanter Quellen und inhaltliche Genauigkeit der Ergebnisse) zu beachten. Eines scheint jedoch sicher: An der Nutzung von künstlicher Intelligenz werden wir in Zukunft – vor allem auch in der Medizin – nicht mehr vorbeikommen.

Wissenschaftler und Praktiker in nahezu allen Bereichen der Gesellschaft arbeiten deshalb aktuell mit Hochdruck daran, das Potenzial der KI zur Lösung alltäglicher Probleme, wie auch komplexer

wissenschaftlicher Fragestellungen, zu evaluieren und praktisch zu nutzen. Dabei geht es um die Unterstützung und Entlastung und nicht um den Ersatz ärztlicher Tätigkeiten durch KI. Vor dem Hintergrund dieser aktuellen Entwicklungen befassen wir uns deshalb im Innovationsreport 2023 auch etwas ausführlicher mit den aktuellen Forschungsansätzen und Anwendungen von KI in der Onkologie. Hier gibt es insbesondere im Bereich der Diagnostik wie auch in der Auswahl und Gestaltung individueller Therapien vielfältige Ansätze und Forschungsprojekte zur Nutzung der KI zur Verbesserung der Behandlung von Krebspatienten. Denn: in den letzten Jahren hat die Krebsmedizin auf vielen Gebieten riesige Schritte nach vorne gemacht. Insbesondere die personalisierte Medizin verzeichnet große Fortschritte, auch dank der zunehmenden Erkenntnisse aus der Molekulargenetik. Neue Prognosemarker und molekulare Therapietargets ermöglichen vermehrt Therapieansätze, die auf die Erkrankung und den individuellen Erkrankungsstatus von Krebsbetroffenen zugeschnitten sind. Allerdings werden die Diagnostik, die Auswahl der jeweils geeigneten Therapieoptionen und das Nebenwirkungsmanagement nicht einfacher, sondern immer komplexer und sind für den einzelnen Arzt allein kaum mehr überschaubar. Hier kann und wird KI unterstützen, was sicher auch ein Thema auf dem 36. Deutschen Krebskongress sein wird, der vom 21. bis 24. Februar 2024 im CityCube Berlin stattfindet und an dem sich auch die Sächsische Krebsgesellschaft e.V. wieder beteiligen wird. Unter dem Motto „Fortschritt gemeinsam gestalten“ tauschen sich dann Experten sowie Vertreter aus der Selbsthilfe über neueste Erkenntnisse aus allen Bereichen der Onkologie aus. Von diesen Diskussionen und den damit verbundenen Erkenntnissen werden wir dann im Innovationsreport 2024 berichten.

Diese neuen Entwicklungen machen vielen Menschen Hoffnung. Die Hoffnung, dass bei einer Krebsdiagnose bereits heute in vielen Fällen – dank neuer Therapieansätze und Medikamente – eine erfolgreiche Behandlung möglich ist und in Zukunft immer besser wird, möchten wir auch in diesem Jahr mit den Beispielen im vorliegenden Innovationsreport weiter stärken. Dabei liegt auch 2023 der Schwerpunkt – neben den Industrie- und Pharmareports unserer Partner – auf den von uns redaktionell aufbereiteten Informationen über neuartige Ansätze und Forschungsergebnisse in der Prävention, Früherkennung und Diagnostik sowie der Therapie von Krebserkrankungen.

Wir sind gespannt auf Ihre Rückmeldungen und wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.

Ihre Sächsische Krebsgesellschaft

Prävention

Selbst aktiv werden

Aufholbedarf in Prävention und Früherkennung

Viele Menschen nutzen dieses Potenzial der Prävention und Früherkennung von Krebs nicht aus, obwohl sie mit einer gesunden Ernährung, Bewegung, Nichtrauchen und dem Verzicht auf Alkohol das eigene Krebsrisiko senken könnten. Die Corona-Pandemie hat das Problem verstärkt: Viele Menschen leben ungesünder und die Teilnahmeraten am gesetzlichen Früherkennungsprogramm sind vielerorts gesunken.

Die Zahl der Krebsneuerkrankungen wird in Deutschland bis zum Ende dieses Jahrzehnts um fast 20 Prozent auf schätzungsweise 600.000 pro Jahr steigen, warnen Experten. Dabei wären rund 40 Prozent aller Krebserkrankungen durch eine gesunde Lebensweise vermeidbar – dazu zählen insbesondere nicht rauchen, wenig oder kein Alkohol, ein normales Körpergewicht und viel Bewegung. Dabei gibt es in Broschüren, Flyern oder auch im Internet umfassende Informationen zu einer gesunden Lebensweise und den Möglichkeiten der Krebsfrüherkennung.

Denn auch die Krebsfrüherkennung, oft als „Vorsorge“ bezeichnet, birgt erhebliches Potenzial. Hierzu zählen Untersuchungen wie die Mammografie, die Darmspiegelung oder das Hautkrebs-Screening, zumal sich diese auf Krebsarten mit hohen Fallzahlen richten. Ziel ist es, Krebs in einem möglichst frühen Stadium zu entdecken. Primärprävention und Früherkennung zusammengenommen könnten die Krebssterblichkeit um bis zu 75 Prozent senken.

Seit der Corona-Pandemie hat es in Sachen Prävention eher einen Rück- als einen Fortschritt gegeben. Das ist aus Sicht der Deutschen Krebshilfe und auch weiterer Akteure dramatisch. Viele Menschen leben heute ungesünder als vor der Pandemie: Sie bewegen sich weniger, einige haben zugenommen und die Raucherquote bei Erwachsenen ist deutlich gestiegen. Vorliegende Daten von Krankenkassen belegen zudem gesunkene Teilnahmeraten bei Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. Und auch erste Zahlen aus Landeskrebsregistern zeigen, dass im Jahr 2020 weniger Krebsdiagnosen gestellt wurden. Dies bedeute laut Krebshilfe nicht, dass es tatsächlich weniger Krebsfälle gab. Vielmehr bestätige sich die Sorge, dass in der Corona-Zeit viele Krebserkrankungen nicht rechtzeitig festgestellt wurden und wir deshalb in Zukunft mit höheren Sterbezahlen aufgrund von Krebs konfrontiert sein könnten.



Aktiv werden

Kenntnis der Krebsrisikofaktoren fördert gesunden Lebensstil

Woran liegt es, dass viele Menschen sich nicht darum bemühen, durch einen gesunden Lebensstil ihr eigenes Krebsrisiko zu reduzieren? Weil sie nicht ausreichend über Krebsrisikofaktoren informiert sind? Oder ignorieren sie die Empfehlungen der Krebsprävention trotz Kenntnis der Risikofaktoren? Dies untersuchten Wissenschaftlerinnen vom Nationalen Krebspräventionszentrum und vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ).

Weltweit geht mindestens einer von drei Krebsfällen auf das Konto von bekannten Krebsrisikofaktoren, berichtet die WHO. Dazu zählen Alkohol, körperliche Aktivität, ungesunde Ernährung, Übergewicht, rotes und verarbeitetes Fleisch, zuckerhaltige Getränke, Tabakexposition und Tabakkonsum und UV-Strahlung.

Nationale und internationale Empfehlungen zur Krebsprävention zielen daher schwerpunktmäßig darauf ab, über diese Risikofaktoren zu informieren und Tipps zur Vermeidung zu geben. Fachleute sprechen von „Verhaltensprävention“.

Doch welcher Zusammenhang besteht denn überhaupt zwischen der Kenntnis dieser Risikofaktoren und dem persönlichen Engagement,

sich vor Krebs zu schützen? „Es ist wichtig, zu verstehen, ob Menschen nichts unternehmen, um ihr persönliches Krebsrisiko zu senken, weil sie nicht über die Risikofaktoren Bescheid wissen, oder ob sie trotz Kenntnis der Risikofaktoren nicht handeln“, sagt Pricivel Carrera vom Nationalen Krebspräventionszentrum in Heidelberg. „Diesen Zusammenhang wollten wir mit unserer aktuellen Untersuchung beleuchten.“

Auf der Grundlage einer internationalen Umfrage der UICC zum Thema Krebs gingen Carrera und ihre Kollegin Silvia Calderazzo dieser Frage nach. Dabei konzentrierten sie sich auf zehn Industrieländer mit hohem Einkommen (Australien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Japan, Kanada, Schweden, Spanien & USA). In diesen Ländern gibt im Durchschnitt eine von drei Personen an, keine Empfehlungen zur Krebsprävention zu befolgen.

Das Fazit der Forscherinnen: Je mehr Menschen in einem Land über Krebsrisikofaktoren Bescheid wissen, desto höher ist der Anteil an Menschen, die sich bemühen, ihr persönliches Krebsrisiko zu senken. Dieser Effekt lässt sich in Zahlen ausdrücken: Mit jedem Prozentpunkt mehr an Menschen, die gut über Krebsrisikofaktoren informiert sind, steigt die Zahl an Personen, die Maßnahmen zur Verringerung ihres Risikos ergreifen, um durchschnittlich 0,169 Prozentpunkte.

Diese Beziehung variiert erheblich zwischen den einzelnen Ländern. Den höchsten Anteil an Menschen, die Wissenslücken in Bezug auf die Krebsrisikofaktoren zeigten, fanden die Präventionsforscher in Japan. Dementsprechend hoch ist dort auch der Anteil an Menschen, die angeben, keine Anstrengungen zur Reduktion ihres Krebsrisikos zu unternehmen. Deutsche wussten über fast alle Krebsrisikofaktoren weniger gut Bescheid als der Durchschnitt der untersuchten Länder.

„In Deutschland gelten an die 40 Prozent aller Krebsfälle als vermeidbar – durch einen gesunden Lebensstil und die Nutzung von Impfungen. Doch die besten Empfehlungen zur Krebsprävention nutzen nichts, wenn Menschen nicht danach handeln“, sagt Pricivel Carrera. „Wir wollen mit unserer Forschung herausfinden, welche Voraussetzungen gegeben sein müssen, damit mehr Menschen die Empfehlungen zur Krebsprävention auch tatsächlich umsetzen.“

Die bekannten Krebsrisikofaktoren sind größtenteils auch an der Entstehung weiterer schwerer chronischer Erkrankungen beteiligt. Wenn es gelingt, in der Bevölkerung das Bewusstsein für diese Risikofaktoren zu schärfen, könnte der Effekt der Verhaltensprävention weit über die Reduktion der Krebsneuerkrankungen hinausgehen, betonen die Autorinnen.

Krebsrisiko

Übergewicht als Risikofaktor für Darmkrebs bislang unterschätzt

Übergewicht ist ein bekannter Risikofaktor für Darmkrebs. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) haben nun an Daten der fast einer halben Million Teilnehmer der UK Biobank-Kohorte nachgewiesen, dass dieser Zusammenhang vermutlich bislang erheblich unterschätzt wurde. Der Grund: Viele Betroffene verlieren in den Jahren vor einer Darmkrebs-Diagnose unbeabsichtigt an Gewicht. Wird in Studien allein das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Diagnose berücksichtigt, so maskiert dies den tatsächlichen Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und Darmkrebsrisiko.

Übergewicht ist ein Risikofaktor für eine ganze Reihe an Krebserkrankungen. Besonders deutlich ist dieser Zusammenhang beispielsweise bei Gebärmutterkrebs, Nierenkrebs und auch bei Darmkrebs. Nach bisherigen Schätzungen haben fettleibige Menschen ein bis zu einem Drittel höheres Darmkrebsrisiko als normalgewichtige.

„Allerdings wurde bei diesen Untersuchungen bislang nicht berücksichtigt, dass viele Betroffene in den Jahren vor ihrer Darmkrebsdiagnose an Gewicht verlieren“, sagt Hermann Brenner, Epidemiologe und Präventionsexperte am

Deutschen Krebsforschungszentrum. „Das hat dazu geführt, dass der Risikobeitrag von Übergewicht deutlich unterschätzt wurde, wie wir kürzlich mit einer ersten Studie belegen konnten.“

Um dieses Ergebnis an einer größeren Kohorte abzusichern, konnten die Forscherinnen und Forscher um Brenner nun auf die Daten der UK Biobank zugreifen. Diese prospektive Kohortenstudie zu Lebensstil und Gesundheit schließt etwa eine halbe Million Teilnehmer aus ganz Großbritannien ein, die zwischen 2006 und 2010 im Alter von 40 bis 69 Jahren rekrutiert worden waren und seither nachbeobachtet werden.

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren erkrankten 4.794 der insgesamt 453.049 Teilnehmer an Darmkrebs. Um beim Berechnen des Zusammenhangs zwischen Übergewicht und Darmkrebsrisiko mögliche Verzerrungen durch prädiagnostischen Gewichtsverlust zu vermeiden, schlossen die Forscher die ersten Jahre der Nachbeobachtungszeit aus. Dadurch wurde der Zusammenhang tatsächlich wesentlich deutlicher. Die Erklärung dafür: Ein relevanter Anteil der Krebserkrankungen, die in den ersten Jahren der Nachbeobachtung diagnostiziert wurden, war offenbar bereits bei Studienantritt vorhanden, ohne Symptome zu verursachen, und kann zu einem Gewichtsverlust geführt haben.

Berücksichtigte die Berechnung die gesamten bis zu dreizehn Jahre Nachbeobachtungszeit, so ergab sich für Übergewichtige ein um 13 Prozent (Frauen) bzw. 23 Prozent (Männer) höheres Darmkrebsrisiko als für Normalgewichtige. Wurden die Krebsdiagnosen der ersten sieben Jahre der Nachbeobachtung jedoch aus der Berechnung herausgenommen, so war das Risiko für Übergewichtige um 26 Prozent (Frauen) bzw. 42 Prozent (Männer) erhöht.

Die Heidelberger Epidemiologen berechneten außerdem den Anteil der Darmkrebsfälle in der Studienpopulation, der statistisch auf das Konto von Übergewicht geht („population attributable fraction“, PAF). Berücksichtigten sie dabei die gesamten bis zu dreizehn Jahre der Nachbeobachtung, ergab sich ein PAF von 11,3 Prozent. Wurden dagegen die ersten sieben Jahre ausgeschlossen, so gingen 19 Prozent der Darmkrebsfälle auf das Konto von Übergewicht und Adipositas.

„Das ist eine deutliche Steigerung gegenüber den bisherigen Schätzungen, die von einem Risikoanteil von 5 bis 11 Prozent ausgegangen waren“, sagt Studienleiter Hermann Brenner. „Übergewicht ist offenbar für einen weitaus größeren Teil der Darmkrebsfälle verantwortlich als bisher angenommen. Der hohe und in großen Teilen der Welt weiterhin wachsende Anteil übergewichtiger Menschen wird vermutlich in den kommenden Jahren die Darm-

krebs-Fallzahlen in vielen Ländern weiterhin erheblich ansteigen lassen.

Als Ursachen für den prädiagnostischen Gewichtsverlust gelten der durch den Tumor gesteigerte Stoffwechsel und eine systemische Entzündung, was beides den Energieverbrauch steigert. Die Dauer der prädiagnostischen Phase schätzen Experten auf durchschnittlich drei bis sechs Jahre.

Der Epidemiologe empfiehlt daher, bei der Planung künftiger Studien verstärkt auf den Zeitpunkt der Gewichtsmessungen zu achten. „Für die Einschätzung des Darmkrebsrisikos ist wahrscheinlich eher ausschlaggebend, wie viele Lebensjahre ein Mensch wie viel an Übergewicht mit sich herumträgt, als das aktuelle Gewicht. Ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust im Erwachsenenalter kann andererseits aber auch ein Hinweis auf eine unerkannte Krebserkrankung sein und die Ursache dafür sollte daher sorgfältig abgeklärt werden“, so Brenner.

Nahrungsergänzung

Verringerte Krebssterblichkeit bei täglicher Vitamin D-Einnahme

Eine Vitamin D-Einnahme könnte die Krebssterblichkeit in der Bevölkerung um 12 Prozent reduzieren – vorausgesetzt, das Vitamin wird täglich eingenommen. Dies ergab eine am Deutschen Krebsforschungszentrum durchge-

führte Auswertung von 14 Studien der höchsten Qualitätsstufe mit insgesamt fast 105.000 Teilnehmern.

Vitamin-D-Mangel ist weltweit verbreitet und kommt besonders häufig bei Krebspatienten vor. Über das Jahr gemittelt, liegen die Vitamin D-Blutwerte bei rund 15 Prozent der deutschen Erwachsenen unter dem Schwellenwert für einen ausgeprägten Vitamin D-Mangel. In einer Studie an Darmkrebspatienten dagegen diagnostizierten Forscher bei 59 Prozent der Teilnehmer einen Vitamin-D3-Mangel, der zudem mit ungünstiger Prognose assoziiert war.

Mögliche Effekte einer Vitamin D-Supplementierung und der Entstehung bzw. Prognose von Krebserkrankungen wurden bereits in zahlreichen Studien untersucht. „Nach derzeitiger Studienlage schützt eine Vitamin-D3-Einnahme wahrscheinlich nicht davor, an Krebs zu erkranken, könnte aber die Wahrscheinlichkeit senken, an einer Krebserkrankung zu versterben. Die bisherigen Studien zur Krebssterblichkeit haben jedoch sehr unterschiedliche Ergebnisse geliefert und uns interessierten die Gründe dafür“, sagt Ben Schöttker, Epidemiologe im Deutschen Krebsforschungszentrum. „Mit einer Neubewertung aller bisherigen Studien zu dem Thema wollten wir dazu beitragen, in dieser für die Bevölkerungsgesundheit so relevanten Frage zu belastbaren Ergebnissen zu kommen.“

Um die Wirksamkeit von Vitamin D3 auf die Krebssterblichkeit in der Bevölkerung und auf das Überleben von Krebspatienten zu untersuchen, führte Ben Schöttker mit Kolleginnen und Kollegen eine systematische Literaturrecherche durch, in der 14 Studien mit insgesamt knapp 105.000 Teilnehmern identifiziert wurden. Die Forscherinnen und Forscher berücksichtigten ausschließlich Studien höchster Qualität, deren Teilnehmer per Zufall dem Vitamin-D3-Arm oder dem Placebo-Arm zugewiesen worden waren.

In der Zusammenfassung aller 14 Studien zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Teilte man die Studien jedoch danach auf, ob die Vitamin-D3-Einnahme täglich in niedriger Dosierung erfolgte oder aber als eine selten verabreichte, hohe Einzeldosis, zeigte sich ein großer Unterschied. In den vier Studien mit den hohen Einzeldosen zeigte sich kein Effekt auf die Krebssterblichkeit. In der Zusammenfassung der zehn Studien mit täglicher Dosierung ermittelten die Forscher dagegen eine statistisch signifikante Verringerung der Krebssterblichkeit um zwölf Prozent.

„Diese zwölfprozentige Reduktion der Krebssterblichkeit haben wir nach ungezielten Vitamin-D3-Gaben an Personen mit und ohne Vitamin-D-Mangel beobachtet. Wir können daher davon ausgehen, dass der Effekt für diejenigen Menschen, die tatsächlich einen Vitamin-D-Mangel aufweisen, erheblich höher ist“,

sagt Ben Schöttker. Die bessere Wirksamkeit der täglichen Vitamin-D3-Dosen erklärt er sich durch die regelmäßige Bioverfügbarkeit des aktiven Wirkstoffs, dem Hormon 1,25-Dihydroxyvitamin D, das erst durch Reaktionen des Vitamin D im Körper entsteht und vermutlich das Tumorwachstum hemmen kann.

Bei einer detaillierteren Analyse der Studien mit täglicher Einnahme ergab sich weiterhin, dass Menschen ab dem Alter von 70 Jahren am meisten von der Vitamin-D3-Therapie profitierten. Außerdem zeigte sich der Effekt am deutlichsten, wenn die Vitamin-D-Einnahme bereits vor der Krebsdiagnose begonnen wurde.

Hermann Brenner, Epidemiologe und Präventionsexperte am DKFZ, ergänzt: „Diese Arbeit unterstreicht das große Potenzial der Vitamin-D3-Gabe in der Prävention von Krebstodesfällen. Die regelmäßige Einnahme in niedriger Dosierung ist mit nahezu vernachlässigbarem Risiko und sehr geringen Kosten verbunden.“

Anmerkung: In den Studien wurden als tägliche niedrige Dosierungen 400 bis 4000 IU pro Tag eingesetzt, und als hohe Einzeldosis 60.000 bis 120.000 IU einmal pro Monat oder seltener.

Sekundärprävention

Verbessertes Brustkrebs-Überleben schon bei moderatem Training

Körperlich aktive Frauen haben nach einer Brustkrebsdiagnose ein geringeres Sterblichkeitsrisiko – das konnten frühere Studien bereits belegen. Wissenschaftlerinnen vom DKFZ und von der Harvard-Universität zeigten nun, dass dieser positive Effekt bereits bei moderater Aktivität auftritt: Brustkrebspatientinnen, die etwa drei Stunden pro Woche flott spazieren gingen, hatten eine signifikant niedrigere Sterblichkeit als Betroffene, die kaum aktiv waren. Und ganz unabhängig davon, wie viel sich eine Frau vor ihrer Brustkrebserkrankung bewegt hat: Bereits eine moderate Steigerung der körperlichen Aktivität nach der Diagnose ging mit einer Reduktion der Sterblichkeit um fast ein Drittel einher.

Dass körperliche Aktivität den Verlauf einer Krebserkrankung günstig beeinflussen kann, haben bereits mehrere internationale Studien belegt, insbesondere bei Brustkrebs und Darmkrebs. Doch nach wie vor mangelt es an präzisen Daten darüber, wie viel Aktivität notwendig ist, um den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, welche Art der Aktivität am wirksamsten ist und ob dies für alle Betroffenen gleichermaßen gilt.

Ein Forscherteam unter der Federführung von

Renée T. Fortner (DKFZ, Norwegisches Krebsregister) und Heather Eliassen (Harvard TH Chan School of Public Health and Brigham and Womens Hospital) untersuchten diese Zusammenhänge nun an den Daten der Nurses Health Studie. Diese 1976 gestartete Untersuchung zählt zusammen mit der 1989 initiierten Nurses Health II-Studie zu den weltweit größten Forschungsvorhaben zu Krankheitsrisikofaktoren bei Frauen. Fast 240.000 Krankenschwestern aus verschiedenen US-amerikanischen Bundesstaaten wurden in die beiden Studien rekrutiert.

Das Team um Fortner und Eliassen identifizierte bei den Nurses Health-Teilnehmerinnen 13.371 Fälle von invasivem Brustkrebs. Während der bis zu 30 Jahre dauernden Nachbeobachtung gaben 9.308 der betroffenen Frauen alle zwei Jahre Auskunft über Dauer und Art ihrer sportlichen Freizeit-Aktivitäten nach der Krebsdiagnose.

Um die verschiedenen Arten körperlicher Aktivität miteinander vergleichen zu können, rechneten die Epidemiologinnen zunächst in die gebräuchliche Maßeinheit „metabolische Äquivalente pro Stunde“, kurz „MET/hr“ um. Dabei entsprechen drei MET/hr etwa dem Energieverbrauch von einer Stunde flottem Gehen.

Je aktiver die Frauen nach ihrer Diagnose waren, desto günstiger verlief ihre Erkrankung:

Bereits bei einem Aktivitätsniveau, das etwa drei Wochenstunden zügigem Spazierengehen (etwa 9 MET/hr) entsprach, sank die Gesamtsterblichkeit um etwa 27 Prozent.

„Das zeigt, welches Potenzial schon vergleichsweise moderate körperliche Aktivität hat. Frauen müssen keinen Marathon laufen oder sich nicht im Fitnessstudio völlig verausgaben“, sagt Renée Fortner. „Sie profitieren schon von Trainingseinheiten, die jede in ihren Alltag einbauen kann.“

Besonders ausgeprägt war die Assoziation zwischen Aktivität und Sterblichkeit beim häufigen „Rezeptor-positiven“ Brustkrebs, dessen Zellen auf die weiblichen Geschlechtshormone reagieren. Diese Unterart betrifft in Deutschland etwa drei Viertel aller Patientinnen. Bei Brustkrebserkrankungen, die erst nach den Wechseljahren diagnostiziert wurden, wirkt sich körperliche Aktivität ebenfalls besonders günstig aus.

Die Forscherinnen glichen die Ergebnisse auch mit dem Body Mass Index der Teilnehmerinnen ab und stellten dabei fest, dass die günstigen Effekte der körperlichen Aktivität nicht allein durch das Körpergewicht zu erklären sind. Und einen weiteren, ermutigenden Aspekt entdeckten Fortner und Eliassen. Sie untersuchten, welchen Einfluss eine Veränderung des Aktivitätsniveaus vor und nach der Diagnose hat.

Das Ergebnis: Selbst eine eher geringfügige Steigerung nach der Brustkrebsdiagnose von 3 bis 9 MET/hr pro Woche reduzierte die Gesamtsterblichkeit um rund 30 Prozent – ganz unabhängig vom Ausgangsniveau der körperlichen Aktivität.

„Bewegt Euch!“ – das ist der Rat der Studienleiterinnen Fortner und Eliassen für Frauen mit einer Brustkrebs-Erkrankung. „Wandern oder Radfahren, Tanzen oder Krafttraining: Jede Frau kann auswählen, was ihr am meisten liegt und damit ihre eigene Erkrankung günstig beeinflussen.“

Früherkennung und Diagnostik

Früherkennung

Hautkrebs: Warum der regelmäßige Check so wichtig ist

In den vergangenen zehn Jahren hat die Zahl der Hautkrebspatientinnen und -patienten deutschlandweit um mehr als die Hälfte zugenommen. Die Dermatologinnen und Dermatologen am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden erforschen, woran das liegt und wie Hautkrebs möglichst früh diagnostiziert und dann besser behandelt werden kann. Ein hochmoderner Bodyscanner hilft dabei, schon kleinste Veränderungen der Haut zu erkennen. Patientin Mandy Schimm wird regelmäßig in diesem Ganzkörperscanner am Uniklinikum ge-

checkt. Diese Untersuchung wird im Rahmen von Studien bei bestimmten Risikogruppen und bereits Erkrankten durchgeführt. Medizinerinnen und Mediziner appellieren für mehr Umsicht und Sorgfalt beim Schutz der Haut. Schon einfache Tipps helfen, um sich vor Hautkrebs zu schützen.

Die menschliche Haut ist eines der am stärksten von Krebserkrankungen betroffenen Organe. Jährlich werden deutschlandweit inzwischen mehr als 270.000 Neuerkrankungen verzeichnet. Damit hat die Anzahl der Hautkrebsfälle in den vergangenen zehn Jahren um mehr als die Hälfte zugenommen. Auch in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie am Universitätsklinikum Dresden werden immer mehr Patientinnen und Patienten therapiert, bei denen ein malignes Melanom, also schwarzer Hautkrebs, diagnostiziert wurde. Und auch der weiße Hautkrebs spielt eine immer größere Rolle. Hier liegt Sachsen deutschlandweit an der Spitze bei den Neuerkrankungen. „Das ist eine Krebsform, die vor allem bei älteren Menschen auftritt“, erklärt Dr. Frank Gellrich, Facharzt für Dermatologie und Venerologie. Melanome hingegen betreffen zunehmend jüngere Menschen – so wie Mandy Schimm.

Als die heute 44-Jährige 2018 nach einem Check von ihrer Hautärztin erfährt, dass bei ihr ein malignes Melanom in der Haut entdeckt wurde, bricht für die zweifache Mutter eine

Welt zusammen. „Mein erster Gedanke war: Sehe ich meine Kinder noch aufwachsen?“ Tatsächlich liegt die Überlebenschance bei an metastasiertem schwarzem Hautkrebs erkrankten Menschen dank moderner Therapien bei über 50 Prozent. „Ich hatte sofort die Frage im Kopf, ob ich zu den anderen Patienten gehöre.“ Von Geburt an hat Mandy Schimm sehr viele Leberflecke, verteilt über den ganzen Körper. Seit vielen Jahren lässt sie diese engmaschig kontrollieren, wobei abgeklärt wird, ob sich Leberflecke verändert haben. „Das war hin und wieder der Fall. Dann wurden die auffälligen Stellen herausgeschnitten und fertig.“ Nach der Krebsdiagnose 2018 braucht Mandy Schimm viel Zeit, bis sie sich wieder fängt. Für den Nachschnitt an der betroffenen Hautstelle wird sie ans Uniklinikum Dresden überwiesen, seitdem checken die Dermatologinnen und Dermatologen alle drei Monate ihren kompletten Körper. Zunächst mit gutem Befund – der Krebs war verschwunden. Bis 2021, als er doch zurückkehrte, nun sogar in die Knochen gestreut hatte. „Mir hat es den Boden unter den Füßen weggezogen“, erinnert sich Mandy Schimm.

Eine Therapie, bei der das Immunsystem mit Antikörpern dazu angeregt werden soll, die Krebszellen zu bekämpfen, schlägt bei ihr nicht an. Dann bekommt sie neue Medikamente in Tablettenform – seitdem gelingt es den Ärztinnen und Ärzten, den Krebs in Schach zu hal-

ten. „Das war mein erster Lichtblick, als ich erfuhr, dass sich die Krebszellen zurückbilden.“ Um anderen Hautkrebspatientinnen und -patienten Mut zu machen und von ihren Erfahrungen zu berichten, gründete Mandy Schimm 2022 mit anderen Erkrankten in Dresden die Selbsthilfegruppe Yoko, die sich an Menschen in ganz Ostsachsen richtet. „Bei uns steht aber nicht nur die Krankheit im Fokus. Wir unternehmen viel und bringen die betroffenen Menschen auf andere Gedanken.“

Hautexperte am Uniklinikum: „Verantwortungsvoller Umgang mit der Sonne ist entscheidend“

Dermatologe Dr. Frank Gellrich betont, dass die erhöhten Fallzahlen nicht mit einer intensiveren Sonnenstrahlung zusammenhängen, sondern unter anderem mit dem Verhalten der Menschen. „Braune Haut ist ein Schönheitsideal. Doch stundenlanges Sonnenbaden ist extrem gefährlich.“ Als wichtigste Ursache für Hautkrebs gilt eine starke, wiederkehrende UV-Belastung mit Sonnenbränden, wobei vor allem die Sonnenbestrahlung im Kindes- und Jugendalter eine Rolle spielt. Deshalb rät der Mediziner, die direkte Sonne, vor allem in der Mittagszeit zwischen 12 und 15 Uhr, zu meiden. Auch entsprechende Kleidung, die die Haut bedeckt, und ein Sonnenhut seien geeignete Mittel, sich vor der Sonne zu schützen. „Erst an dritter Stelle kommt die Sonnencreme,

die mindestens einen Lichtschutzfaktor von 30 haben sollte.“

Das Team des Hauttumorzentrums am Uniklinikum Dresden arbeitet mit fünf modernen Bildgebungsverfahren, um Hautkrebs bereits in frühen Stadien zu erkennen und Krebsoperationen zu vermeiden. Prof. Dr. Friedegund Meier, Leiterin des Hauttumorzentrums, rät dazu, verdächtige Hautveränderungen dem Haut- oder Hausarzt zu zeigen. „Allein die Neuerkrankungen bei schwarzem Hautkrebs haben sich von 2009 bis 2019 in Sachsen bei Frauen um rund 30 Prozent, bei Männern sogar um 40 Prozent erhöht.“ Diese Krebsform gilt als besonders gefährlich, weil sich Metastasen in Lunge, Leber, Gehirn und anderen Organen bilden können. Die Ärztinnen und Ärzte am Uniklinikum arbeiten mit einem Laserscannermikroskop, mit dem sie bis zu 200 Mikrometer tief in die Haut schauen können. Mithilfe der optischen Kohärenztomografie ist ein Blick in 1,5 Millimeter tiefe Hautschichten möglich.

Ganzkörperscanner wird für die Forschung eingesetzt

Ein weiteres Gerät ermöglicht die exakte Verlaufsdokumentation von Hautveränderungen – der Ganzkörperscanner kommt derzeit im Rahmen von Forschungsvorhaben bei bestimmten Risikogruppen und bereits an Hautkrebs Erkrankten zum Einsatz. Auch Mandy Schimm

wird regelmäßig mit diesem Gerät gecheckt, das wie ein Sicherheitsscanner am Flughafen aussieht. Zeitgleich macht der Scanner 92 Aufnahmen von allen Stellen des Körpers und vergleicht diese mit früheren Fotos. Gibt es eine Veränderung in Farbe oder Größe, zeigt der Scanner diese automatisch an. „Das erleichtert und verkürzt die Untersuchung bei Patienten mit sehr vielen Hautveränderungen enorm“, sagt Dr. Frank Gellrich. Mit dem Bodyscanner wird am Uniklinikum weiter erforscht, wie diese moderne Technik gezielter eingesetzt werden kann.

Darmkrebs

Screening-Darmspiegelung: Wann ist eine Wiederholung sinnvoll?

Wird bei einer Darmspiegelung zur Krebsfrüherkennung keine verdächtige Gewebeveränderung gefunden, dann lautet die Empfehlung, die Untersuchung nach zehn Jahren zu wiederholen. Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum konnten nun bestätigen, dass das empfohlene Screening-Intervall sicher ist. Die Frist bis zur Wiederholung der Untersuchung könnte an die persönlichen Risiken angepasst und insbesondere bei Frauen, deren Erstuntersuchung vor dem 60. Lebensjahr durchgeführt wurde, sogar über die Zehnjahresfrist hinweg ausgedehnt werden.

Im Jahr 2002 wurde in Deutschland die Darm-

spiegelung (Koloskopie) in das Krebs-Früherkennungsangebot der gesetzlichen Krankenversicherungen aufgenommen. Seit damals gilt: Wird die erste Screening-Darmspiegelung vor dem 65. Lebensjahr durchgeführt und kommt dabei kein auffälliges Ergebnis zutage, so haben die Versicherten nach zehn Jahren Anspruch auf eine weitere Koloskopie.

Bisherige Beobachtungen deuten darauf hin, dass das Zehnjahresintervall ein hohes Maß an Sicherheit bietet: Das Risiko, innerhalb dieser Frist an Darmkrebs zu erkranken, ist sehr niedrig. Doch die bislang zu dieser Frage durchgeführten Studien hatten vergleichsweise kleine Teilnehmerzahlen.

„Die Screening-Darmspiegelung ist zwar eine sehr effektive, aber aufwendige Vorsorge-Untersuchung“, sagt Hermann Brenner vom Deutschen Krebsforschungszentrum. „Ließe sich das Intervall zwischen erster und zweiter Screening-Koloskopie in Abhängigkeit von den persönlichen Erkrankungsrisiken ausdehnen, ohne Abstriche bei der Sicherheit zu machen, so wäre das für alle Beteiligten ein Gewinn.“

Um eine belastbare Grundlage für zukünftige Screening-Empfehlungen zu schaffen, werten Brenner und Kollegen nun in Zusammenarbeit mit dem Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland die Daten des Deutschen Screening-Koloskopie-Registers

aus, in das Ärzte seit Einführung der Vorsorge-Darmspiegelung jede Untersuchung eintragen müssen.

In diesem weltweit größten Register seiner Art untersuchten die Heidelberger Epidemiologen die Häufigkeit von Darmkrebs und seinen Vorstufen bei 120.289 Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die sich mindestens zehn Jahre nach ihrer ersten Screening-Koloskopie einer wiederholten Darmspiegelung unterzogen hatten. Der Anteil an Personen mit Darmkrebs lag zehn Jahre nach einer befundfreien Erstuntersuchung mit etwa 0,2 Prozent sehr niedrig und stieg auch bei Personen, deren Erstuntersuchung bereits 14 Jahre zurücklag, nicht wesentlich an.

Im Vergleich dazu wurde Darmkrebs bei etwa einem Prozent der Untersuchungen gefunden, wenn alle im Register gemeldeten Koloskopien bei Personen vergleichbaren Alters zusammen betrachtet wurden. Dabei war die Häufigkeit bei Männern durchweg höher als bei Frauen und nahm mit dem Alter zu. Informationen über die Auswirkungen der Vorsorge-Koloskopie auf die Darmkrebs-Prävention und -Sterblichkeit kann die aktuelle Untersuchung nicht liefern, da die deutschen Datenschutzbestimmungen keine Verknüpfung mit Krebsregistern und Mortalitätsdaten gestatten.

„Unsere Ergebnisse geben starke Hinweise

darauf, dass das derzeit empfohlene Zehnjahresintervall für die Vorsorgekoloskopie bei symptomfreien Patienten mit negativer Ausgangsuntersuchung sicher ist. Außerdem legen die Ergebnisse nahe, dass das Vorsorgeintervall insbesondere bei Frauen, die bei der Erstuntersuchung jünger als 60 Jahre alt waren, verlängert werden könnte“, fasst Thomas Heisser, der Erstautor der aktuellen Publikation, die Ergebnisse zusammen.

Männergesundheit

Prostatakrebs-Screening: Tastuntersuchung nicht geeignet

Die rektale Tastuntersuchung ist nicht zur Früherkennung von Prostatakrebs bei Männern im Alter von 45 Jahren geeignet. Der Grund dafür ist eine zu geringe Empfindlichkeit und eine zu hohe Falsch-Positiv-Rate. Die Tastuntersuchung verbessert auch die Detektionsrate des PSA-Screenings nicht (PSA = Prostataspezifisches Antigen). Basierend auf den Daten der PRO-BASE-Studie konnten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) nun erstmals die diagnostische Aussagekraft der Tastuntersuchung bei jüngeren Männern untersuchen.

Zur Früherkennung von Prostatakrebs wird Männern noch heute empfohlen, ab einem Alter von 45 Jahren jährlich einmal eine rektale Tastuntersuchung vornehmen zu lassen. Die

Untersuchung ist seit 1971 Teil des Früherkennungsprogramms der gesetzlichen Krankenkassen.

Die diagnostische Aussagekraft der rektalen Tastuntersuchung gilt allerdings seit langem als gering. Insbesondere für jüngere Männer lagen jedoch bislang keine Daten dazu vor. Nun hat die PROBASTE-Studie diese Ergebnisse geliefert. PROBASTE ist eine bevölkerungsbezogene, randomisierte Prostatakrebs-Screening-Studie, die die Wirksamkeit eines risikoangepassten PSA-Screenings untersucht, das entweder im Alter von 45 Jahren oder 50 Jahren beginnt. Die PROBASTE-Studie wird in an den Universitätskliniken in Düsseldorf, Hannover, München (TU) und Heidelberg durchgeführt, durch das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) koordiniert und von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

6.537 Teilnehmer im Kontrollarm von PROBASTE, deren PSA-Werte zunächst nicht bestimmt wurden, hatten sich bei Studieneintritt im Alter von 45 Jahren einer rektalen Tastuntersuchung unterzogen. Dabei wurden 57 verdächtige Befunde ermittelt. Bei der Mehrzahl der betroffenen Männer konnten die verdächtigen Tastbefunde anschließend durch die Untersuchung einer Prostata-Gewebeprobe überprüft werden. Dadurch hatte das Team um Studienleiter Peter Albers die Möglichkeit, die Rate an falsch-positiven Ergebnissen der Tast-

untersuchung zu errechnen. Albers leitet eine Forschungsabteilung am DKFZ und ist Direktor der Urologischen Universitätsklinik Düsseldorf.

Nur bei drei Teilnehmern (Detektionsrate 0,05%) fand sich tatsächlich ein Karzinom. Die übrigen Befunde erwiesen sich als falsch-positiv, was belastende und unnötige Biopsien nach sich zieht. Zum Vergleich: Bei einem PSA-Test liegt die Detektionsrate viermal höher. Das Ergebnis konnte auch dadurch abgesichert werden, dass fast alle Teilnehmer dieses Studienarms inzwischen den ersten PSA-Wert erhielten, was fünf Jahre nach Studieneintritt vorgesehen war. Zudem gaben sie bis zum ersten PSA-Test jedes Jahr Auskunft zum eventuellen Auftreten von Prostatakarzinomen.

Die Aussagekraft der Tastuntersuchung konnte dann zusätzlich bei denjenigen Studienteilnehmern untersucht werden, deren Prostatakarzinome beim PSA-Test aufgefallen waren. 86 Prozent dieser Männer hatten einen unauffälligen Tastbefund, obwohl ihre Tumoren zum großen Teil in potenziell zugänglichen Regionen der Prostata lagen.

„Die rektale Tastuntersuchung als Screening-Test zur Früherkennung von Prostatakrebs kann gleich in zweierlei Richtungen Schaden anrichten“, sagt Agne Krilaviciute vom DKFZ, die Erstautorin der Studie: „Aufgrund der geringen Sensitivität könnten sich Teilnehmer

bei einem negativen Testergebnis in falscher Sicherheit wiegen. Und durch die hohe Falsch-Positiv-Rate werden viele Männer unnötig in Angst versetzt. Außerdem entstehen vermeidbare Kosten für die diagnostische Abklärung des Krebsverdachts.“

„Angesichts der geringen Akzeptanz der rektalen Tastuntersuchung würde ein Prostatakrebs-Screening auf der Basis eines PSA-Tests möglicherweise sogar die Teilnahmebereitschaft der Männer steigern“, so Peter Albers. „Der PSA-Test hat sich in großen randomisierten Studien als eindeutig überlegen erwiesen. Wir sollten mit großem Nachdruck eine risikoadaptierte, bevölkerungsweite Einführung vorbereiten, die bei abklärungsbedürftigen Befunden die Möglichkeit einer MRT-Untersuchung beinhaltet.“

Biomarker

Pankreaskrebs: Forschung zu Früherkennung per Bluttest

Bauchspeicheldrüsenkrebs ist eine der bösartigsten Krebsarten weltweit, die trotz operativer Therapie in den meisten Fällen nach kurzer Zeit nach wie vor zum Tode führt. Grund dafür ist die späte Diagnosestellung und ein besonders aggressiver Verlauf, der eine rechtzeitige Therapie fast unmöglich macht. Spezifische Biomarker, die auf Bauchspeicheldrüsenkrebs hinweisen, lassen sich im Blut messen und könnten mithilfe Künstlicher Intelligenz

frühzeitig erkannt werden. Zu diesem Ergebnis kommt jetzt eine Forschungsgruppe unter der Leitung von Dr. Ulf Kahlert, Professor für Molekulare und Experimentelle Chirurgie an der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß-, und Transplantationschirurgie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Direktor Prof. Dr. Roland Croner), aus den Bereichen der Chirurgie, Gastroenterologie und Molekularbiologie der Unikliniken Magdeburg, Köln und Heidelberg. Die Ergebnisse der Pilotstudie wurden in dem *British Journal of Cancer* veröffentlicht und könnten in Zukunft dazu beitragen, neue Instrumente zur Früherkennung per Blutprobe zu entwickeln und Therapiestrategien zu verbessern. Im nächsten Schritt sollen die Ergebnisse in einer groß angelegten Studie mit weiteren molekularbiologischen Tests wissenschaftlich überprüft werden.

Obwohl Bauchspeicheldrüsenkrebs mit 19.000 Neuerkrankungen im Jahr in Deutschland im Vergleich zu anderen Krebsarten – wie beispielsweise Brustkrebs – relativ selten auftritt, ist die Erkrankung die vierthäufigste Krebstodesursache in Deutschland. Denn erste Symptome zeigen sich oftmals erst, wenn die Krankheit bereits weit fortgeschritten ist. Die Therapieoptionen sind mit OP und Chemotherapie limitiert. Und nur durch eine vollständige operative Entfernung des Tumorgewebes möglichst in einem Frühstadium besteht überhaupt eine Chance auf längerfristigen Therapieerfolg. Kahlert erklärt: „Um die Überlebenschance

oder die Überlebensdauer mit verbesserter Lebensqualität zu erhöhen, wird eine selektivere und spezifischere Methode zur Früherkennung des Tumors bzw. des Therapieversagens dringend benötigt.“

Das Team von Prof. Kahlert sieht in der Etablierung von microRNA-Signaturen als Biomarker einen möglichen Ansatz. MicroRNAs sind kleinste Moleküle, die in Zellen- und in Körperflüssigkeiten wie Blut und Urin zu finden sind und als epigenetische Regulatoren eine wichtige Rolle bei der Tumorentstehung, Metastasierung und Therapieresistenz spielen. Bestimmte miRNA-Signaturen lassen sich mit bestimmten Zellaktivitäten in Verbindung bringen und das, lange bevor sich erste Symptome einer Erkrankung zeigen. Kahlert erklärt: „In unserer Untersuchung haben wir mithilfe von Algorithmen des maschinellen Lernens Gewebeproben und Blutproben von 26 Patientinnen und Patienten mit Pankreaskrebs analysiert und dabei vielversprechende Merkmalsvariablen für Serum-Biomarker zur Identifizierung von Bauchspeicheldrüsenkrebs gefunden.“ Die beschriebenen RNA-Sequenzen bieten laut Kahlert Hoffnung für die Entwicklung von verbesserten, minimal-invasiven Differenzialdiagnostika (Tumor vs. Entzündung), zur schnellen Qualitätskontrolle der Vollständigkeit bei einer Tumorentfernung. Die Daten könnten auch einen Weg für die Entwicklung einer neuen Therapieoption für Patienten mit Pankreastumoren eröffnen.

Ob sich die Wirksamkeit dieser Bluttestung bestätigen lässt, soll in einer größeren Studie mit einer zielgerichteten Quantifizierungsmethode weiter untersucht werden. In diesem Zusammenhang entwickelt die Forschungsgruppe derzeit in Kooperation mit dem Institut für Mikrosystemtechnik der Universität Freiburg (Dr.-Ing. Can Dincer) einen Chip zur Detektion von RNA-Sequenzen mithilfe der CRISPR/Cas13-Technologie. Ziel ist es, ein smartes Diagnoseinstrument für einen Schnellaufweis zu entwickeln und in Form eines Kartenlesegeräts auch nicht spezialisierten Zentren und der ländlichen Versorgung bereitzustellen.

Lungenkrebs

Methylierungsanalyse verbessert Lungenkrebs-Risikovorhersage

Durch gezielte CT-basierte Früherkennung in Hochrisikogruppen ließe sich die Zahl der Sterbefälle an Lungenkrebs deutlich reduzieren. Das Lungenkrebs-Risiko wird bislang üblicherweise anhand der Raucherhistorie ermittelt. Deutlich präziser kann das Risiko eingeschätzt werden, wenn zusätzlich der Methylierungsstatus bestimmter Gene untersucht wird, zeigten nun Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ).

Ob Lungenkrebs frühzeitig entdeckt wird, ist entscheidend für die Überlebenschance der Betroffenen: Während 55 Prozent der Patienten

mit einem Lungenkarzinom im Stadium I die ersten fünf Jahre nach der Diagnose überleben, sind es unter den Erkrankten mit Tumoren im fortgeschrittenen Stadium IV weniger als zehn Prozent.

Besonders starke Raucher haben ein hohes Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken. Zahlreiche Studien haben bereits belegt, dass eine Mehrschicht-Computertomografie (CT) mit geringer Strahlendosis geeignet ist, Karzinome in der Lunge in frühen Stadien zu entdecken und damit bei starken Rauchern mit hohem Risiko die Lungenkrebs-Sterblichkeit um bis zu 30 Prozent zu senken.

„Doch solche Untersuchungen können auch schädliche Nebenwirkungen haben, etwa durch die psychische Belastung und unnötige Folge-Untersuchungen bei falsch positiven Befunden oder durch die Strahlenexposition“, erklärt Hermann Brenner, Epidemiologe am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. „Deshalb wäre es sehr wünschenswert, die CT als Früherkennung noch gezielter denjenigen Personen anbieten zu können, die ein besonders hohes Risiko haben und die ganz besonders davon profitieren könnten.“

Das Team um Hermann Brenner hat daher in den letzten Jahren zahlreiche Biomarker unter-

sucht, die mit Lungenkrebsrisiken in Verbindung stehen. Rauchen verursacht starke epigenetische Veränderungen am Erbgut, die auch zahlreiche Gene betreffen, die mit der Krebsentstehung in Verbindung stehen. Mehrere Untersuchungen haben bereits Hinweise darauf gegeben, dass die Methylierung der beiden Gene AHRR sowie F2RL3 mit einem gesteigerten Lungenkrebsrisiko in Zusammenhang steht.

Diese Hinweise konnte Erstautorin Megha Bhardwaj nun an den Daten der Teilnehmerinnen und Teilnehmer der ESTHER-Studie bestätigen. Diese von Brenner geleitete und gemeinsam mit dem Saarländischen Krebsregister durchgeführte Kohortenstudie läuft bereits seit dem Jahr 2000. Für die aktuelle Auswertung berücksichtigte das Forscherteam die Daten von 162 ESTHER-Probandinnen und -Probanden (Raucher oder ehemalige Raucher), die im Laufe der langjährigen Nachbeobachtung an Lungenkrebs erkrankten, sowie von 721 Studienteilnehmern (ebenfalls Raucher oder ehemalige Raucher), bei denen kein Lungenkrebs aufgetreten war.

Sowohl die AHRR-Methylierung als auch die F2RL3-Methylierung übertrafen die Aussagekraft der verschiedenen bisher eingesetzten Lungenkrebs-Risikomodelle, die allein auf der Erhebung der Rauchhistorie und weiterer Risikofaktoren der Probanden basierten. Die Kom-

bination der Methylierungsanalyse mit den konventionellen Risikomodellen verbesserte die Aussagekraft noch weiter. Dies galt für alle Lungenkrebs-Arten, alle Altersgruppen und sowohl für ehemalige Raucher als auch für Teilnehmer, die zum Zeitpunkt der Diagnose noch rauchten.

Besonders entscheidend für die Betroffenen ist es, dass ein Risikomodell niemanden von der Früherkennung ausschließt, der später dennoch an Lungenkrebs erkrankt. Auch hinsichtlich dieses Kriteriums erwies sich die Methylierungsanalyse in Kombination mit den herkömmlichen Modellen zur Risikobewertung als hilfreich. Die Analyse der Methylierungsmarker in Kombination mit den verschiedenen Risikovorhersage-Modellen reduzierte die Anzahl der fälschlicherweise ausgeschlossenen Personen um bis zu 68 Prozent, ohne dabei die Rate falsch positiver Ergebnisse zu erhöhen.

„Die Identifizierung derjenigen Raucherinnen und Raucher, die am meisten von einer Früherkennung profitieren, ist eine der größten Herausforderungen bei der Implementierung eines solchen Lungenkrebs-Screeningprogramms“, sagt Hermann Brenner. „Daher verfolgen wir mehrere Ansätze, um gezielte und effektive Screeningstrategien zu ermöglichen.“ So konnte sein Team bereits eine Risikoeinschätzung auf der Basis von Entzündungsmarkern und von microRNA Markern entwickeln.

„Wahrscheinlich wäre die beste Aussagekraft mit einer Kombination verschiedener Ansätze möglich“, erklärt Megha Bhardwaj. Damit solche Biomarker-Signaturen in der Praxis eingesetzt werden können, müssen sie nicht nur aussagekräftig, sondern auch kostengünstig sein und im Hochdurchsatzformat ermittelt werden können. Bis es so weit ist, sind noch einige Entwicklungsschritte nötig.

Therapie

Pankreaskrebs

Nanopartikel für optimierte Krebstherapie

Bauchspeicheldrüsenkrebs, auch als Pankreaskarzinom bekannt, ist eine der tödlichsten Krebsarten des Menschen. Er ist die vierthäufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle in der westlichen Welt. Die frühen Stadien der Krankheit verlaufen oft ohne Symptome, die Diagnose erfolgt daher meist erst sehr spät. Ein weiteres Problem: Vor allem fortgeschrittene Tumore – und deren Metastasen – lassen sich nicht mehr vollständig entfernen. Chemotherapien wiederum greifen nicht nur die Tumorzellen, sondern auch gesunde Zellen im ganzen Körper an. Innovative Nanopartikel könnten ein neuer Ansatz sein, den Krebs gezielter zu therapieren.

Ein interdisziplinäres Forschungsteam vom Max-Planck-Institut (MPI) für Multidisziplinäre Naturwissenschaften, der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) und dem Karlsruher Institut für Technologie (KIT) haben eine Methode entwickelt, die verspricht, Pankreaskarzinome zielgenau und mit weniger Nebenwirkungen als bei gängigen Krebstherapien zu behandeln. Mit sogenannten Nanopartikeln transportierten sie den Wirkstoff Gemcitabin in großen Mengen direkt in den Tumor.

Nebenwirkungen verringern

„Das Medikament in hohen Konzentrationen mithilfe der Nanopartikel gezielt in die Tumorzellen einzubringen, erhöht die Wirksamkeit und verschont gesunde Zellen. Dies kann die starken Nebenwirkungen, die bei Gemcitabin auftreten, vermindern“, erklärt Myrto Ischyropoulou, Erstautorin der kürzlich im Fachjournal *Advanced Materials* erschienen Studie. „Zurzeit verabreicht man Patienten den freien Wirkstoff. Der verteilt sich im ganzen Körper und kann in allen Körperregionen zu toxischen Effekten führen. Die Nanopartikel setzen den Wirkstoff dagegen vorwiegend im Tumor frei.“ Joanna Napp, tätig an der UMG, ergänzt: „Mittels bildgebender Verfahren konnten wir im Mausmodell bereits nachweisen, dass sich die Nanopartikel vermehrt an den Tumoren anreichern.“

Wirkungsvoller Therapieansatz

Mit dem Verabreichen von Nanopartikeln lassen sich zudem Resistenzmechanismen im Tumor umgehen. „Freies Gemcitabin wird oft sehr früh vom Tumor nicht mehr aufgenommen und ist dort somit weitgehend wirkungslos. Es führt aber dennoch zu erheblichen Nebenwirkungen, beispielsweise in Leber und Niere“, erklärt Claus Feldmann vom KIT. „Durch einen anderen Aufnahmemechanismus in Tumorzellen könnten unsere Nanopartikel hier ein sehr wirkungsvoller neuer Therapieansatz sein.“

Der Forschungserfolg sei ein exzellentes Beispiel für eine gelungene interdisziplinäre Zusammenarbeit, so Frauke Alves, Gruppenleiterin am MPI und der UMG. „Von der Idee über die Entwicklung der neuen Nanopartikel bis hin zum präklinischen Erproben haben Chemiker, Biologen, Pharmazeuten und Mediziner Hand in Hand gearbeitet.“ Mit einer Ausgründung arbeiten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nun daran, ihre neuen Nanopartikel so schnell wie möglich aus der Testphase in die klinische Anwendung zu bringen.

Immuntherapie

Epigenetisch wirkende Medikamente könnten Krebs-Immuntherapie unterstützen

Epigenetisch wirkende Medikamente ermöglichen, dass in der Zelle Bereiche des Erbguts abgelesen werden, die vorher blockiert und unzugänglich waren. Das führt zur Bildung neuer mRNA-Abschriften (mRNA = messenger ribonucleic acid oder auch Boten-Ribonukleinsäure) und auch neuer Proteine, wie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum und vom Universitätsklinikum Tübingen jetzt veröffentlichten. Diese „therapieinduzierten Epitope“ könnten das Immunsystem beim Erkennen von Krebszellen unterstützen.

Bei vielen Krebsarten sind Immuntherapien fester Bestandteil des Behandlungsspektrums. Doch nicht alle Patienten profitieren davon. Einer der Gründe für das Versagen dieser Behandlungsform kann sein, dass das Immunsystem des Patienten die Krebszellen nicht als solche erkennt. Eine grundlegende Voraussetzung für den Erfolg dieser Therapien ist, dass Krebszellen auf ihrer Oberfläche Proteinstrukturen, sogenannte Antigene, tragen, an denen die T-Zellen des Immunsystems sie von gesunden Körperzellen unterscheiden können.

Solche Antigene können etwa krebssassoziierte Proteine sein („tumorassoziierte Antigene“) oder durch Mutationen veränderte Eiweiße. Es kann sich aber auch um völlig neue Genprodukte handeln, die in Tumorzellen entstehen, weil ganz neue Bereiche von Genen abgelesen werden.

Wissenschaftler um Christoph Plass, DKFZ, und Juliane Walz, Universität und Universitätsklinikum Tübingen, hatten nun die Idee, Krebszellen noch sichtbarer für das Immunsystem zu machen: Sie statten die Zellen mit ganz neuen Antigenen aus – mithilfe epigenetisch wirkender Krebsmedikamente.

Diese Wirkstoffe werden bei vielen Krebserkrankungen verordnet. Sie wirken auf die sogenannten epigenetischen Markierungen an der DNA oder an DNA-Verpackungsproteinen, den Histonen. Epigenetische Markierungen entscheiden darüber, ob die Zelle bestimmte Bereiche des Erbguts in mRNA ablesen kann oder nicht.

Zu diesen Wirkstoffen zählen etwa demethylierende Medikamente wie z. B. Decitabine oder die sogenannten HDAC-Inhibitoren (HDAC = Histon-Deacetylase ist ein Enzym). Sie bewirken, dass bisher blockierte, unzugängliche Bereiche des Erbguts abgelesen werden können und dadurch neue mRNA-Transkripte in der Zelle entstehen.

Die Behandlung einer Lungenkrebs-Zelllinie in der Kulturschale mit Decitabine und HDAC-Inhibitoren induzierte tatsächlich mehrere Tausende neuer Transkripte, wie das Team um Plass durch RNA-Analysen herausfand. Die Mehrheit dieser neuen Transkripte entstammte endogenen Retroviren. Diese Sequenzen, die bis zu acht Prozent des menschlichen Genoms ausmachen, gelten als Relikte retroviraler Infektionen aus längst vergangenen Zeiten. Normalerweise ist ihre Transkription durch epigenetische Mechanismen blockiert. Der Effekt der durch Decitabine und den HDAC-Inhibitoren induzierten Neoepitope fällt in Krebszellen weitaus stärker aus als in gesunden Zellen. Experten sehen die Ursache für diesen Unterschied in der hohen Proliferationsrate der Krebszellen.

Die spannende Frage war nun, ob diese „therapieinduzierten Transkripte“ tatsächlich für immunogene Proteinabschnitte, sogenannte Peptide, kodieren. Das prüfte das Team um Juliane Walz mithilfe der Massenspektrometrie. So konnten die Forscher 45 „Neoepitope“ identifizieren, die nach Behandlung auf der Oberfläche der Krebszellen präsentiert wurden. Vergleichbare Ergebnisse konnten die Forschenden mit einem großen Spektrum unterschiedlicher Krebszelllinien erzielen. Mit den therapieinduzierten Neoepitopen ließen sich zytotoxische T-Zellen in der Kulturschale aktivieren.

Decitabine wird unter anderem häufig zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) eingesetzt. Auch im Blut von AML-Patienten unter Decitabine-Therapie entdeckten die Forscher therapieinduzierte Neoepitope – ein wichtiger Hinweis darauf, dass dieses Phänomen kein Artefakt aus der Kulturschale ist.

„Die Induktion von Neoantigenen durch epigenetische Wirkstoffe könnte ein neuer Weg sein, um mit Medikamenten-Kombinationen die Wirksamkeit von Krebsimmuntherapien zu steigern. Mit weiteren Untersuchungen wollen wir herausfinden, ob es möglich ist, zielgerichtete Immuntherapien gegen diese Neoantigene zu entwickeln“, sagt Studienleiter Christoph Plass.

CAR-T-Zellen

Darmmikrobiom spielt Schlüsselrolle beim Ansprechen auf Immuntherapie mit CAR-T-Zellen

Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) haben zusammen mit Kollegen aus Deutschland, Israel und den USA herausgefunden, dass bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen das Darmmikrobiom die Wirksamkeit der Immuntherapie mit CAR-T-Zellen beeinflussen kann. Individualisierte Informationen über die Zusammensetzung des Darmmikrobioms der Patienten vor Beginn der CAR-T-Therapie konnten das spätere Ansprechen auf

die Behandlung genau vorhersagen. Das galt allerdings nur unter der Voraussetzung, dass die Patienten zuvor nicht mit Breitspektrum-Antibiotika vorbehandelt worden waren.

Immer mehr Belege aus Humanstudien und präklinischen Experimenten deuten darauf hin, dass das Darmmikrobiom die Wirksamkeit von T-Zell-basierten Krebsimmuntherapien wie der Immun-Checkpoint-Blockade beeinflussen kann. Die Immuntherapie mit CAR-T-Zellen hat Patienten mit bestimmten Formen von B-Zell-Leukämien oder -Lymphomen neue Behandlungsoptionen eröffnet. Dabei werden den Erkrankten eigene T-Zellen entnommen und im Labor mit dem Rezeptor gegen das Oberflächenmolekül CD19 ausgestattet, das auf bestimmten Lymphomzellen vorkommt. Die so aufgerüsteten T-Zellen, nun als CAR-T-Zellen bezeichnet, werden den Patienten zurückübertragen und gehen im Blut auf die Jagd nach den Tumorzellen. Die Ergebnisse dieser Therapie fallen jedoch recht unterschiedlich aus. Nur bei 40 Prozent der Behandelten kann die Erkrankung vollständig und langfristig zurückgedrängt werden.

Ein Team unter der Leitung von Eran Elinav, Leiter einer Brückenabteilung am DKFZ und am Weizmann Institute of Science (Israel), hat nun herausgefunden, dass das Darmmikrobiom die Wirksamkeit der CD19-CAR-T-Zell-Immuntherapie bei Patienten

mit B-Zell-Leukämien oder -Lymphomen beeinflussen kann.

An der Studie waren Wissenschaftler aus mehreren Forschungszentren und Kliniken in Deutschland und den USA beteiligt. In dieser größten prospektiven Untersuchung ihrer Art wurden 172 Lymphompatienten, bei denen mehrere onkologische Vortherapien versagt hatten, von Beginn der CAR-T-Immuntherapie an über zwei Jahre lang beobachtet. Etwa 20 Prozent der Studienteilnehmer hatten vor der Übertragung der CAR-T-Zellen bestimmte Breitspektrum-Antibiotika („Hochrisiko-Antibiotika“) erhalten (z.B. Meropenem, Piperacillin-Tazobactam oder Cefepime), um gefährliche Infektionen zu behandeln.

Im Vergleich zu Studienteilnehmern, die andere oder gar keine Antibiotika erhalten hatten, sprachen Patienten dieser Gruppe schlechter auf die anschließende CAR-T-Therapie an. Die Forscher führen dieses schlechtere Ansprechen jedoch auf die Tatsache zurück, dass Patienten, die vor Beginn der CAR-T-Therapie solche „Hochrisiko-Antibiotika“ erhalten hatten, im Vergleich zu den übrigen Studienteilnehmern eine tendenziell höhere Tumorlast hatten und unter Entzündungen litten. Diese ungünstigen Bedingungen vor der Behandlung machten die anschließende CAR-T-Therapie weniger wirksam.

Nach Ausschluss der „Hochrisiko-Antibiotika-Patienten“ aus der Analyse erkannten die Forscher starke und zuvor maskierte Zusammenhänge zwischen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms vor der CAR-T-Therapie und dem späteren klinischen Ansprechen auf die Immuntherapie (einschließlich des Überlebens der Patienten).

Um die Zusammenhänge weiter zu vertiefen, setzten die Forscher Modelle des maschinellen Lernens ein, die in der deutschen Kohorte trainiert und dann zur Validierung auf die entsprechenden amerikanischen Patienten angewendet wurden. Die Modelle waren in der Lage, die Therapieergebnisse zuverlässig vorherzusagen, allerdings auch nur dann, wenn Patienten ausgeschlossen wurden, die „Hochrisiko-Antibiotika“ erhalten hatten.

Das Darmmikrobiom von Lymphompatienten vor der Therapie kann also dazu beitragen, das Ansprechen auf die anschließende CD19-CAR-T-Therapie vorherzusagen, sofern es nicht durch die Gabe von Breitspektrum-Antibiotika gestört ist. Die Forscher identifizierten mehrere Schlüsselspezies des Mikrobioms, die eine Vorhersage der CAR-T-Wirksamkeit ermöglichen. Darunter waren Bakterien wie *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Eubacterium* und *Akkermansia*.

Insgesamt deckt die Studie starke Assoziationen zwischen Mikrobiomen und CAR-T-Ergeb-

nissen auf, die nach Ansicht des Erstautors Christoph Stein-Thoeringer (jetzt Professor für Infektiologie und Translationale Mikrobiomforschung an der Universitätsmedizin Tübingen) zur Entwicklung von Mikrobiom-basierten Vorhersagen über die Ergebnisse der CAR-T-Zell-Immuntherapie beitragen können. Aussagen zur Kausalität der Beziehung zwischen dem Darmmikrobiom und den Ergebnissen der Krebsimmuntherapie sind zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht möglich und müssen in weiteren Studien untersucht werden.

„Diese Ergebnisse zeigen, dass die einzigartigen Mikrobiom-Signaturen das Potenzial haben, als Marker für Krankheiten und für das Ansprechen auf Behandlungen genutzt zu werden“, sagt Eran Elinav. „Mit unserer weiteren Forschung wollen wir dazu beitragen, dass die Mikrobiom-basierte Diagnostik und Therapien in die Präzisionsonkologie Eingang finden.“

Blutkrebs

Innovative Zellmodelle können Krebsimmuntherapie sicherer machen

Eine Studie des Universitätsklinikums Freiburg zeigt vielversprechende Ansätze zur Reduzierung von Nebenwirkungen bei der CAR-T-Zelltherapie, speziell dem Zytokin-Freisetzungs-syndrom (CRS). Das CRS kann sich in leichten Fällen als grippeähnliche Symptome wie Fieber,

Übelkeit oder Schüttelfrost äußern. In schweren Fällen kann es jedoch lebensbedrohliche Reaktionen zur Folge haben. Die Forschung hebt die Bedeutung dieser Entdeckungen für Patienten mit Blutkrebs hervor, bei denen bisherige Behandlungsmethoden mit signifikanten Nebenwirkungen verbunden waren.

„Diese neuen Modelle bieten uns eine einzigartige Möglichkeit, die Mechanismen des CRS besser zu verstehen und gezielt anzugehen, ohne die Wirksamkeit der CAR-T-Zellen zu beeinträchtigen“, erklärt Studienleiter Prof. Dr. Toni Cathomen, Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Gentherapie am Universitätsklinikum Freiburg und Mitglied der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg.

Innovative Forschungsmethoden für sicherere Behandlungen

In dieser Studie des Instituts für Transfusionsmedizin und Gentherapie und des Centrums für Chronische Immundefizienz (CCI) am Universitätsklinikum Freiburg entwickelten die Forschenden zwei vereinfachte Labormodelle, um zu verstehen, wie bei der Krebsimmuntherapie mit CAR-T-Zellen eine gefährliche Überreaktion des Immunsystems, das sogenannte Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), entsteht. Diese Modelle ahmen die Reaktionen von drei Zelltypen nach: Krebszellen, CAR-T-Zellen und bestimmte Immunzellen des Körpers, die

Monozyten genannt werden. Wenn die CAR-T-Zellen auf Krebszellen treffen, regen sie die Monozyten dazu an, einen Entzündungsstoff (IL-6) zu produzieren, der für die Auslösung des CRS wichtig ist. „Wir konnten zeigen, dass bestimmte Eingriffe, wie das Blockieren spezifischer Moleküle oder das Ändern ihrer Gene mit der CRISPR-Genschere, die Produktion dieses Entzündungsstoffs verringern. Dies bietet neue Möglichkeiten, die Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien zu reduzieren“, sagt Studienleiter Cathomen.

Ein wesentlicher Vorteil der neuen zellbasierten Modelle gegenüber bisherigen Ansätzen ist ihre Einfachheit und Effizienz. Während frühere Modelle, wie etwa Tiermodelle, arbeitsintensiv und nur bedingt geeignet für Screening-Verfahren waren, ermöglichen die neuen In-vitro-Modelle eine schnellere und genauere Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen CAR-T-Zellen und Monozyten. „Diese Modelle erlauben es, präzise zu beobachten, wie genetische Veränderungen in den CAR-T-Zellen das Zytokin-Freisetzungssyndrom beeinflussen, ohne aufwendige Tierversuche durchführen zu müssen“, so Cathomen.

Roboter-assistierte Operation von Speiseröhrenkrebs – Erfahrungen aus dem klinisch-praktischen Alltag im Universitätsklinikum Dresden

Er gehört zu den bösartigsten Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts und ist immer noch eine besondere medizinische Herausforderung: der Speiseröhrenkrebs (das Ösophaguskarzinom). Oft wird er erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt, wodurch sich Heilungsaussichten verringern und die Prognosen deutlich verschlechtern. Neben der frühzeitigen Diagnose ist eine umfassende, meist interdisziplinäre Behandlung entscheidend, um die Überlebensraten zu verbessern. Dazu zählt auch der operative Eingriff. Eine OP ist jedoch komplex, bedingt durch die anatomische Lage der Speiseröhre. Gleichzeitig müssen der Tumor und das umliegende Gewebe vollständig und sicher entfernt werden, ohne dabei die Funktion und umliegende Organe zu beeinträchtigen. Hier bietet sich eine minimalinvasive Operationstechnik an. Durch zentimeterkleine Schnitte werden eine Videokamera und Instrumente in das Körperinnere eingeführt, mit denen der Eingriff vorgenommen wird. In der minimalinvasiven Bauch- oder Abdominalchirurgie kann ein roboter-assistiertes System Ärztinnen und Ärzte dabei unterstützen. Das da Vinci-Operationssystem* zum Beispiel ist

seit mehr als 25 Jahren im Einsatz und wird stetig weiterentwickelt. Bisher wurden weltweit mehr als 7.500 Systeme installiert. Über zwölf Millionen Operationen wurden mit ihm durchgeführt.¹

Aber wo genau liegt der Unterschied zur traditionellen minimalinvasiven Chirurgie? Bei einer roboter-assistierten Operation sind die Kamera und die Instrumente an einzelnen Armen eines Operationssystems aufgehängt. Der Operateur bzw. die Operateurin steuert die Arme präzise von einer Konsole aus. Diese steht in der Regel einige Meter neben dem Patiententisch im Operationsraum. Innerhalb der Konsole ist auch ein Bildschirm integriert, der dank einer hochauflösenden Kamera eine sehr scharfe und dreidimensionale Sicht auf das Operationsfeld im Körperinneren gibt.

Dieses innovative Verfahren kann erwiesenermaßen einige Vorteile mit sich bringen. Im Vergleich zu einem offenen Eingriff beim Speiseröhrenkrebs können weniger Atemwegskomplikationen nach der Operation auftreten.^{2,3,4} Die krebsbezogenen Ergebnisse sind mindestens gleichwertig^{2,3,5,6} bei möglichem geringerem Blutverlust.^{2,3,7,8} Die Erholungszeit nach der roboter-assistierten Operation kann im Vergleich zur klassisch-laparoskopischen Operation von Speiseröhrenkrebs kürzer ausfallen.^{5,9}



Prof. Dr. Marius Distler kennt das Verfahren aus seiner täglichen klinischen Praxis. Er ist stellvertretender Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden. Sein wissenschaftlicher und klinischer Schwerpunkt liegt auf minimal-invasiven roboter-assistierten Operationen. Bösartige Tumoren des Verdauungstraktes operiert er mit seinem Team vor allem mithilfe des da Vinci-Operationssystems.

Herr Professor Distler, wie steht es Ihrer Meinung nach um die Akzeptanz von Operationen mit einem roboter-assistierten System bei Speiseröhrenkrebs?

In Dresden spüren wir, dass die Akzeptanz bei den Patientinnen und Patienten sehr hoch ist. Sie kommen extra zu uns in die Klinik, weil sie wissen, dass wir roboter-assistierte

Operationen durchführen.

Welche entscheidenden Vorteile bringt aus Ihrer Sicht ein roboter-assistiertes Operationssystem?

Wir führen alle komplexen viszeralchirurgischen oder onkologischen Operationen roboter-assistiert durch. Am Universitätsklinikum Dresden blicken wir auf eine Erfahrung von über zehn Jahren und über 1.000 Eingriffen zurück. Mit dieser Erfahrung kann ich sagen: Dank der roboter-assistierten Chirurgie sind heute Operationen möglich, bei denen es früher undenkbar war, sie minimal-invasiv durchzuführen.

Schauen wir auf das Patientenwohl. Die Genesung nach der roboter-assistierten Operation kann im Vergleich zur minimal-invasiven Operation von Speiseröhrenkrebs kürzer ausfallen.⁵ Wie beurteilen Sie das aus Ihrer klinischen Erfahrung heraus?

Nach so großen Operationen wie einer (Teil)-Entfernung der Speiseröhre, zum Beispiel aufgrund einer Krebserkrankung, war früher ein drei- bis fünftägiger Aufenthalt auf der Intensivstation die Regel. Jetzt sind Patientinnen und Patienten teilweise nur noch für eine Nacht oder gar nicht mehr auf der Intensivstation. Sie haben weniger Schmerzen, können früher mobilisiert werden, benötigen

daher weniger intensiv-medizinische Betreuung und haben weniger postoperative Lungenkomplikationen, eine der Hauptkomplikationen nach so einer großen OP.

Welche Patientinnen und Patienten profitieren denn besonders von der roboter-assistierten Operation bei Speiseröhrenkrebs?

Grundsätzlich alle Patienten und Patientinnen mit der Diagnose Speiseröhrenkrebs. Insbesondere aber operieren wir viele ältere oder welche mit verschiedenen Vorerkrankungen. Insbesondere auch für übergewichtige Patientinnen und Patienten eignet sich dieses minimalinvasive Operationsverfahren gut.

Welche Aus- und Weiterbildungen erachten Sie für notwendig, um ein Operationssystem effektiv zu nutzen, und wie setzen Sie das an Ihrer Klinik um?

An unserer Klinik haben wir ein „Skills-Lab“ etabliert. Hier können Assistenz-, Fach- und Oberärztinnen und -ärzte, aber auch Studierende mit Hilfe verschiedener Trainings-szenarien laparoskopische und roboter-assistierte Eingriffe erlernen und verbessern. Alle Chirurginnen und Chirurgen, die bei uns mit dem da Vinci-System operieren, müssen zuerst ein mehrstufiges Trainingscurriculum an speziellen Trainingskonsolen durchlaufen, bevor sie – unter Anleitung – die ersten Ein-

griffe durchführen.

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



Wird sich die roboter-assistierte Operationstechnologie langfristig als favorisierte Methode bei komplexen Eingriffen wie Speiseröhrenkrebs in Deutschland durchsetzen?

Ich bin davon überzeugt, dass große komplexe viszeralchirurgische Eingriffe künftig immer häufiger minimalinvasiv und roboter-assistiert durchgeführt werden. Die von der Politik und den Fachgesellschaften geforderten Mindestmengen führen dazu, dass es eine Zentralisierung dieser Eingriffe in bestimmten spezialisierten Kliniken geben wird. Das erhöht die Qualität der Patientenergebnisse, denn es kommt nicht nur auf die Fertigkeiten des Operierenden an, sondern auf das gesamte medizinische Behandlungsteam. Denn am Ende bleibt der Eingriff eine große, komplexe Operation und Teamleistung.

Literatur

- ¹ Intuitive Corporate Factsheet 2023
- ² Sarkaria IS et al. Early Quality of Life Outcomes After Robotic-Assisted Minimally Invasive and Open Esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(3):920-928. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.075
- ³ van der Sluis PC 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):621-630. doi: 10.1097/SLA.0000000000003031
- ⁴ Zhang Y et al. Robotic Versus Conventional Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg.* 2023 Jul 1;278(1):39-50. doi: 10.1097/SLA.0000000000005782. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36538615.
- ⁵ Espinoza-Mercado F et al. Does the Approach Matter? Comparing Survival in Robotic, Minimally Invasive, and Open Esophagectomies. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(2):378-385. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.08.039
- ⁶ Weksler B, Sullivan JL. Survival After Esophagectomy: A Propensity-Matched Study of Different Surgical Approaches. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(4):1138-1146. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.04.065
- ⁷ Ambrus R et al. Severe Postoperative Complications may be Related to Mesenteric Traction Syndrome during Open Esophagectomy. *Scand J Surg.* 2017;106(3):241-248. doi: 0.1177/1457496916683098
- ⁸ Strandby RB et al. Plasma pro-atrial natriuretic peptide to estimate fluid balance during open and robot-assisted esophagectomy: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):20. Published 2017 Feb 3. doi: 10.1186/s12871-017-0314-6
- ⁹ Ali AM, Bachman KC, Worrell SG, et al. Robotic minimally invasive esophagectomy provides superior surgical resection [published online ahead of print, 2020 Nov 10]. *Surg Endosc.* 2020;10.1007/s00464-020-08120-3. doi: 10.1007/s00464-020-08120-3

Mit freundlicher Unterstützung von Intuitive Surgical

* „Da Vinci-Operationssystem“ bezeichnet die Endoskopie-Instrumentensteuerungssysteme von Intuitive Surgical (da Vinci X- und da Vinci Xi-Chirurgiesysteme).

Die Endoskopie-Instrumentensteuerungssysteme (da Vinci X- und da Vinci Xi-Chirurgiesysteme) von Intuitive Surgical sind Medizinprodukte, CE 2460. Bitte beachten Sie die Gebrauchsanweisung vor der Anwendung.

Die in diesem Artikel enthaltenen Informationen wurden mit größter Sorgfalt geprüft und zusammengestellt. Für deren Richtigkeit, Vollständigkeit und Aktualität wird jedoch keine Gewähr übernommen. Allein der Empfänger ist dafür verantwortlich, alle Informationen zu prüfen, bevor er diese im individuellen Fall anwendet.

Die individuellen Ergebnisse können von einer Reihe von Faktoren abhängen, unter anderem von Patientenmerkmalen, Krankheitsmerkmalen und/oder der Erfahrung des Operateurs.

Patienten sollten ihren Arzt konsultieren, um zu entscheiden, ob ein roboter-assistierter Eingriff im individuellen Fall geeignet ist und um eine fundierte Entscheidung treffen zu können, die Vorteile und Risiken berücksichtigt.

Um Informationen über Nutzen und Risiken bereitzustellen, prüft Intuitive die höchste verfügbare Evidenzstufe für repräsentative Verfahren. Intuitive ist bestrebt, einen vollständigen, fairen und ausgewogenen Überblick über die klinische Literatur zu geben. Unsere Materialien sollten jedoch nicht als Ersatz für eine umfassende Literaturrecherche und für die Einbeziehung aller möglichen Ergebnisse angesehen werden. Wir ermutigen Patienten und Ärzte, die Originalpublikationen und die gesamte verfügbare Literatur zu lesen, um eine fundierte Entscheidung treffen zu können.

Datenschutzhinweis: Die Datenschutzbestimmungen von Intuitive sind unter www.intuitive.com/privacy verfügbar.

© 2023 Intuitive Surgical Operations, Inc. Alle Rechte vorbehalten. Produkt- und Markennamen/Logos sind Marken oder eingetragene Marken von Intuitive Surgical oder deren jeweiligen Eigentümern.

MAT02662 V1 DE 11/23

Immuntherapie

Transgene T-Zellen gegen bösartige Hirntumoren

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und von der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) erprobten an Mäusen erstmals erfolgreich eine neue Form der zellulären Immuntherapie gegen Hirntumoren.

Glioblastome sind die aggressivsten aller Hirntumoren. Sie breiten sich diffus im Gehirn aus und sind operativ nur schwer vollständig zu entfernen. Auch Chemo- oder Strahlentherapie sind häufig nur begrenzt wirksam. Um neue, wirksamere Behandlungsoptionen für die Betroffenen zu finden, erproben Ärzte und Wissenschaftler zahlreiche immuntherapeutische Ansätze, darunter auch sogenannte „adoptive“ T-Zell-Therapien: Dazu werden dem Patienten T-Zellen entnommen, im Labor modifiziert und ihm zurückübertragen. Dabei verfolgen die Ärzte verschiedene Ansätze.

Lukas Bunse, Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum und Arzt an der Universitätsmedizin Mannheim, setzt in seiner aktuellen Studie auf das vergleichsweise neue Konzept der „T-Zell-Rezeptor-transgenen Zellen“: Dazu wurden Hirntumor-Patienten zunächst mit einem antigenen Abschnitt des Proteins NLGN4X (Neurologin4X) geimpft. Die-

ses Eiweiß ist an der Bildung von Synapsen beteiligt. Es wird in Glioblastomzellen in großen Mengen gefunden, ist im gesunden Gehirngewebe dagegen so gut wie nicht nachweisbar.

Aus dem Blut der Geimpften isolierte das Team um Bunse anschließend diejenigen T-Zellen, die durch NLGN4X aktiviert worden waren und die folglich einen T-Zell-Rezeptor trugen, der dieses Glioblastom-assoziierte Antigen spezifisch „erkennt“.

Da sich aber auf diese Weise nur wenige NLGN4X-spezifische T-Zellen gewinnen lassen, die für eine Zelltherapie nicht ausreichen, griffen die Wissenschaftler zu einem Trick: Sie isolierten das für den NLGN4X-spezifischen T-Zell-rezeptor kodierende Gen. Damit konnten sie anschließend in der Kulturschale T-Zellen aus Spenderblut oder auch T-Zelllinien ausstatten. Auf diese Weise gelang es ihnen, große Mengen an T-Zellen mit identischer Spezifität herzustellen, die alle das Krebsantigen NLGN4X erkennen.

Das Team um Bunse demonstrierte anschließend in der Kulturschale, dass die NLGN4X-spezifischen T-Zellen in der Lage sind, Hirntumorzellen in der Kulturschale abzutöten. Hirntumor-tragende Mäuse, die mit transgenen NLGN4X-spezifischen menschlichen T-Zellen behandelt wurden, sprachen zu über 40 Prozent auf die Behandlung an. Die Tumoren

schrumpften und die Tiere überlebten länger als unbehandelte Artgenossen.

Nach den erfolgreichen ersten Versuchen geht Lukas Bunse davon aus, dass Impfstoff-induzierte T-Zell-Rezeptoren, die auf Hirntumor-Antigene abzielen, ein vielversprechender Ansatz zur Entwicklung neuer Immuntherapien gegen Glioblastome sein könnten. Beim Melanom, dem bösartigen schwarzen Hautkrebs, konnten solche T-Zell-Rezeptor-transgenen T-Zellen bereits das Leben einiger Patienten verlängern. Denkbar ist es nach Ansicht des Wissenschaftlers ebenfalls, T-Zell-Rezeptor-transgene Zelltherapien gegen patientenindividuelle Krebsantigene zu generieren.

Deutlich weiter fortgeschritten in der klinischen Entwicklung als die T-Zell-Rezeptor-transgenen Zellen sind zelluläre Therapien mit sogenannten CAR-T-Zellen (chimeric antigen receptor), die bereits zur Behandlung verschiedener Leukämien und Lymphomen zugelassen sind. Doch die beiden zelltherapeutischen Ansätze unterscheiden sich in einem wichtigen Punkt. „Mit den T-Zell-Rezeptor-transgenen Zellen können wir auch auf solche Antigene abzielen, die nur im Inneren der Krebszellen vorkommen und deren Bruchstücke über als die MHC Klasse 1 bezeichneten Präsentationsmoleküle auf der Zelloberfläche ausgestellt werden“, erklärt Lukas Bunse. Mit dem Rezeptor der CAR-T-Zellen ist dies nicht möglich.

Nun werde intensiv daran gearbeitet, dieses Konzept auch in der Klinik prüfen zu können.

Therapieplanung

Marker für Therapieansprechen bei der akuten myeloischen Leukämie gefunden

Mit der Kombination der Medikamente Venetoclax und 5-Azacitidin steht seit einigen Jahren eine neue, effektive und verträglichere Alternative zur Chemotherapie für die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) zur Verfügung. Doch bei einigen Patienten schlägt die Medikamentenkombination nicht an. Ärzte und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum, vom Heidelberger Stammzellinstitut HI-STEM und vom Universitätsklinikum Heidelberg haben nun einen Marker für das Therapieansprechen entwickelt: Nur, wenn die Leukämie-Stammzellen eine bestimmte Kombination von Zelltod-hemmenden Proteinen exprimieren, sprechen Patienten auf die neue Therapie an.

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist die häufigste und sehr aggressive Form von Blutkrebs bei Erwachsenen. Zur Behandlung der Erkrankung stand bis vor Kurzem nur die Hochdosis-Chemotherapie zur Verfügung. Aber für etwa die Hälfte der Betroffenen, insbesondere für betagte oder gebrechliche Menschen, kommt diese belastende Behandlung nicht infrage.

Seit einigen Jahren ist der Wirkstoff Venetoclax zugelassen. Das Überleben der AML-Zellen hängt von bestimmten Proteinen ab, die den programmierten Zelltod – Apoptose – unterdrücken. Venetoclax hemmt gezielt das antiapoptotische Protein BCL-2, mit dem sich die Leukämiezellen vor dem Zelltod schützen, und hält damit die AML in Schach. Eine Kombination aus Venetoclax und dem epigenetisch wirkenden Medikament 5-Azacitidin (Ven/Aza) hat die Behandlung von Patienten, für die eine Hochdosis-Chemotherapie keine Option ist, deutlich verbessert – und ist vergleichsweise gut verträglich.

Daher wird derzeit geprüft, ob sich diese Wirkstoff-Kombination auch als sogenannte Erstlinienbehandlung bei jüngeren oder körperlich fitten AML-Patienten eignet und ihnen damit eine Hochdosis-Chemotherapie erspart würde. Allerdings spricht nicht jeder AML-Patient auf die Wirkstoffkombination an. In manchen Fällen sind die Leukämiezellen von Anfang an resistent. „Bis jetzt gab es keine prädiktiven Marker, die ein Ansprechen auf Venetoclax sicher prognostizieren können“, sagt Andreas Trumpp, Abteilungsleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und Direktor des Stammzellinstituts HI-STEM in Heidelberg.

Gemeinsam mit Kollegen vom Universitätsklinikum Heidelberg suchten Alexander Waclawiczek, Aino-Maija Leppä und Simon Renders im Trumpp-Team nun in Blut- und Knochenmarkspalten von mit Ven/Aza behandelten AML-Patienten nach Merkmalen, die mit dem Ansprechen auf die Therapie korrelieren. Die Forscher erkannten, dass eine kleine Zellpopulation, die Merkmale von Leukämie-Stammzellen aufweist, für das Therapieansprechen verantwortlich ist. Exprimieren diese Zellen eine bestimmte Kombination von Proteinen der BCL-2-Familie, so kann die Kombination Ven/Aza den programmierten Zelltod in den Leukämie-Stammzellen auslösen und so die AML aufhalten.

BCL-2, ein bekannter Hemmer der Apoptose, ist Mitglied einer Familie an Proteinen, die an der Regulation des programmierten Zelltods beteiligt sind. Das Heidelberger Forscherteam fand heraus, dass nicht allein die Menge von BCL-2 in den Leukämie-Stammzellen über das Ven/Aza-Ansprechen bestimmt, sondern dass es auf das Mengenverhältnis bestimmter Mitglieder der BCL-2 Familie ankommt. Daraus leiteten sie den sogenannten „MAC-Score“ ab, („Mediators of Apoptosis Combinatorial-Score“) der das Mengenverhältnis der Proteine BCL-2, BCL-xL und MCL-1 in den AML-Stammzellen ausdrückt und sich per Durchflusszytometrie bestimmen lässt. Je höher der Score ausfällt, desto länger hielt der Behandlungserfolg an.

„Wir können damit einen preisgünstigen Test zur Verfügung stellen, der bereits nach wenigen Stunden zuverlässig Auskunft gibt, ob eine AML auf Ven/Aza anspricht und damit die belastende Hochdosis-Chemotherapie vermieden werden kann“, sagt Studienleiter Andreas Trumpp. Die Untersuchung kann in jedem gut ausgestatteten hämatologischen Labor durchgeführt werden, um für Leukämiepatienten die bestmögliche Behandlungsform zu bestimmen.“ Die Ergebnisse sollen zusammen mit Carsten Müller-Tidow an der Heidelberger Universitätsklinik V in prospektiven klinischen Studien weiter evaluiert werden, bevor der Test den Eingang in die Routineversorgung von AML-Patienten finden kann.

Brustkrebs

Mechanismen hinter aggressiven Krebs-Metastasen entschlüsselt

Wenn Brustkrebs in andere Organe streut, bedeutet das meist eine schlechtere Prognose. Forschende der Universität und des Universitätsspitals Basel haben einen Prozess entdeckt, der Brustkrebszellen hilft, sich an bestimmten Stellen im Körper einzunisten. Aus den Erkenntnissen könnte sich ein Ansatz ergeben, Tochtergeschwüre zu verhindern.

Acht Jahre lang versuchte ein Team um Prof. Dr. Mohamed Bentires-Alj, die Rolle eines zellulären Enzyms bei der Metastasierung von Brust-

krebs zu ergründen. Dabei entdeckten Joana Pinto Couto, Milica Vulin und Charly Jehanno in Zusammenarbeit mit weiteren Forschenden einen Mechanismus, der bei einer ganzen Reihe von aggressiven Krebsarten die Bildung von Metastasen zu unterstützen scheint.

Eine Zelle kann man sich etwa vorstellen wie ein soziales Netzwerk: Gemäß Hypothese ist jeder Mensch über überraschend wenige Ecken mit jedem anderen Menschen auf der Welt verbunden. Analog sind Moleküle in Zellen durch molekulare Netzwerke miteinander verbunden, und wenn ein Bestandteil nicht richtig funktioniert, gerät das System aus dem Gleichgewicht und löst eine ganze Kaskade von Effekten aus, die weitreichende und unerwartete Folgen auf entferntere Teile des Netzwerks haben können. Diese Kettenreaktionen zu ergründen kann zum Verständnis beitragen, wie ein prinzipiell kleiner Defekt im System einer Zelle zu Erkrankungen wie Krebs führen kann. Die Erkenntnisse darüber liefern Ansatzpunkte für neue Therapien.

Eine solche Kaskade hat das Forschungsteam um Bentires-Alj am Departement Biomedizin der Universität und des Universitätsspitals Basel aufgeklärt: An ihrem Anfang steht ein Stoffwechsellenzym namens Nicotinamid-N-Methyltransferase, kurz NNMT. An ihrem Ende steht der Stoff, der den Raum zwischen den Körperzellen füllt und diese zusammenhält:

Kollagen. Eigentlich ist Kollagen eine gute Sache. Im Fall von Krebsmetastasen wird es aber zum Verräter und hilft den Krebszellen, sich im neuen Gewebe einzunisten.

Wandernde Krebszellen mit eigenem Kollagen

Brustkrebs vom Typ „Triple Negativ“, der rund 15 Prozent aller Brustkrebspatientinnen betrifft, gilt als besonders aggressiv, weil er sich oft im Körper ausbreitet und Metastasen in Lunge und Gehirn bildet. Diese Brustkrebszellen produzieren besonders viel NNMT. Wie die Forschenden anhand von Tierversuchen herausfanden, ist die Überproduktion von NNMT entscheidend für die Metastasierung.

Der Grund für diesen Zusammenhang findet sich am Ende der erwähnten Kaskade, dem Kollagen. Wie das Basler Forschungsteam berichtet, führt die Überproduktion von NNMT über mehrere Ecken dazu, dass die Krebszellen auch mehr Kollagen produzieren als normal. Aus früheren Studien weiß man, dass wandernde Krebszellen sich im neuen Gewebe erst einfinden müssen. Die Umgebung dort, also etwa Signalfaktoren, Nährstoff- und Sauerstoffangebot, ist anders als am Ort des Ursprungstumors. In dieser Vorläuferphase der Metastasenbildung hilft das Kollagen des neuen Gewebes den Krebszellen, zu überleben und sich anzupassen.

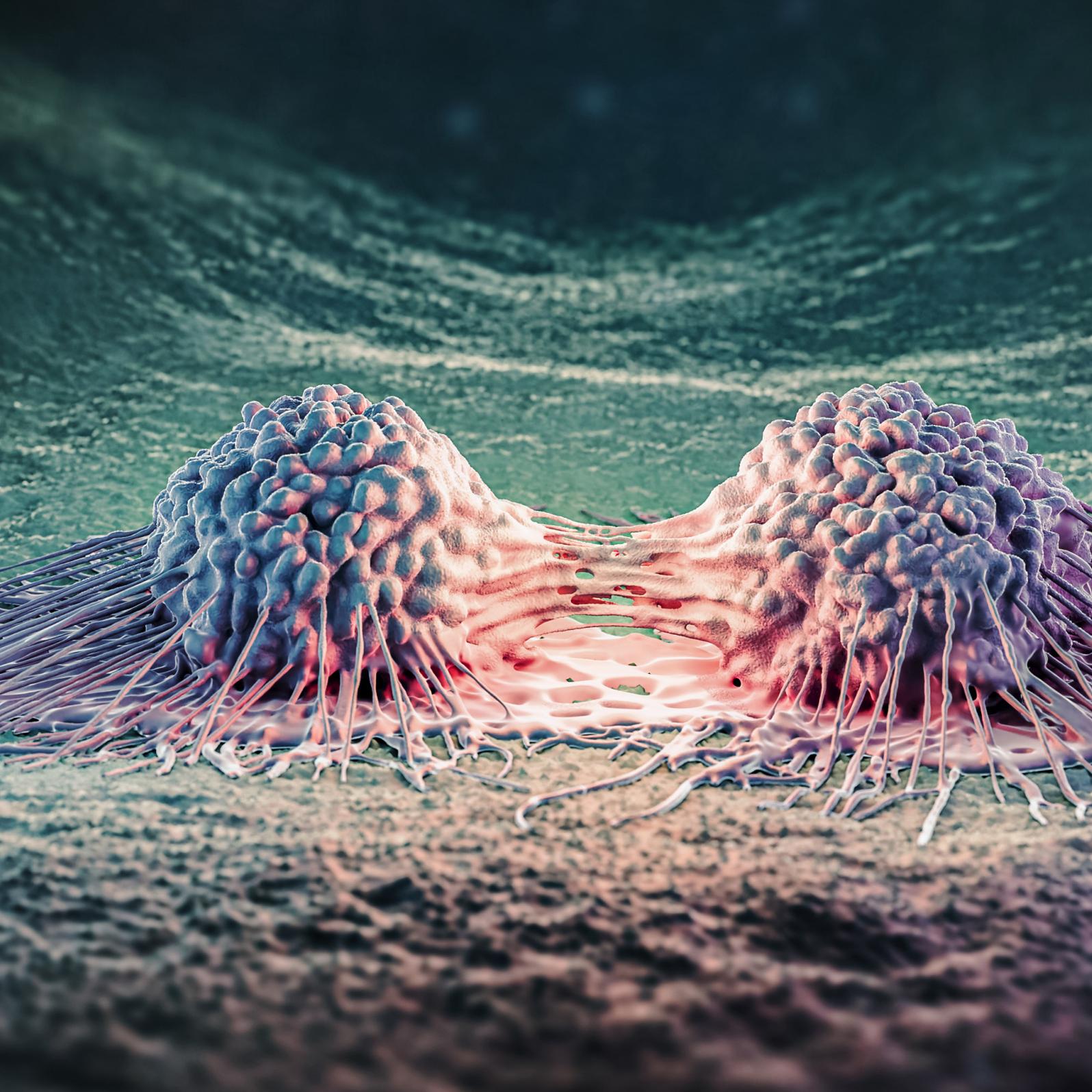
Was die neue Studie ergab: Besonders aggressiv metastasierende Brustkrebszellen produzieren nicht nur übermäßig viel NNMT, sondern in der Folge auch ihr eigenes Kollagen. „Diese Fähigkeit macht sie unabhängiger vom Kollagen des neuen Gewebes und die Krebszellen können sich noch leichter einnisten“, erklärt Dr. Charly Jehanno, einer der Erstautoren der Studie.

Kein NNMT, kein eigenes Kollagen

Entfernten die Forschenden das NNMT aus aggressiven Brustkrebszellen und injizierten diese Zellen in Mäuse, entwickelten die Tiere kaum Metastasen. Die Zellen produzierten auch kaum Kollagen.

Eine Literaturrecherche ergab zudem, dass die Überproduktion von NNMT charakteristisch bei einer Reihe von aggressiven Krebstypen ist, also womöglich ein universell wichtiger Schlüsselfaktor bei der Krebsmetastasierung ist.

„In einem nächsten Schritt möchten wir testen, ob existierende Hemmstoffe gegen NNMT ebenfalls die Metastasenbildung im Mausmodell hemmen und ob dabei Nebenwirkungen auftreten“, erklärt Mohamed Bentires-Alj. Nach einer Weiterentwicklung der auf NNMT abzielenden Wirkstoffe könnten bald erste Studien im Mensch folgen.



Chirurgie

Lasert erkennt Krebsgewebe

Die wichtigste Methode, um Krebs im Frühstadium zu beseitigen, ist das Herausschneiden. Um zu gewährleisten, dass der Tumor vollständig entfernt wurde, ist jedoch der richtige Sicherheitsabstand entscheidend, d. h. es muss rings um das befallene Gewebe eine minimale Hülle gesunden Gewebes mitentfernt werden. Ein zu kleiner Sicherheitsabstand kann zu Rückfällen führen, während ein zu großer die Funktion des betroffenen Organs einschränken kann.

Um zu entscheiden, ob das bösartige Gewebe vollständig entfernt wurde, wird häufig eine sogenannte Schnellschnittuntersuchung durchgeführt. Ein Laborarzt untersucht dabei das entnommene Gewebe noch während der laufenden Operation, indem er es außerhalb des OPs schockgefriert, schneidet und einfärbt. Dabei kann er feststellen, ob bei der Entnahme der richtige Sicherheitsabstand eingehalten wurde. Vom Ergebnis dieses zeitaufwendigen Prozesses hängt das weitere Vorgehen der Operation ab.

Wünschenswert wäre eine alternative oder ergänzende Technik, mit der die Art des operierten Gewebes schnell und präzise bestimmt werden kann, um die Operationszeit zu verringern und die Belastung des Patienten zu reduzieren.

Hier setzen die Arbeiten der Kassler Forscherinnen und Forscher an. An Leberkrebs- und Brustkrebsproben aus dem Archiv des Instituts für Pathologie Nordhessen erzielten sie mit einem Laserverfahren eine Genauigkeit in der Unterscheidung von gesundem zu krankem Gewebe von 95 bis nahezu 100 Prozent. Dazu werden ultrakurze Laserblitze von einigen billiardstel Sekunden Dauer auf das Gewebe geschickt, wobei ein geringer Abtrag des Gewebes stattfindet. Dabei entsteht Licht, das die chemische Zusammensetzung des Gewebes anzeigt.

Dieses Verfahren wurde am Nanostrukturzentrum der Universität Kassel vor zwanzig Jahren erstmals an pflanzlichem Gewebe gezeigt und nun auf diese Fragestellung angewendet. Zur Unterscheidung zwischen gesundem und krankem Gewebe verwendeten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Auswertungsmethoden, die auf maschinellem Lernen beruhen. Entwickelt wurde das neue Verfahren von den Kasseler Experimentalphysikern/innen Prof. Dr. Thomas Baumert, Arne Senftleben, Cristian Sarpe, Elena Ramela Ciobotea, Christoph Burghard Morscher, Bastian Zielinski und Hendrike Braun in Kooperation mit dem Mediziner Prof. Dr. Josef Rüschoff (Institut für Pathologie Nordhessen).

Die Forscherinnen und Forscher gehen davon aus, dass diese Methode zur raschen Gewebestimmung nach weiterer Forschungs- und Entwicklungsarbeit in den Operationssaal Einzug finden wird. Wenn Ultrakurzpulslaser als Schneidewerkzeuge während der Operation eingesetzt werden sollten, kann diese Methode sogar gesundes von krankem Gewebe direkt während des Schnittes unterscheiden. Baumert: „Dieses Verfahren kann Krebs nicht heilen. Aber es kann die Behandlung schneller, sicherer und schonender machen.“

Kinderonkologie

Neue Achillesferse von Leukämiezellen entdeckt

Leukämien sind die häufigste Krebsart bei Kindern. Die Behandlung erfolgt mit intensiver Chemotherapie, die aufgrund ihrer unspezifischen Wirkungsweise schwere Nebenwirkungen hat. Ein Team der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und des Instituts für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Goethe-Universität Frankfurt hat nun eine Stelle in der DNA der Krebszellen entdeckt, die für das Überleben von Leukämiezellen essenziell ist. Krebszellen, bei denen das an dieser Stelle kodierte Gen experimentell verändert wurde, starben ab. Der Genort stellt damit ein vielversprechendes Angriffsziel für eine zukünftige Therapiealternative dar.

Der Begriff Leukämie umfasst verschiedene Formen von Blutkrebs, zu denen auch die akute myeloische Leukämie (AML) gehört. Dabei entarten frühe Vorstufen der Blutzellen – die Stammzellen und die daraus hervorgegangenen Vorläuferzellen. Bei Kindern ist die AML die zweithäufigste Leukämie; sie macht rund vier Prozent aller bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus. Trotz intensiver Chemotherapie überlebt nur rund die Hälfte der Betroffenen ohne erneuten Krankheitsrückfall. Rund ein Drittel der Kinder sind nach der Therapie auf eine Stammzellspende angewiesen. Da die unspezifisch wirkenden Chemotherapien starke Nebenwirkungen aufweisen, wird dringend nach neuen, spezifischen Therapieansätzen gesucht.

Eine ungewöhnliche Achillesferse von AML-Zellen hat nun ein Team um Jan-Henning Klusmann von der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Dirk Heckl vom Institut für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Goethe-Universität Frankfurt gefunden. Für ihre jetzt veröffentlichte Studie hatten sie sich in den Blutkrebszellen eine bestimmte Gruppe von Nukleinsäuren angeschaut: die nicht-kodierenden RNAs. Diese entstehen genauso wie gewöhnliche messenger-RNAs (mRNAs) durch die Abschrift (Transkription) von Genen. Anders als mRNAs werden die nicht-kodierende RNAs jedoch danach nicht in Proteine übersetzt, sondern übernehmen häufig regulato-

rische Funktionen zum Beispiel bei Zellwachstum und Zellteilung. Eine massive Störung von Regulationsvorgängen zeichnet typischerweise Krebszellen aus. Nicht-kodierende RNAs sind deshalb interessante Ansatzpunkte für die Bekämpfung von Krebs.

Vor diesem Hintergrund wollten die Forschenden um Klusmann und Heckl mehr über die Rolle von nicht-kodierenden RNAs in AML-Zellen wissen. Dazu erstellten sie eine Art Bestandsaufnahme dieser Moleküle in Krebszellen von erkrankten Kindern und verglichen das erhaltene Muster mit dem gesunder Blutstammzellen. Knapp 500 nicht-kodierende RNAs wurden in AML-Zellen im Vergleich zur gesunden Zelle vermehrt gebildet – ein Hinweis darauf, dass diese in den Krebszellen eine wichtige Funktion wahrnehmen könnten. Um dies zu überprüfen, schalteten die Forschenden jedes einzelne dieser RNA-Moleküle aus, indem sie verhinderten, dass das kodierende Gen im Genom abgelesen wurde. Den deutlichsten Effekt fanden sie für das Gen MYNRL15: Krebszellen, bei denen dieses Gen ausgeschaltet war, verloren ihre Fähigkeit zur unbegrenzten Vermehrung und starben ab.

Überraschenderweise war für diesen Effekt aber nicht das Fehlen der nicht-kodierenden RNA verantwortlich, wie Klusmann kommentiert: „Die von uns beobachtete regulatorische Funktion ist auf das Gen MYNRL15 selbst zu-

rückzuführen.“ Das Team konnte zeigen, dass sich durch die Zerstörung des Gens die räumliche Struktur des Chromatins, also der dreidimensionalen Organisationsform des Erbguts, veränderte. „Dies führte zur Deaktivierung von Genen, die AML-Zellen für ihr Überleben benötigen“, so Klusmann. Damit bietet sich nun eine ungeahnte neue Möglichkeit, um Blutkrebs zu bekämpfen.

Vor diesem Hintergrund ist es bedeutsam, dass der hemmende Effekt durch das veränderte MYNRL15-Gen bei verschiedenen AML-Zelllinien beobachtet werden konnte. Diese stammten sowohl aus Kindern als auch aus Erwachsenen und deckten verschiedene Unterformen der Krankheit ab – darunter eine, die bei Menschen mit Down-Syndrom häufig auftritt. „Dass alle Leukämien, die wir untersucht haben, von diesem Genort abhängig waren, zeigt uns, dass dieser eine wichtige Bedeutung haben muss“, schlussfolgert Klusmann. Die Forschenden hoffen nun, dass sich die Abhängigkeit der Krebszellen von MYNRL15 ausnutzen lässt, um eine spezifische Gentherapie zu entwickeln. „In unserer Studie haben wir erstmals systematisch nicht-kodierende RNAs und ihre Gene in AML-Zellen untersucht und dabei einen Genort identifiziert, der einen vielversprechenden Angriffspunkt für die Entwicklung einer zukünftigen Therapie darstellt“, fasst Klusmann zusammen.



Immuntherapie

Neuer Wirkstoff lässt das Immunsystem auf Metastasen los

Ein internationales Forschungsteam um Dr. Johannes Karges von der Fakultät für Chemie und Biochemie der Ruhr-Universität Bochum hat einen nanoverkapselten Wirkstoff entwickelt, der sich in Krebszellen anreichert und sie nach einer Lichtaktivierung beseitigt. Darüber hinaus markiert er sie so, dass Immunzellen gleichartige Zellen im ganzen Körper beseitigen lernen. So lassen sich selbst unbekannte Metastasen behandeln.

Das Tückische an Krebserkrankungen ist, dass sie sich im Körper verteilen: Zellen des Primärtumors wachsen in umliegendes Gewebe ein und gelangen durch die Blut- und Lymphbahnen in entfernte Organe, wo sie Tochtergeschwülste bilden. „Während man inzwischen gute Methoden hat, gegen Primärtumoren vorzugehen, sind Metastasen zurzeit sehr schwer zu behandeln“, erklärt Johannes Karges. „90 Prozent der Menschen, die an Krebs sterben, sterben an Metastasen und der Rückbildung des Tumors, nicht am Primärtumor.“

Gemeinsam in einem internationalen Team hat er ein in Nanokapseln verpacktes Medikament entwickelt, das in die Blutbahn verabreicht wird. „Tumore wachsen schnell und unkontrolliert, und ihr Gewebe ist daher lückenhaft“,

beschreibt er. „Die Nanopartikel können sich darin, anders als in gesundem Gewebe, gut ansammeln.“ Das führt dazu, dass sich die Partikel bevorzugt in Tumorzellen anreichern.

Schritt eins: Einen bekannten Tumor behandeln

Zum Zeitpunkt der Verabreichung ist das Medikament noch wirkungslos. Seine Wirkung entfaltet es erst durch die Aktivierung mit Licht. Befinden sich ausreichend Nanopartikel in einem bekannten Tumor, können sie durch die Bestrahlung mit Licht aktiviert werden, zum Beispiel während einer Operation. Nach dieser Energiezufuhr sorgt der Wirkstoff dafür, dass ein immunogener Zelltod eintritt: Die Tumorzellen, die die lichtaktivierten Nanopartikel enthalten, werden eliminiert, der so behandelte Tumor verschwindet.

Schritt zwei: Immunzellen auf die Suche schicken

Damit aber nicht genug: Die Nanopartikel und ihre lichtinduzierte Wirkung sorgen im Endoplasmatischem Retikulum der Zellen des behandelten Tumors für massiven oxidativen Stress. „Das ist ein Alarmsignal für das körpereigene Immunsystem“, erklärt Johannes Karges. „Die Immunzellen erkennen: In Zellen dieser Art läuft etwas völlig aus dem Ruder, und sie müssen beseitigt werden.“ Das gilt nicht nur für

die Zellen des mit Licht behandelten Tumors selbst, sondern für sämtliche gleichartige Zellen im ganzen Körper. „Das Immunsystem geht also auf die Suche nach weiteren Metastasen und macht sie unschädlich“, erklärt Johannes Karges.

Das Forschungsteam konnte dieses Wirkprinzip erfolgreich in Versuchen an Krebszellen und im Tiermodell belegen. Mäuse, denen Zellen aus metastasierten und unheilbaren menschlichen Tumoren eingepflanzt worden waren, konnten damit erfolgreich behandelt werden. „Jetzt suchen wir Industriepartner, um tiefer gehende Untersuchungen unternehmen zu können“, so Johannes Karges. Er rechnet damit, dass bis zur breiten klinischen Anwendung noch mehrere Jahre Entwicklungsarbeit notwendig sein werden.

Nebenwirkungen

Nach Immuntherapie bei Krebs: Troponin zeigt kritische Herzschädigung an

Chemo- oder Immuntherapie gegen Krebserkrankungen können auch das Herz angreifen – diese Nebenwirkungen sind zwar selten, können das Herz aber schlimmstenfalls irreparabel schädigen. Einen zuverlässigen Marker für die Schwere der Herzschäden bei einer bestimmten Immuntherapie haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Universitätsklini-

kums Heidelberg und der Sorbonne Universität in Paris aktuell im renommierten Fachjournal „Circulation“ beschrieben. Dabei handelt es sich um einen „alten Bekannten“: das Herzmuskeleiweiß Troponin, das seit rund 35 Jahren zur Diagnostik bei Herzinfarkt herangezogen wird. In einer Studie mit 60 Krebspatientinnen und -patienten, bei denen nach einer Behandlung mit sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren Herzprobleme auftraten, zeigte das Eiweiß Troponin T ab einem bestimmten Grenzwert im Blut einen schweren Verlauf der Herzmuskelentzündung mit erhöhtem Komplikations- und Sterberisiko an. Der Artikel wurde im Juni zum „Paper of the Month“ des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung gewählt.

Um die Schlagkraft des körpereigenen Immunsystems gegen Tumoren zu verstärken, kommen in der Krebstherapie seit einigen Jahren zunehmend sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren zum Einsatz. Ihre Entwicklung brachte einen Durchbruch in der Behandlung einiger bis dato schwer oder nicht therapierbarer Tumorerkrankungen wie des fortgeschrittenen schwarzen Hautkrebses. Da diese Medikamente allerdings auf einen wichtigen Regulationsmechanismus des Immunsystems einwirken, der Angriffe gegen körpereigenes Gewebe verhindert, kann es während der Behandlungsdauer zu lebensgefährlichen Entzündungen an verschiedenen Organen kommen. „Entzündungen des Herzens sind dabei be-

sonders kritisch, da es bei einem Teil der Betroffenen schnell zu gravierenden Herzschäden kommen kann, wenn die Schwere der Entzündung nicht rechtzeitig erkannt und gegengesteuert wird“, erläutert Professor Dr. Norbert Frey, ärztlicher Direktor der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie am UKHD. „Es fehlen bisher noch Prognosefaktoren, um Patienten mit einem hohen Risiko für diesen schweren Verlauf möglichst frühzeitig zu identifizieren.“

Rund ein Prozent aller Patienten, die Immun-Checkpoint-Inhibitoren erhalten, erkranken an einer Herzmuskelentzündung. Da die Entzündung anfangs meist ohne Symptome verläuft, empfehlen die Behandlungsleitlinien in den ersten Monaten der Immuntherapie einen regelmäßigen Herzcheck.

Dabei werden zwar bereits Herzeiweiße wie Troponin-T erfasst, die nur dann in größeren Mengen ins Blut gelangen, wenn der Herzmuskel Schaden genommen hat. „Bisher ließ sich daraus nur auf die Herzschädigung als solche schließen. Wir haben anhand unserer Studie nun einen genauen Grenzwert definiert: Stieg die Troponin-T-Menge im Blut in den ersten 72 Stunden nach Verabreichung der Immuntherapeutika über diesen Wert an, hatten die Patienten ein hohes Risiko, im Verlauf der nächsten 90 Tage eine schwere Herzkomplikation wie Rhythmusstörungen oder Herzversagen

zu entwickeln“, so Erstautor Professor Dr. Lorenz Lehmann, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des UKHD. „Dagegen war das Risiko bei Patienten, deren Troponin-T unter dem Grenzwert lag, gering. Troponin-T könnte sich auf Basis unserer Ergebnisse hervorragend dazu eignen, zuverlässig und praxistauglich diejenigen Patienten zu identifizieren, die eine enge Überwachung und möglicherweise intensivere Unterstützung des Herzens benötigen.“ Vor der Anwendung in der Praxis müssen die Ergebnisse noch in weiteren Studien bestätigt werden.

Künstliche Intelligenz

Personalisierte Krebstherapie

Treffen Menschen die besseren Entscheidungen?

Die Behandlung von Krebs wird zunehmend komplexer, bietet aber auch immer mehr Möglichkeiten. Denn je besser man die Biologie eines Tumors versteht, desto mehr Ansätze für die Behandlung gibt es. Um Patienten eine auf ihre Erkrankung zugeschnittene, personalisierte Therapie anbieten zu können, ist eine aufwendige Analyse und Interpretation verschiedener Daten nötig. Forschende an der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin haben nun untersucht, ob generative Künstliche Intelligenz (KI) wie ChatGPT dabei unterstützen kann. Es ist eines von vielen

Projekten an der Charité, in denen die Chancen von KI für die Patientenversorgung analysiert werden.

Können bestimmte Gen-Mutationen nicht mehr vom Körper selbst repariert werden, kann es zu einem unkontrollierten Wachstum von Zellen kommen – ein Tumor entsteht. Entscheidend dafür ist ein Ungleichgewicht von wachstumsfördernden und wachstumshemmenden Faktoren, zum Beispiel durch Veränderungen in Onkogenen. Dieses Wissen macht sich die Präzisionsonkologie zunutze, ein Spezialgebiet der personalisierten Medizin: Überaktive Onkogene werden mithilfe bestimmter Arzneimittel wie niedermolekularen Inhibitoren oder Antikörpern gezielt abgeschaltet.

Damit man weiß, bei welchen Gen-Mutationen die Behandlung ansetzen kann, wird dafür zunächst das Tumorgewebe genetisch analysiert. Die molekularen Varianten der Tumor-DNA, die für eine genaue Diagnose und Therapie notwendig sind, werden ermittelt. Anschließend leiten die Ärztinnen und Ärzte aus diesen Informationen individuelle Therapieempfehlungen ab. In besonders komplexen Fällen ist hierfür Wissen aus verschiedenen medizinischen Bereichen notwendig. An der Charité kommt dann das sogenannte molekulare Tumorboard (MTB) zusammen: Experten der Pathologie, Molekularpathologie, Onkologie, Humangenetik und Bioinformatik analysieren gemeinsam anhand

der aktuellen Studienlage, welche Therapien den größten Erfolg versprechen. Ein sehr aufwendiges Verfahren, an dessen Ende eine personalisierte Therapieempfehlung steht.

Können Künstliche Intelligenzen bei der Therapieentscheidung unterstützen?

Am Anfang stand für Dr. Damian Rieke, Arzt an der Charité, Prof. Dr. Ulf Leser und Xing David Wang von der Humboldt-Universität zu Berlin sowie Dr. Manuela Benary, Bioinformatikerin an der Charité, die Frage, ob Künstliche Intelligenz an dieser Stelle unterstützen kann. In einer im Fachmagazin „JAMA Network Open“ veröffentlichten Studie untersuchten Forschende die Chancen und Grenzen von Large Language Models wie ChatGPT bei der automatisierten Sichtung der wissenschaftlichen Literatur für die Auswahl einer personalisierten Therapie.

„Wir haben diese Modelle vor die Aufgabe gestellt, personalisierte Therapieoptionen für fiktive Krebspatienten aufzuzeigen und dies mit den Empfehlungen von Experten verglichen“, erläutert Damian Rieke. Sein Fazit: „Künstliche Intelligenzen waren prinzipiell in der Lage personalisierte Therapieoptionen zu identifizieren – kamen aber an die Fähigkeit menschlicher Expertinnen und Experten nicht heran.“

Für das Experiment hat das Team zehn molekulare Tumorprofile fiktiver Patienten erstellt.



123.98765

354.53464

324.8762

1.72344

92346

Dann wurden ein spezialisierter Arzt und vier Large Language Models damit beauftragt, eine personalisierte Therapiemöglichkeit zu ermitteln. Diese Ergebnisse wurden den Mitgliedern des molekularen Tumorboards zur Bewertung präsentiert – ohne dass diese wussten, woher eine Empfehlung stammt.

Verbesserte KI-Modelle machen Hoffnung auf künftige Einsatzmöglichkeiten

„Vereinzelt gab es überraschend gute Therapieoptionen, die durch die künstliche Intelligenz identifiziert wurden“, berichtet Manuela Benary. Die Leistung von Large Language Models wäre aktuell noch deutlich schlechter als die der menschlichen Experten. Außerdem würden Datenschutz und Reproduzierbarkeit besondere Herausforderungen bei der Anwendung künstlicher Intelligenz bei realen Patienten und Patientinnen darstellen, so Manuela Benary.

Dennoch sieht Damian Rieke die Einsatzmöglichkeiten von KI in der Medizin grundsätzlich optimistisch: „Wir konnten in der Studie auch zeigen, dass sich die Leistung der KI-Modelle mit neueren Modellen weiter verbessert. Das könnte bedeuten, dass KI künftig auch bei komplexen Diagnose- und Therapieprozessen stärker unterstützen kann – so lange Menschen die Ergebnisse der KI kontrollieren und letztlich über Therapien entscheiden.“

KI-Projekte an der Charité zielen auf bessere Patientenversorgung

Auch Prof. Dr. Dr. Felix Balzer, Direktor des Instituts für Medizinische Informatik, ist sich sicher, dass die Medizin von KI profitiert. Als Chief Medical Information Officer (CMIO) am Geschäftsbereich IT der Charité arbeitet er an der Schnittstelle zwischen Medizin und Informationstechnologie. „Ein besonderer Fokus liegt im Hinblick auf eine effizientere Patientenversorgung auf der Digitalisierung und somit auch auf dem Einsatz von Automation und Künstlicher Intelligenz“, sagt Balzer.

An seinem Institut wird beispielsweise an KI-Modellen zur Sturzprophylaxe im Pflegebereich gearbeitet. Aber auch andere Bereiche der Charité beschäftigen sich intensiv mit der Erforschung Künstlicher Intelligenz: Das Charité Lab für Artificial Intelligence in Medicine befasst sich mit der Entwicklung von Tools zur KI-basierten Prognose nach Schlaganfällen, und das Projekt TEF-Health verfolgt unter der Leitung von Prof. Petra Ritter vom Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) das Ziel, die Validierung und Zertifizierung von KI und Robotik in medizinischen Geräten zu erleichtern.

Diagnostik

Automatisierte Zellanalyse für die Krebsdiagnostik

Während einer Krebsoperation werden schnell genaue Informationen über das entnommene Gewebe benötigt, um den Chirurgen bei seinen nächsten Schritten zu unterstützen. Dabei wird bisher eine Biopsie-Probe an einen Pathologen geschickt, der beurteilt, ob das Gewebe gesund ist oder wie weit sich der Krebs ausgebreitet hat. Das kostet viel Zeit und Ressourcen.

In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA in Mannheim, der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und dem Universitätsklinikum Erlangen ist es Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen des Max-Planck-Instituts für die Physik des Lichts und des Max-Planck-Zentrums für Physik und Medizin gelungen, die Zellanalyse und die anschließende Bewertung durch den Einsatz von Künstlicher Intelligenz weitgehend zu automatisieren. Die im Nature Biomedical Engineering veröffentlichte Studie des Teams um Dr. Despina Soteriou und Dr. Markéta Kubánková vom Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin und Prof. Jochen Guck, Direktor am Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts, zeigt, wie ein „künstlicher Pathologe“ hier zukünftig helfen kann.

Mithilfe des am Fraunhofer IPA entwickelten TissueGrinders – einer automatisierten Miniatur-Mühle für empfindliches Zellgewebe – können Kliniken dann auch ohne Hilfe eines ausgebildeten Pathologen die Zellproben von Krebspatienten schnell und präzise analysieren. Davon profitieren neben den Kliniken vor allem die Patienten. Wenn die Zellanalyse bereits während einer OP durchgeführt wird und nahezu sofort die richtigen Behandlungsschritte eingeleitet werden, bleibt den Patienten oft eine erneute OP erspart.

Erster Schritt: Gewebezerkleinerung mit dem „TissueGrinder“

Im neuen Verfahren können mithilfe des TissueGrinders lebende Zellen schneller gewonnen werden. Das Gerät wurde am Fraunhofer IPA von Dr. Jens Langejürgen und seinen Kollegen entwickelt und funktioniert ähnlich wie eine Gewürzmühle: Dank speziell geformter Klingen, die über ein Mahlwerk in Rotation versetzt werden, zerkleinert er schonend das Gewebe, ohne Zellen zu zerstören oder zu verändern. „Der TissueGrinder entfaltet ein enormes Potenzial für die Probenvorbereitung in der Krebsdiagnostik und anderen medizinischen Anwendungen, insbesondere für diagnostische Analyseverfahren, die auf Einzelzellen basieren und die Grundlage für die personalisierte Medizin bilden“, so der Abteilungsleiter Klinische

Gesundheitstechnologien Jens Langejürgen. Bisher mussten die Zellen aufwendig von Hand herauspräpariert oder mit Enzymen herausgelöst werden, die wiederum Spuren auf der Zelloberfläche hinterlassen können und damit das Ergebnis der weiteren Untersuchungen beeinflussen.

Die automatisierte, schnelle und enzymfreie Extrahierung von lebenden Zellen mit dem TissueGrinder vereinfacht die Untersuchung von Biopsieproben also wesentlich. „Die effiziente Probenvorbereitung am Anfang des diagnostischen Prozesses ebnet den Weg für modernste Analysemethoden wie die Echtzeit-Verformbarkeitszytometrie (RT-DC) oder Verfahren der Künstlichen Intelligenz und verbessert zudem die Qualität der Analyseergebnisse. Wir sind überzeugt, dass der TissueGrinder eine zentrale Rolle dabei spielt, die Diagnose von Krankheiten zu optimieren und damit eine schnellere und genauere Behandlung der Patienten zu ermöglichen“, erklärt Stefan Scheuermann, wissenschaftlicher Mitarbeiter am Fraunhofer IPA.

Zweiter Schritt: Physikalische Analyse der Zelleigenschaften

Im nächsten Schritt werden die gewonnenen Einzelzellen mit der Echtzeit-Verformbarkeitszytometrie (RT-DC) analysiert. Dabei handelt es sich um eine im Labor von Prof. Jochen Guck entwickelte markierungsfreie Methode

zur Analyse der Zellverformbarkeit, die physikalischen Eigenschaften von bis zu 1000 Zellen pro Sekunde analysiert und 36-tausendmal schneller ist als ältere Methoden. Ähnlich wie das Abtasten bei einer ärztlichen Untersuchung liefert die Verformbarkeit von Zellen wichtige Informationen. Um diese zu nutzen, werden einzelne Zellen mit hoher Geschwindigkeit durch einen mikroskopischen Kanal geschoben, wo sie sich unter dem Druck und der Belastung verformen. Anhand der Bilder, die dabei aufgenommen werden, können Wissenschaftler dann physikalische Eigenschaften wie Form, Größe und Verformbarkeit bestimmen.

Dritter Schritt: Bewertung durch Künstliche Intelligenz

Um eine Diagnose stellen zu können, müssen die Ergebnisse der physikalischen Analyse in einem letzten Schritt bewertet werden. Den Max-Planck-Wissenschaftlern ist es gelungen, ein KI-Modell zu entwickeln, das die komplexen Datensätze der RT-DC-Analyse auswertet und anschließend Aussagen darüber treffen kann, ob eine Probe Tumorgewebe enthält oder nicht. Außerdem konnte der Einsatz von Künstlicher Intelligenz die Bedeutung der Zellverformbarkeit als Biomarker bestätigen.

Das gesamte Verfahren nimmt von der Gewebeprobe bis zur Bewertung der Ergebnisse weniger als 30 Minuten in Anspruch und kann

ohne ausgebildeten Pathologen oder Physiker durchgeführt werden. Darüber hinaus kann die Methode auch eingesetzt werden, um Gewebeatzündungen in einem Modell für entzündliche Darmerkrankungen (IBD) nachzuweisen.

Das nächste Ziel der Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen ist es nun, herauszufinden, wie das Verfahren der automatisierten Zellanalyse am besten in Kliniken angewendet werden kann, um die klassische pathologische Analyse zu unterstützen und zu ergänzen.

Pathologie

Erstes 3-D-Modell von schwarzem Hautkrebs für die digitale Pathologie entwickelt

Wissenschaftlern aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist es gemeinsam mit Dermatopathologen gelungen das erste digitale 3-D-Modell von schwarzem Hautkrebs, dem Melanom, zu erstellen. Damit können Hautärzte durch den Tumor „scrollen“. Das könnte in Zukunft die Beurteilung verbessern und präzisere Prognosen ermöglichen.

Hautkrebsdiagnosen werden heute von Dermatopathologen an zweidimensionalen Gewebeschnitten unter dem Mikroskop erstellt. Mit dem Aufkommen der digitalen Pathologie und künstlichen Intelligenz werden die Gewebeschnitte zunehmend digitalisiert, was völlig

neue Möglichkeiten zur Integration ihrer Informationen eröffnet.

„Tumoren sind dreidimensional und so liegt es nahe, die 3-D-Struktur digital wiederherzustellen, um die Krebsdiagnostik zu verbessern“, sagt Titus Brinker, Dermatologe und Nachwuchsgruppenleiter am DKFZ. In Zusammenarbeit mit erfahrenen Dermatopathologen ist es ihm und seinem Team gelungen, das erste digitale 3-D-Modell von schwarzem Hautkrebs, dem Melanom, zu erstellen und dessen Implikationen für die digitale Pathologie gemeinsam mit Experten zu evaluieren.

Ein malignes Melanom der Haut wurde mit einem Mikrotom in drei Mikrometer dünne Schnitte aufgetrennt, die nachfolgend durch einen Objektträgerscanner digitalisiert wurden. Das Team um Brinker passte eine Open-Source-Software an, um aus diesen Schnitten ein 3-D-Modell zu rekonstruieren. Neun Pathologen aus vier verschiedenen Ländern, die mindestens zehn Jahre Erfahrung in der histologischen Diagnose von Melanomen hatten, testeten anschließend das Modell.

Die überwiegende Mehrheit der Experten bewertete das digitale 3-D-Modell positiv. Das Scrollen durch den Tumor ermöglicht die schnelle Befundung von vielen Gewebeschichten. Als Vorteil wurde die bessere Darstellung der Anatomie gewertet sowie die Möglichkeit,

gleichzeitig verschiedene Gewebesebenen zu bewerten. Als Einschränkung sahen die Experten den hohen Gewebeverbrauch und eine noch geringe Auflösung aufgrund fehlender Rechnerleistung.

Studienleiter Brinker ist optimistisch: „Wir gehen davon aus, dass die zunehmende Automatisierung in der Pathologie in Zukunft die Relevanz solcher digitaler 3-D-Modelle unterstützen wird.“

Diagnostik

KI-gestützte Krebsdiagnose für Kinder und Jugendliche

Seit dem Onlinegang im Jahr 2016 hat die KI „Heidelberg Brain Tumor Classifier“ molekulare Daten von mehr als 100.000 Hirntumoren analysiert. Eine aktuelle Studie belegt jetzt den Nutzen des am Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg, am Deutschen Krebsforschungszentrum und am Universitätsklinikum Heidelberg entwickelten Verfahrens für die Krebsdiagnose. Durch die KI-gestützte Analyse sogenannter Methylierungsmuster können Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen nicht nur präziser, sondern bei bestimmten Tumorgruppen auch zuverlässiger klassifiziert werden als mit dem Mikroskop. Davon können besonders Patienten mit seltenen Tumorarten und besonders aggressiven Hirntumoren davon profitieren.

Krebs bei Kindern und Jugendlichen ist anders als Krebs bei Erwachsenen, das zeigt sich auch in seiner Vielgestaltigkeit. Über 150 Unterarten gibt es bei Tumoren des Zentralen Nervensystems im Kindesalter – ein Vielfaches mehr als bei Erwachsenen. „Je nach Tumorklasse schlagen Strahlen- und Chemotherapie auch ganz unterschiedlich an. Die Tumoren so präzise wie möglich zu klassifizieren, ist für eine wirksame Behandlung daher ganz entscheidend“, betont der Leiter der Studie, David Jones, Abteilungsleiter am Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KiTZ) und am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ).

Lange war der Blick durch das Mikroskop ausschlaggebend für die Krebsdiagnose. Gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation WHO wurden die meisten Hirntumoren bis vor Kurzem hauptsächlich anhand ihrer Gewebeeigenschaften in Tumorgruppen eingeordnet. „Dieses Expertenwissen ist auch nach wie vor unverzichtbar für die Diagnosestellung. Es ist jedoch nicht möglich, alle Tumorarten allein anhand ihrer Gewebestruktur genauer zu klassifizieren. Zudem sind einige Tumorarten so selten, dass selbst erfahrene Pathologinnen und Pathologen sie so gut wie nie zu sehen bekommen“, sagt Jones.

Im Jahre 2018 hatte ein Forscherteam um Stefan Pfister, Direktor am KiTZ, Abteilungsleiter am DKFZ und Kinderonkologe am Universi-

tätsklinikum Heidelberg (UKHD), in enger Kooperation mit der Abteilung Neuropathologie am UKHD mit Andreas von Deimling und Felix Sahm erstmals eine neue KI-gestützte Methode im Fachmagazin Nature veröffentlicht und weltweit zugänglich gemacht. Der unter dem Namen „Heidelberg Brain Tumor Classifier“ bekannte Algorithmus wertet sogenannte DNA-Methylierungen im Erbgut des Tumors aus. Das komplexe Muster an Methylmarkierungen, mit denen unsere DNA versehen ist, bildet eine zweite Informationsebene – neben der Erbinformation, die in der Basenfolge der DNA festgelegt ist. Die Methylierungen markieren Gene und die Zelle kann dadurch deren Aktivität steuern. Eine Vielzahl an Studien hat bereits gezeigt, dass sich nicht nur Krebszellen und gesunde Zellen in ihrem Methylierungsmuster unterscheiden, sondern auch verschiedene Tumorarten.

Aufgabe der KI ist es, anhand der Methylierungsdaten für jede Tumorgruppe einen möglichst unverwechselbaren Fingerabdruck zu identifizieren, um damit die Diagnose zu verfeinern. Seit dem ersten Onlinegang hat der Brain Tumor Classifier mehr als 100.000 Tumorproben ausgewertet, die weltweit auf die Plattform www.molecularneuropathology.org zu Forschungszwecken hochgeladen wurden.

Die aktuell vorliegende Studie kommt jetzt zu dem Ergebnis, dass das Verfahren die Genauig-

keit der bislang etablierten Diagnoseverfahren entscheidend verbessert und somit eine noch stärker personalisierte Behandlung ermöglicht.

Es ist die erste Studie, welche die Zuverlässigkeit von Methylierungsprofilen für die Krebsdiagnose bei Kindern auch durch längere Beobachtungen der Krankheitsverläufe überprüfen konnte. Bei 1.200 neu diagnostizierten Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter verglich das Forscherteam die anhand bisheriger WHO-Kriterien gestellte Diagnose mit dem Ergebnis der KI. Bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten stimmte die Diagnose grundsätzlich mit der ursprünglichen WHO-Klassifikation überein, die KI-Analyse ermöglichte aber eine genauere Klassifizierung des Tumors in bestimmte Untergruppen. „Einige der identifizierten Methylierungsmuster sind so spezifisch, dass die KI damit sogar Aussagen zum geschätzten Alter und Geschlecht des Kindes sowie der Lage des Tumors treffen kann“, erläutert Dominik Sturm, Hauptautor der Studie und Kinderarzt am KiTZ und UKHD.

In Ergänzung zu den Methylierungsdaten analysierte das Forscherteam in enger Kooperation mit der Abteilung Humangenetik am UKHD auch die genetische Information bestimmter, mit Krebs assoziierter Gene zur Verfeinerung der Diagnose. Bei knapp 50 Prozent der Betroffenen stießen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf genetische Veränderun-

gen, die für die Diagnosestellung entscheidend sind oder sich therapeutisch nutzen lassen. In 10 Prozent der Fälle entdeckte das Forscherteam auch ein erbliches Krebsrisiko. „Erblich bedingte Ursachen für Krebs bei der Diagnosestellung zu erkennen, kann helfen, die Krebsbehandlung die richtige Therapieentscheidung zu treffen“, erläutert Sturm. „Betroffene Familien können sich zu ihrem genetischen Krebsrisiko beraten lassen und beispielsweise bestimmte Vorsorgeuntersuchungen für Geschwister und andere betroffene Familienmitglieder wahrnehmen.“

Abweichungen zu der nach WHO-Kriterien gestellten Diagnose gab es insbesondere bei jungen Patientinnen und Patienten mit hochgradigen Gliomen – besonders aggressiv wachsenden Hirntumoren. Bei etwa 15 Prozent dieser Erkrankten befand die KI, dass es sich nicht um Hochrisikotumoren, sondern um niedriggradigere Gliome mit einer deutlich günstigeren Prognose handelte. Tatsächlich bestätigte die Nachverfolgung über mehrere Jahre, dass diese Patientinnen und Patienten einen deutlich günstigeren Krankheitsverlauf und bessere Überlebenschancen hatten, als es bei einem hochgradigen Gliom der Fall gewesen wäre. „Gerade diese Patientengruppe könnte daher von dem neuen Verfahren besonders profitieren“, sagt David Jones.

Erst kürzlich wurde eine neue Ausgabe der WHO-Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems veröffentlicht, die gemeinsam von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern am KITZ, des UKHD und des DKFZ sowie zahlreichen weiteren internationalen Experten entwickelt wurde. Sie beruht erstmals auf einem modernen, vielschichtigen Ansatz, in dem jetzt auch Methylierungsmuster fest verankert sind. „Unsere Studie zeigt, dass die Kombination mit KI-gestützten Verfahren die Präzisionsdiagnostik für Kinder und Jugendliche mit Hirntumoren entscheidend verbessern kann“, sagt Stefan Pfister. „Auch in Ländern, in denen es oft zu wenige spezialisierte Pathologen zur Beurteilung von Tumorproben gibt, könnten diese Methoden helfen, präzisere Diagnoseansätze speziell für krebserkrankte Kinder standardmäßig einzusetzen. Wir beginnen gerade damit, dies mit Partnerinstitutionen in Afrika und Asien zu untersuchen.“

Leben mit Krebserkrankungen
Informationen

Leben mit Krebserkrankungen

**Informationen zu Krebserkrankungen finden.
Krebserkrankungen verstehen. Sicherheit im
Umgang mit Krebserkrankungen erwerben.**

Die Diagnose Krebs ist für viele Menschen ein Schock, der stark verunsichert.

 **NOVARTIS**

Die folgenden Webseiten sollen Ihnen helfen,

- bei Krebserkrankungen den Überblick zu behalten,
- Anzeichen und Symptome einer Krebserkrankung zu erkennen,
- die Prinzipien von Krebstherapien zu verstehen und
- sich über die Dinge, die Sie bei einer Krebserkrankung selbst tun können, zu informieren.



Brustkrebs

www.leben-mit-brustkrebs.de



Lymphome / Multiples Myelom

www.plan-c-verstehen.de



Chronische Myeloische Leukämie (CML)

www.leben-mit-cml.de



Myelodysplastische Syndrome (MDS)

www.ratgeber-mds.de



Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

www.leben-mit-gvhd.de



Myelofibrose (MF)

www.leben-mit-myelofibrose.de



Hautkrebs

www.leben-mit-hautkrebs.de



Polycythaemia Vera (PV)

www.leben-mit-pv.de



Immuntrombozytopenie (ITP)

www.leben-mit-itp.de



MPN Patient*innentage –

Ein Angebot für Patient*innen mit Myeloproliferativen Neoplasien (MPN)
www.mpn-patiententage.de



Lungenkrebs

www.lungenkrebs-verstehen.de



Novartis Klinische Forschung

www.klinischeforschung.novartis.de

Unsere Services für Sie – direkt, individuell und persönlich

- Individuelle Informationen zu Ihren medizinisch wissenschaftlichen Fragen zu Novartis Produkten
- Abklärung von Kombinationen und möglichen Wechselwirkungen von Novartis Produkten mit anderen Arzneimitteln
- Meldung von möglichen Nebenwirkungen/Reklamationen zu Novartis Produkten



Telefon: 0911-273 12 100 (Mo.–Fr. von 08:00 bis 18:00 Uhr), **Fax:** 0911-273 12 160,
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com, **Internet:** www.infoservice.novartis.de,
LiveChat: Chat: www.chat.novartis.de (Mo.–Fr. von 08:00 bis 17:00 Uhr)
Novartis Pharma GmbH · Roonstraße 25 · 90429 Nürnberg · www.novartis.de

DEGUM

KI kann die Ultraschalldiagnostik revolutionieren

In kaum einem anderen medizinischen Bereich spielt die Künstliche Intelligenz (KI) eine derart große Rolle wie in der bildgebenden Diagnostik. Als besonders vielversprechend gilt der Ultraschall, der durch KI leistungsstärker wird und dadurch weniger schonende Bildgebungsverfahren ergänzen oder sogar ablösen kann. Schon heute profitieren Patientinnen und Patienten von modernen Ultraschall-Geräten mit KI, beispielsweise in der Brustkrebsdiagnostik: Mittels KI-gestütztem Ultraschall können Karzinome bei Patientinnen mit einem sehr dichten Brustgewebe zuverlässiger als bisher gefunden werden. An dieser Stelle stößt auch die bewährte Mammografie an ihre Grenzen.

Durch die Entwicklung künstlicher neuronaler Netzwerke und dem Deep Learning, erhielt der Einsatz der KI im Ultraschall und in der Bildgebung in kürzester Zeit großen Auftrieb. „Die ersten Ergebnisse und Studien sind sehr ermutigend und versprechen ein überaus großes Potenzial in zahlreichen Fachgebieten. Daraus erwächst auf der anderen Seite aber auch eine große Verantwortung in der sachgemäßen Anwendung der KI“, erklärt Privatdozent Dr. med. André Farrokh vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und Kongresspräsident des 46. Dreiländertreffens 2023 der Deutschen Ge-

sellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM). Doch bislang werden nur rund drei Prozent aller in Krankenhäusern erhobenen Daten für KI-Anwendungen genutzt. „Die Aufarbeitung und Bereitstellung qualitativ hochwertiger Daten unter Beachtung des geltenden Datenschutzes ist ein enorm wichtiger Punkt. Je mehr Daten für das Training der KI vorhanden sind, desto aussagekräftiger und präziser wird diese dann auch sein.“, so Farrokh.

Im Bereich der Mammasonografie gibt es bereits Einsatzgebiete, in denen 3-D-Ultraschall-datensätze, die durch automatische Brustultraschall-Scanner erfasst werden, mittels KI analysiert werden. Sie erreichen in Studien eine ebenso hohe Genauigkeit in der Befundung von Brustultraschallbildern, wie Ultraschall-expertinnen und -experten mit mehreren Jahren Erfahrung. Interessant wird es auch, wenn der Ultraschall durch immer bessere Bildauflösungen und den zusätzlichen Einsatz der KI andere Bildgebungsverfahren zunehmend ergänzen oder gar ersetzen kann. Das wäre nicht nur kostengünstiger, sondern würde auch den Patientinnen und Patienten eine schonendere Diagnostik ermöglichen. Denn viele bildgebenden Methoden sind invasiv und mit einer Strahlenbelastung verbunden.

Konkret bereichert der KI-gestützte 3-D-Ultraschall schon heute die Brustkrebsdiagnostik. Zwar ist die Mammografie weiterhin die beste

Methode, um Brustkrebs frühzeitig zu identifizieren, doch auch diese Bildgebung stößt an ihre Grenzen. Denn: Etwa die Hälfte der Patientinnen haben eine sogenannte „dichte“ Brust. Hier sinkt die Sensitivität der Mammografie von fast 90 auf 50 Prozent und Tumore können leichter übersehen werden. „Diese Lücke könnte der KI-gestützte automatisierte Brustultraschall, eingesetzt im Rahmen eines Screening-Settings, schließen, denn der Ultraschall erkennt auch in dichtem Drüsengewebe zuverlässig Karzinome“, führt Farrokh aus. Eine Studie zeigt, dass so etwa drei zusätzliche Karzinome in 1.000 Untersuchungen gefunden werden könnten, die sonst übersehen worden wären. „Und die KI befindet sich erst in den Kinderschuhen. Wir dürfen gespannt sein, welche Einsatzgebiete sich für die KI in den nächsten Jahren ergeben werden“, betont Farrokh.

Auch in der medizinischen Ausbildung kann die KI personell und zeitlich unterstützen. Untersuchungen zeigen, dass die KI in der Auswertung von 3-D-Ultraschall Datensätzen eine höhere Genauigkeit besitzt als Ärztinnen und Ärzte am Anfang ihrer Ausbildung. Somit könnte die KI hier einerseits als Sicherheitsnetz für Medizinerinnen und Mediziner mit wenig Ultraschall-Erfahrung fungieren und andererseits im Training von jungen Ärztinnen und Ärzten ein Feedback geben.

Forschung

Mit Künstlicher Intelligenz die Behandlung von Prostatakrebs verbessern

Das Forschungsprojekt „PROSurvival“ startete im November 2022 mit dem Ziel, klinische Routinedaten datenschutzkonform für die Forschung bereitzustellen, um damit verbesserte Therapieentscheidungen für Prostatakrebspatienten zu ermöglichen.

In Westeuropa und Nordamerika ist das Prostatakarzinom (PCa) die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Männern und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Das Prostatakarzinom ist eine sehr heterogene Erkrankung. Die meisten Behandlungsalgorithmen basieren daher auf einer klinischen Risikostratifizierung, d. h. einer Abschätzung des Risikos, dass die Erkrankung zu Komplikationen oder zum Tod führen kann. Im Fall des Prostatakarzinoms geschieht dies auf Grundlage des Tumorstadiums, des PSA-Werts (Prostata-spezifisches Antigen) zum Zeitpunkt der Diagnose und der Gleason-Graduierungs-Gruppe (GG). Obwohl sich diese klinische Risikostratifizierung in der Praxis bewährt hat, weist das GG-Einteilungssystem Unschärfen auf, wodurch oftmals Patienten übertherapiert, z. B. unnötigerweise operiert werden.

Mit dem im November 2022 gestarteten Forschungsprojekt „PROSurvival“ sollen klinische Routinedaten datenschutzkonform für die Forschung bereitgestellt werden, um damit verbesserte Therapieentscheidungen für Prostatakrebspatienten zu ermöglichen.

Im Rahmen des Projekts überprüfen die Forscher, ob mithilfe von Künstlicher Intelligenz (KI) aus den histo-pathologischen Bildern der Gewebeproben Muster bestimmt werden können, mit deren Hilfe das biochemische Wiederauftreten des Krebses, beziehungsweise das Überleben des Patienten, verbessert vorhergesagt werden kann. Gelingt dies, wird es möglich, diejenigen Patienten zu identifizieren, die zukünftig sicher auf eine aktive Therapie und damit auf eine Operation verzichten können.

Auch in technischer Sicht betritt das Projekt Neuland: Für das Training der Künstlichen Intelligenz soll ein Ansatz für hybrides föderiertes maschinelles Lernen mit einer prädiktiven Mustererkennung kombiniert werden, um effizientes „Deep-Learning-Training“ an mehreren Standorten zu ermöglichen. Föderiertes Lernen ist ein dezentralisiertes Verfahren im Bereich des maschinellen Lernens, um Modelle mit mehreren Datenlieferanten zu trainieren. Anstatt die Daten auf einem zentralen Server zu sammeln, bleiben die Daten am Ort der Entstehung, da nur die Algorithmen und die Vorhersagemodelle zwischen den Servern aus-

getauscht werden. Die Fähigkeit, Modelle in großem Umfang in mehreren medizinischen Standorten zu trainieren, ohne Daten zusammenzuführen, ist von zentraler Bedeutung, um das Problem des Patientenschutzes und der Datensicherheit zu lösen. Bei dem hybriden Ansatz des PROSurvival-Projekts werden die sehr umfangreichen, aber leicht anonymisierbaren pathologischen Bilddaten an zentraler Stelle zu klinisch prädiktiven Musterinformationen verdichtet, während die nur schwierig anonymisierbaren klinischen Daten in den beteiligten Kliniken verbleiben. Dieser Ansatz wird eine datenschutzkonforme Nutzung von Daten aus der medizinischen Routineversorgung für die Forschung erschließen, die sonst nicht genutzt werden könnten.

Das langfristige Projektziel ist, einen standortübergreifenden, digitalen Datensatz von Prostatakarzinom-Daten – samt datenschutzkonformer, dezentraler Rechenumgebung zum Training von Modellen des maschinellen Lernens – für die Forschung bereitzustellen, um die gemeinschaftliche Entwicklung von KI für die Präzisionsmedizin zu unterstützen.



bundesweite
Anmeldung
möglich

Mehr Informationen:

www.skg-ev.de/telmacare

Kamera Mikrofon Ansicht auflegen

Europa fördert Gesundheit
EFRE
Europäische Regionalentwicklungsfonds

Meine Mitbewohner →

Rede mit Familie und neuen Freunden.

Leben mit Krebs →

Wissenswertes und praktische Tipps und
Therapiemöglichkeiten.

Mein Hilfenetzwerk →

Ansprechpartner in deiner Nähe.

DÜRFEN WIR IHR LEBEN EINFACHER MACHEN?

Wir bieten kontaktfreudigen Entdecker/-innen als Teilnehmer und „Mitbewohner“ unserer neuen **virtuellen Wohngemeinschaft** für Krebsbetroffene und Angehörige:

- Gemeinschaft, Spaß und Lebensfreude
- Austausch mit anderen Teilnehmern (z. B. Videotelefonie)
- Wissen, praktische Tipps und Hilfen beim Leben mit Krebs
- persönliche Betreuung durch Sozialarbeiter / Psychologen
- virtuelle Sprechstunden und Kurse mit Ärzten / Therapeuten u. v. m.

Erhalten Sie zahlreiche Informations-, Mitmach-, Service- und Unterstützungsangebote. Wir stehen Ihnen für alle Fragen rund um das Projekt und Ihre mögliche Teilnahme zur Verfügung.

Mit der neuen Plattform wollen wir unsere Unterstützung und Begleitung von Krebspatienten und Angehörigen erweitern und zur Verbesserung der ambulanten Versorgung in der Häuslichkeit beitragen.

03 75 - 211 867 74

info@skg-ev.de

Forschung

Künstliche Intelligenz soll Tumormikroimmunologie helfen

Der Erfolg einer Krebstherapie hängt nicht nur von der Art des Tumors ab, sondern ebenso vom umgebenden Gewebe. Tumore beeinflussen es zu ihrem Vorteil, fördern das Wachstum von Blutgefäßen oder täuschen einwandernde Immunzellen. Methoden zu entwickeln, mit denen die Beschaffenheit des so entstehenden Tumormikromilieus vorausgesagt werden kann, ist das Ziel von Forschenden der Exzellenzcluster ImmunoSensation2 und Hausdorff Center for Mathematics (HCM) um Prof. Kevin Thurley an der Universität Bonn. Im Rahmen des Projektes „InterpretTME“.

Die Krebstherapie wurde in der vergangenen Dekade durch die neuen Methoden der Immuntherapie revolutioniert. Dabei wird ein Tumor nicht direkt angegriffen, sondern die vorhandenen Zellen des Immunsystems genutzt. Diese sind eigentlich in der Lage, entartete Tumorzellen zu erkennen und zu beseitigen. Viele Tumore haben jedoch die Fähigkeit, eine effektive Immunantwort zu verhindern oder stark einzuschränken. Die Immuntherapie hat zum Ziel, das fehlgeleitete Immunsystem wieder in die Lage zu versetzen, die Tumorzellen zu erkennen und zu vernichten.

Die Rolle des Tumormikromilieus

Eine Immuntherapie gegen Krebs ist nicht bei allen Patientinnen und Patienten erfolgversprechend. Es hat sich gezeigt, dass Resistenzen gegen Krebsimmuntherapien häufig mit der Zusammensetzung des Tumormikromilieus (TME) in Verbindung stehen. In der Onkologie werden die Eigenschaften des TME bereits heute als Biomarker genutzt, um Prognosen zur Entwicklung einer Krebserkrankung treffen zu können. Dazu verwendet man bildgebende Verfahren, die die Art und Lage der einzelnen Zellen innerhalb des TME abbilden. Es entstehen Muster gigantischer Zellverbände, die in ihrer Gesamtheit und Struktur Einfluss auf den Erfolg oder Misserfolg einer Krebsimmuntherapie nehmen. Wie genau das funktioniert, bleibt jedoch schwer zu fassen.

„Neue hochauflösende Bildgebungstechniken haben gezeigt, dass Krankheitsmechanismen tatsächlich mit Details der räumlichen Anordnung von bestimmten Zelltypen im Gewebe zusammenhängen“, sagt Prof. Kevin Thurley vom Institut für Experimentelle Onkologie, der die Arbeitsgruppe „Systems Biology of Inflammation“ der interdisziplinären Forschungseinheit „Mathematics and Life Sciences“ der Exzellenzcluster ImmunoSensation2 und Hausdorff Center for Mathematics (HCM) leitet. „Mit einer Kombination aus Methoden der mathematischen Modellierung und der Künstlichen In-

telligenz werden wir diese Phänomene genau untersuchen, in direkter Zusammenarbeit mit experimenteller und klinischer Forschung am UKB.“

Künstliche Intelligenz zur Analyse von Geweben

Die auf Künstlicher Intelligenz (KI) basierenden Methoden zur Bildanalyse sind heute bereits weit fortgeschritten. Anders sieht es bei der Simulation komplexer Systeme aus – angesichts vieler miteinander interagierender Zellen innerhalb eines Gewebes. Wegen der großen Anzahl beteiligter Zelltypen, der dort ablaufenden unterschiedlichen zellulären Prozesse und der komplexen Gewebsarchitektur ist eine solche Simulation äußerst rechenintensiv. Sie kann jedoch helfen, das TME eines Tumors zu simulieren und so Rückschlüsse auf die Tumorentwicklung zu ziehen.

Erkenntnisse zur Immuntherapie durch maschinelles Lernen

Das übergeordnete Ziel von „InterpretTME“ ist die Entwicklung interpretierbarer Methoden des maschinellen Lernens (ML) für die Untersuchung komplexer Zellsysteme. Diese sollen genutzt werden, um Erkenntnisse zur Beschaffenheit von TMEs zu gewinnen. „Maschinelle Lernverfahren werden in der Klinik bereits an vielen Stellen verwendet, um Bilddaten zu ver-

arbeiten“, erklärt Prof. Jan Hasenauer, vom Life & Medical Sciences-Institut (LIMES) der Universität Bonn. „Wir werden einen Schritt weiter gehen und untersuchen, wieweit auch Informationen über Mechanismen erlangt werden können.“ Zum einen soll erforscht werden, welche Rolle einzelne im TME vorhandenen Immunzelltypen für die Entwicklung unterschiedlicher Tumortypen spielen. Darüber hinaus wollen die Forschenden ermitteln, welchen Effekt Chemotherapeutika und biologische Medikamente auf das TME unterschiedlicher Tumorarten haben.

Chirurgie

KI und moderne Bildgebung erleichtern Schlüsselloch-Chirurgie

Wie lassen sich Kamerabilder bei einer minimal-invasiven Operation nutzen, um zu beurteilen, ob das operierte Organ ausreichend durchblutet ist oder nicht? Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern vom Deutschen Krebsforschungszentrum und vom Städtischen Klinikum Karlsruhe ist es nun gelungen, bei Nierenoperationen die Durchblutung des Organs automatisiert und ohne Kontrastmittel allein über die optischen Eigenschaften des Gewebes zu erfassen. Sie kombinierten dazu eine spezielle Bildgebungstechnik mit Methoden der Künstlichen Intelligenz. Das neue Verfahren kam jetzt erstmals bei Patienten mit Nierentumoren zum Einsatz.

Minimalinvasive Operationstechniken, auch als „Schlüsselloch-OP“ bekannt, ersetzen zunehmend klassische offene Operationen – auch in der Krebsmedizin. So können beispielsweise bestimmte Tumoren der inneren Organe im Zuge einer Bauchspiegelung entfernt werden. Dabei kommt ein als Laparoskop bezeichnetes Instrument zum Einsatz, das über einen kleinen Hautschnitt in den Bauchraum eingeführt wird und dem Arzt dann einen Blick auf die betroffenen Organe erlaubt.

Die mit dem Laparoskop verbundene Videokamera liefert dabei ein Bildsignal, das sich aus den drei Farbkanälen Rot, Grün und Blau (RGB) zusammensetzt. Dieser Farbraum wird beispielsweise auch bei Fernsehern oder Smartphones genutzt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass das Gewebe über optische Eigenschaften verfügt, die sich allein mit diesen Bildinformationen nicht darstellen lassen. Lena Maier-Hein (DKFZ) und ihr Team haben deshalb im Rahmen des vom Europäischen Forschungsrat ERC geförderten Projektes „NEURAL spicing“ gemeinsam mit Forscherinnen und Forschern vom Städtischen Klinikum Karlsruhe den Einsatz multispektraler Bildgebungssysteme untersucht. Die dabei verwendeten Kamerasysteme erfassen nicht nur die genannten drei, sondern insgesamt 16 Wellenlängenbereiche des optischen Spektrums. Dadurch lassen sich bestimmte funktionelle Eigenschaften des Gewebes sichtbar machen, die für herkömmli-

che Kamerasysteme unsichtbar sind, etwa die Durchblutung eines Organs.

Das ist zum Beispiel bei Patienten mit Nierenkrebs relevant, bei denen der Tumor operativ entfernt werden soll. Bei diesem Eingriff muss zunächst der Blutfluss in die betroffenen Areale durch Abklemmen der Arterien unterbrochen werden. Durch das RGB-Videobild eines herkömmlichen Laparoscops lässt sich die Durchblutung des Gewebes allerdings kaum beurteilen. Erst durch den Einsatz eines fluoreszierenden Kontrastmittels, das dem Patienten gespritzt wird und sich anschließend in den durchbluteten Geweben anreichert, kann der Arzt erkennen, ob die richtigen Segmente des Organs von der Blutzufuhr getrennt wurden. War dies nicht erfolgreich, muss das Kontrastmittel zunächst für etwa 30 Minuten ausgewaschen werden, um den Vorgang anschließend wiederholen zu können.

„Wir konnten zeigen, dass sich die Durchblutung der Niere mit einer Kombination aus multispektraler Bildgebung und Künstlicher Intelligenz auch ohne Kontrastmittel und in Echtzeit darstellen lässt“, sagt Lena Meier-Hein. Die neue Technologie kam nun im Rahmen einer Studie erfolgreich bei zehn Patienten zum Einsatz, bei denen Teile der Niere entfernt werden mussten. „Da sich bei unserem Ansatz die Durchblutung des Gewebes live beobachten lässt, kann das Abklemmen der Blutgefäße bei

Bedarf sofort korrigiert werden. Das reduziert die Dauer des Eingriffs und macht ihn dadurch sicherer für die Patientinnen und Patienten“, ergänzt Leonardo Ayala, einer der Erstautoren der Studie. Auch das Risiko einer allergischen Reaktion auf das Kontrastmittel entfällt durch die neue Technologie.

Eine entscheidende Rolle spielen bei diesem Ansatz die Erfassung und Verarbeitung der Bilddaten. Denn der Einsatz multispektraler Bildgebungssysteme in der minimalinvasiven Chirurgie scheiterte bislang unter anderem an der Zeit, die die Systeme für diese beiden Schritte benötigen. Sind jeweils mehrere Sekunden nötig, um ein neues Bild zu berechnen, ist die Information während des Eingriffs praktisch nicht nutzbar. Durch den Einsatz einer neuen multispektralen Kameratechnologie konnten die Forscher dieses Problem nun lösen. Ihr neu entwickeltes System liefert 25 Bilder pro Sekunde und somit ein flüssiges Videobild.

Zudem gelang es dem Team, die Durchblutung erstmals mit Methoden der Künstlichen Intelligenz (KI) zu erfassen, die nicht auf große Mengen von Trainingsdaten angewiesen sind. Die KI lernt stattdessen bei jedem Patienten neu, durchblutetes von nicht-durchblutetem Gewebe zu unterscheiden. „Das ist nötig, weil das Gewebe nicht bei jedem Patienten gleich ist, sodass auch die optischen Eigenschaften sehr unterschiedlich sein können“, erklärt Leonardo

Ayala. Zu Beginn einer Operation wird deshalb mithilfe des Laparoscops bei jedem Patienten eine kurze Videosequenz von der Niere aufgenommen. „Der Algorithmus berechnet dann auf der Grundlage der individuellen Bilddaten des Patienten, wie sich der Durchblutungsstatus auf die optischen Eigenschaften des Gewebes auswirkt, damit während der Operation der Grad der Durchblutung eines Areals angezeigt werden kann“, so Tim Adler, ebenfalls Erstautor der Studie.

Vergleichbare Verfahren könnten zukünftig auch bei anderen chirurgischen Fragestellungen zum Einsatz kommen. Dogu Teber (Städtisches Klinikum Karlsruhe), klinischer Leiter der Studie, sieht großes Potenzial für diesen neuen technologischen Ansatz: „Die spektrale Bildgebung in Kombination mit neuen KI-basierten Analysetools könnte sich zu einem wichtigen Instrument für die schnelle, zuverlässige und sichere funktionelle Bildgebung in der minimalinvasiven Chirurgie entwickeln.“

Akzeptanz

Hinterfrage Helfer: Menschen begegnen KI mit Skepsis, schätzen jedoch deren Ratschläge

Generative Künstliche Intelligenz (KI) erzeugt Daten, die der menschlichen Denkweise ähneln. Fungiert eine generative Künstliche Intelligenz wie ChatGPT als „Berater“ zur Be-

wältigung persönlicher oder gesellschaftlicher Herausforderungen, so wird sie von Menschen für weniger kompetent als menschliche Experten gehalten. Die erteilten Tipps wurden jedoch angenommen, und positive Erfahrungen mit KI führten zu mehr Bereitschaft, sich von der KI beraten zu lassen. Dies sind die spannenden Ergebnisse einer Studie eines interdisziplinären Forschungsteams der Universität Wien und der Emlyon Business School in Frankreich, das analysierte, wie Personen KI im Vergleich zu menschlichen Beratern beurteilen. Die Arbeit ist nun im Fachmagazin *Communications Psychology* erschienen.

Generative KI wie ChatGPT hält immer mehr Einzug in unseren Alltag. Sie kann dank leistungsstarker Algorithmen und einer umfangreichen „Wissensbasis“ komplizierte Themen verständlich erklären und auch Ratschläge für die Bewältigung von Herausforderungen erteilen. Damit KI in ihrer Beraterfunktion tatsächlich angenommen wird, müssen die potenziellen Nutzerinnen und Nutzer allerdings nicht nur den erteilten Tipps, sondern auch der KI als Ratgeber positiv gegenüberstehen.

Wie wir Menschen funktionieren

Ein Team von Wissenschaftlern rund um Robert Böhm von der Fakultät für Psychologie der Universität Wien führte mit über 3.300 Versuchspersonen eine Serie von Experimenten

durch, um zu klären, wie Menschen „KI-Beratung“ im Vergleich zu menschlichen Experten bewerten. Dabei wurden den Teilnehmenden Lösungsvorschläge für persönliche und soziale Herausforderungen angeboten, die entweder von ChatGPT oder von menschlichen Experten kamen – wobei nur eine Hälfte der Versuchspersonen über die Identität hinter der Beratung (KI oder Mensch) Bescheid wusste. Anschließend beurteilten die Versuchsteilnehmer die Kompetenz der Beratung und die Qualität der Tipps.

Studien-Erstautor Robert Böhm zum spannenden Ergebnis dieses Experiments: „Wir konnten einen klaren Nachweis für eine subjektive Abneigung gegenüber KI-Beratung feststellen, die nicht der objektiven Bewertung der erteilten Empfehlungen entsprach.“ Die Versuchspersonen werteten die Kompetenz der KI-Beratung nämlich ab, wenn sie wussten, dass der Tipp von der KI kam, während die Bewertung der Qualität der erteilten Tipps, die Bereitschaft diesen zu folgen oder sie mit anderen zu teilen, von diesem Wissen nicht beeinflusst war.

Wie wir Menschen wählen

Um festzustellen, wie die nun gemachten Erfahrungen sich auf die Auswahl einer Beratung – lieber von menschlichen Experten oder aber von einer KI – auswirken, führten Böhm und sein Team weitere Untersuchungen durch. Die

Ergebnisse zeigten, dass bei jenen, die bereits positive Erfahrungen mit KI gemacht hatten und dieses auch wussten, die Entscheidung für eine Beratung durch KI mit 32% deutlich größer ausfiel als bei jener Gruppe, die zuvor nicht wusste, ob ein Ratschlag KI-generiert war (23%).

„Unsere Ergebnisse legen nahe, dass eine mögliche Skepsis gegenüber KI als Beratung für Alltagsprobleme abnehmen könnte, je mehr Erfahrung Menschen mit solchen Anwendungen machen“, interpretiert Versuchsleiter Böhm die Ergebnisse. Die Ratschläge von ChatGPT werden als sehr verständlich, aber dennoch präzise formuliert, wahrgenommen. Laut den Autoren bietet dies eine echte Chance, dass KI in unseren Alltag integriert wird. „Probieren Sie es doch selbst einmal aus,“ so Robert Böhm.

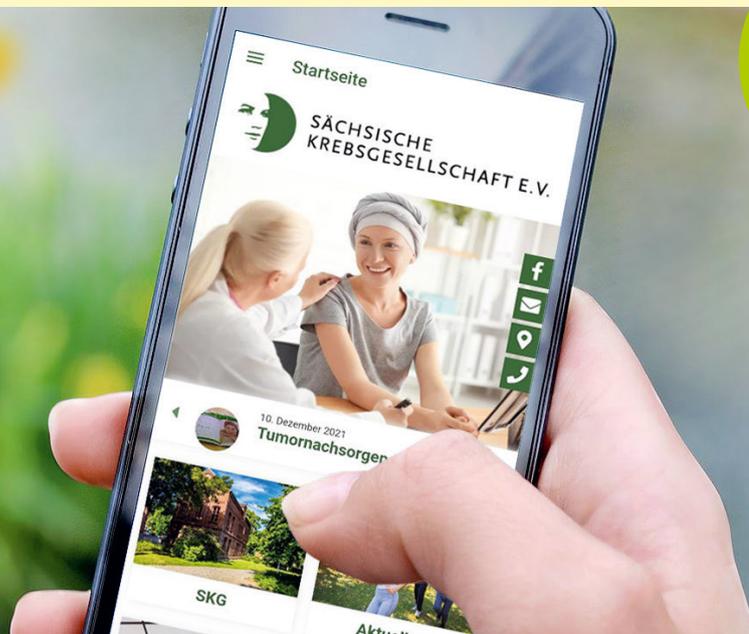
DIE KREBSINFO-APP 2022

der Sächsischen Krebsgesellschaft für
Android- und iOS-Geräte

Die Angebote der Sächsischen Krebsgesellschaft kompakt in einer App

- Ansprechpartner und Hilfsangebote finden
 - Videos zu Selbsthilfethemen und Interviews
 - soziale und psychologische Beratung über Videotelefonie möglich
 - Informationen zu aktuellen Innovationen und Innovationsreporte
 - Kontakt zur Sächsischen Krebsgesellschaft aufnehmen
-
- **NEU: Mitteilungsblätter für Betroffene zum Download, Push-Nachrichten bei aktuellen Meldungen, Termine**

Neue
Version
seit Juni
2022



Quellen

Aufholbedarf in Prävention und Früherkennung

<https://idw-online.de/de/news808657>

Kenntnis der Krebsrisikofaktoren fördert gesunden Lebensstil

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-40-Kenntnis-der-Krebsrisikofaktoren-foerdert-gesunden-Lebensstil.php>

Übergewicht als Risikofaktor für Darmkrebs bislang unterschätzt

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-48-Uebergewicht-als-Risikofaktor-fuer-Darmkrebs-bislang-unterschaetzt.php>

Verringerte Krebssterblichkeit bei täglicher Vitamin D-Einnahme

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-27-Verringerte-Krebssterblichkeit-bei-taeglicher-Vitamin-D-Einnahme.php>

Verbessertes Brustkrebs-Überleben schon bei moderatem Training

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-09-Verbessertes-Brustkrebs-Ueberleben-schon-bei-moderatem-Training.php>

Hautkrebs: Warum der regelmäßige Check so wichtig ist

<https://idw-online.de/de/news817617>

Screening-Darmspiegelung: Wann ist eine Wiederholung sinnvoll?

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-03-Screening-Darmspiegelung-Wann-ist-eine-Wiederholung-sinnvoll.php>

Prostatakrebs-Screening: Tastuntersuchung nicht geeignet

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-50-Prostatakrebs-Screening-Tastuntersuchung-nicht-geeignet.php>

Pankreaskrebs: Forschung zu Früherkennung per Bluttest

<https://nachrichten.idw-online.de/2023/11/15/weltpankreaskrebstag-forschung-zu-frueherkennung-per-bluttest>

Methylierungsanalyse verbessert Lungenkrebs-Risikovorhersage

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-35-Methylierungsanalyse-verbessert-Lungenkrebs-Risikovorhersage.php>

Nanopartikel für optimierte Krebstherapie

<https://nachrichten.idw-online.de/2023/11/15/nanopartikel-fuer-optimierte-krebstherapie>

Epigenetisch wirkende Medikamente könnten Krebs-Immuntherapie unterstützen

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-54c3-Epigenetisch-wirkende-Medikamenten-koennten-Krebs-Immuntherapie-unterstuetzen.php>

Darmmikrobiom spielt Schlüsselrolle beim Ansprechen auf Immuntherapie mit CAR-T-Zellen

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-13-Darmmikrobiom-spielt-Schluesselrolle-beim-Ansprechen-auf-Krebs-Immuntherapie-mit-CAR-T-Zellen.php>

Innovative Zellmodelle können Krebsimmuntherapie sicherer machen

<https://nachrichten.idw-online.de/2023/11/15/innovative-zellmodelle-koennen-krebsimmuntherapie-sicherer-machen>

Transgene T-Zellen gegen bösartige Hirntumoren

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-49-Transgene-T-Zellen-gegen-boesartige-Hirntumoren.php>

Marker für Therapieansprechen bei der akuten myeloischen Leukämie gefunden

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-15-Marker-fuer-Therapieansprechen-bei-der-akuten-myeloischen-Leukaemie-gefunden.php>

Quellen

Mechanismen hinter aggressiven Krebs-Metastasen entschlüsselt

<https://idw-online.de/de/news815567>

Laser erkennt Krebsgewebe

<https://idw-online.de/de/news816021>

Neue Achillesferse von Leukämiezellen entdeckt

<https://idw-online.de/de/news824302>

Neuer Wirkstoff lässt das Immunsystem auf Metastasen los

<https://idw-online.de/de/news820223>

Nach Immuntherapie bei Krebs: Troponin zeigt kritische Herzschiädigung an

<https://idw-online.de/de/news817621>

Treffen Menschen die besseren Entscheidungen?

<https://idw-online.de/de/news824337>

Automatisierte Zellanalyse für die Krebsdiagnostik

<https://idw-online.de/de/news819660>

Erstes 3D-Modell von schwarzem Hautkrebs für die digitale Pathologie entwickelt

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-43c2-Erstes-3D-Modell-von-schwarzem-Hautkrebs-fuer-die-digitale-Pathologie-entwickelt.php>

KI-gestützte Krebsdiagnose für Kinder und Jugendliche

<https://idw-online.de/de/news810995>

KI kann die Ultraschaldiagnostik revolutionieren

<https://www.degum.de/presse/pressemitteilungen/im-detail/news/wie-ki-die-ultraschaldiagnostik-revolutionieren-kann.html>

Mit Künstlicher Intelligenz die Behandlung von Prostatakrebs verbessern

<https://idw-online.de/de/news807009>

Künstliche Intelligenz soll Tumorimmunologie helfen

<https://nachrichten.idw-online.de/2023/03/01/kuenstliche-intelligenz-soll-tumorimmunologie-helfen>

KI und moderne Bildgebung erleichtern Schlüsselloch-Chirurgie

<https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-12-KI-und-moderne-Bildgebung-erleichtern-Schlüsselloch-Chirurgie.php>

Hinterfragte Helfer: Menschen begegnen KI mit Skepsis, schätzen jedoch deren Ratschläge

<https://nachrichten.idw-online.de/2023/11/15/hinterfragte-helfer-menschen-begegnen-ki-mit-skepsis-schaetzen-jedoch-deren-ratschlaege>

Fußnoten

¹ Krystal Hu, Krystal Hu: ChatGPT sets record for fastest-growing user base - analyst note. In: Reuters. 2. Februar 2023 (reuters.com [abgerufen am 21. November 2023]) / ChatGPT. In: Wikipedia. (https://de.wikipedia.org/wiki/ChatGPT#cite_note-Schnabel-8 [abgerufen am 21. November 2023]) / Deutsche Krebsgesellschaft: Deutscher Krebskongress 2024 in Berlin - Onkologische Fachwelt diskutiert unter dem Motto „Fortschritt gemeinsam gestalten“. Pressemitteilung vom 07. November 2023.

Bildnachweis

Bild S. 1 © sdecoret / depositphotos.com

Bild S. 7 © bychykhin / depositphotos.com

Bild S. 39 © MattLphotography / depositphotos.com

Bild S. 43 © belchonock / depositphotos.com

Bild S. 48 © SergeyNivens / depositphotos.com

Stand: 13.12.2023

Wir danken folgenden Firmen für die freundliche Unterstützung im Rahmen der Erstellung des Innovationsreportes

INTUITIVE[™]

Intuitive Surgical Deutschland GmbH
Am Flughafen 6
79108 Freiburg im Breisgau
www.intuitive.com

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
www.novartis.de

**Unterstützen Sie die Arbeit der SKG
und werden Sie Mitglied.**

**Weitere Informationen:
www.skg-ev.de/unterstuetzen**



Herausgeber

Sächsische Krebsgesellschaft e. V.
Schlobigplatz 23
08056 Zwickau

Telefon 0375-28 14 03

Fax 0375-28 14 04

E-Mail info@skg-ev.de

URL www.skg-ev.de

Spendenkonto

IBAN DE87 8704 0000 0255 0671 01

BIC COBADEFFXXX

Spenden sind steuerbegünstigt.