



This image is a vibrant blue-toned digital collage centered around themes of science, technology, and medicine. The background shows a blurred, close-up view of a microscope's objective lens and stage. Overlaid on this are numerous semi-transparent icons and graphics. In the center, a large white-outlined circle acts as a focal point, containing a bright, multi-colored light burst. To the left, there's a DNA double helix, a flask with a flame, and a stylized factory emitting smoke. On the right, a heart with an ECG line, a clipboard with checkmarks, and a human silhouette are visible. Various chemical structures, including aromatic rings and functional groups like hydroxyl (-OH) and carbonyl (=O), are scattered throughout. Data visualization elements such as bar charts, pie charts, and multiple small circular gauges or progress indicators are also present. At the bottom, another ECG line runs horizontally across the frame. The overall composition suggests a holistic approach to biomedical research, integrating traditional science with modern data analysis and technological innovation.

AUSGABE 2024

Inhalt

Die Zukunft der Krebsmedizin gestalten: Innovationsreport 2024 der
Sächsischen Krebsgesellschaft 4

Prävention und Diagnostik6

Kein höheres Risiko für Nierensteine oder Arterienverkalkung bei
Vitamin-D-Einnahme 6

Bewegung senkt das Krebsrisiko 9

Intervallfasten schützt vor Leberentzündung und Leberkrebs 10

Ursache von Rhabdomyosarkomen entdeckt..... 13

Neuer Bluttest für Therapie bei schwarzem Hautkrebs – Liquid Biopsy könnte
radiologische Diagnostik ergänzen..... 15

KI soll dazu beitragen, unnötige Biopsien zu vermeiden 18

Kopf-Hals-Tumoren: Neues bildgebendes Analyseverfahren revolutioniert
Diagnostik 20

Screening per Darmspiegelung: Unterschätzte Effekte durch verzögerte
Krebsregistrierung 22

Industriereport: Roboter-assistierte Entfernung: von der Innovation zum Standard .. 25

Neues Molekül für Bildgebung könnte Diagnose von Krebs- und
Nierenerkrankungen verbessern 30

Brustkrebs-Charakterisierung mit KI 31

Therapie.....33

Neues Medizinforschungsgesetz erleichtert krebserkrankten Kindern Zugang zu
neuen Therapieverfahren 33

Smartwatch als früher Wegweiser in der Krebstherapie 35

Täglich individuelle Tumorbestrahlung 39

Wann ist die beste Tageszeit für eine Krebsbehandlung? 42

Blutkrebs: Bessere Versorgung nach innovativer Zelltherapie 43

Miniaturobster im Konvoi für die endoskopische Chirurgie 48

Kochsalz aktiviert Anti-Tumorzellen 52

LMO4 steigert die Fähigkeiten von T-Zellen zur Krebsbekämpfung 54

Zielgerichtete Therapie bei Krebs unbekannten Ursprungs.....	56
Überraschender Fund bei Glioblastomen: Inseln potenter Abwehrzellen im lokalen Knochenmark.....	59
Leben mit Krebs	61
CAR-T: Infektionen sind häufigste schwere Komplikation	61
Hohes Risiko für Herz- und Hörprobleme nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter	62
Auch bei fortgeschrittenem Brustkrebs verbessert körperliches Training die Lebensqualität.....	64
Pilotstudie zur Interaktion mit sozialem Roboter Pepper	65
Quellen.....	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

Die Zukunft der Krebsmedizin gestalten: Innovationsreport 2024 der Sächsischen Krebsgesellschaft

Die Diagnose Krebs konfrontiert uns mit existenziellen Fragen und löst vielfältige Emotionen aus – Angst, Unsicherheit, aber auch Hoffnung. Hoffnung auf Heilung, auf ein Leben mit und nach der Erkrankung. Diese Hoffnung wird durch die kontinuierlichen Fortschritte in der onkologischen Forschung genährt, die stetig neue Wege in der Krebsbekämpfung eröffnen.

Der Innovationsreport 2024 der Sächsischen Krebsgesellschaft möchte Sie an diesen Fortschritten teilhaben lassen. Er bietet Ihnen einen Einblick in die aktuellen Entwicklungen der Krebsmedizin und zeigt auf, wie innovative diagnostische und therapeutische Verfahren die Gesundheitsversorgung in Sachsen und darüber hinaus beeinflussen.

Von der Präzision zur Personalisierung

Die moderne Krebsmedizin strebt nach maximaler Präzision und Individualisierung. Neue diagnostische Verfahren ermöglichen es, Tumore genauer zu charakterisieren und individuell auf den Patienten zugeschnittene Therapien zu entwickeln.

- Künstliche Intelligenz (KI) als Wegbereiter: KI-gestützte Systeme analysieren bildgebende Verfahren wie Röntgenbilder oder CT-Scans mit höchster Genauigkeit und unterstützen Ärzte bei der Früherkennung und Diagnose von Krebs. Darüber hinaus können KI-Algorithmen riesige Datenmengen auswerten, um individuelle Risikofaktoren zu identifizieren und personalisierte Präventionsstrategien zu entwickeln.
- Die Macht der Gene: Die Analyse des genetischen Codes von Tumoren ermöglicht es, zielgerichtete Therapien einzusetzen, die spezifisch auf die molekularen Veränderungen des Krebses abgestimmt sind. Diese personalisierte Medizin erhöht die Wirksamkeit der Behandlung und minimiert Nebenwirkungen.
- Flüssigbiopsie – Diagnose aus dem Blut: Mit Hilfe der Flüssigbiopsie können Tumorzellen oder Tumor-DNA im Blut nachgewiesen werden. Dieses minimalinvasive Verfahren erlaubt eine frühzeitige Diagnose, die Überwachung des Therapieverlaufs und die frühzeitige Erkennung von Rezidiven.

Innovative Therapieansätze geben Hoffnung

Neben den Fortschritten in der Diagnostik werden kontinuierlich auch neue Therapieansätze entwickelt, die das Potenzial haben, die Krebsbehandlung zu revolutionieren.

- Immuntherapie – die körpereigene Abwehr stärken: Die Immuntherapie aktiviert das körpereigene Immunsystem, um Krebszellen zu bekämpfen. Diese vielversprechende Therapieform hat bereits bei verschiedenen Krebsarten zu erfolgreichen Ergebnissen geführt.
- Zielgerichtete Therapien – präzise Angriffe auf Krebszellen: Zielgerichtete Therapien greifen spezifische Moleküle oder Signalwege in Krebszellen an und hemmen so das Tumorwachstum. Diese Therapien sind oft mit weniger Nebenwirkungen verbunden, als herkömmliche Chemotherapien.
- Minimalinvasive Verfahren – schonender und effektiver: Minimalinvasive Operationsmethoden wie die roboterassistierte Chirurgie ermöglichen präzisere Eingriffe mit geringeren Belastungen für den Patienten.

Gemeinsam die Zukunft gestalten

Die Sächsische Krebsgesellschaft setzt sich dafür ein, dass die neuesten Erkenntnisse der Krebsforschung schnellstmöglich den Patienten zugutekommen. Wir fördern den Wissenstransfer zwischen Forschung und Praxis und unterstützen die Entwicklung innovativer Versorgungsmodelle.

Darüber hinaus möchten wir mit dem Innovationsreport 2024 auch weiter die Hoffnung, stärken, dass trotz einer Krebsdiagnose heute bereits in vielen Fällen – dank moderner Therapieansätze und neuer Medikamente – eine erfolgreiche Behandlung möglich ist und sich ständig verbessert. Dabei liegt auch in diesem Jahr der Schwerpunkt – neben dem Industriereport unseres Partners – auf von uns redaktionell aufbereiteten Informationen über neue Ansätze und Forschungsergebnisse in der Prävention, Diagnostik, der Therapie sowie dem Leben mit einer Krebserkrankung. So informiert Sie der Innovationsreport über die neuesten Entwicklungen in der Krebsmedizin und zeigt auf, wie Innovationen die Behandlung und die Lebensqualität von Krebspatienten verbessern können.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.

Ihre Sächsische Krebsgesellschaft

PRÄVENTION UND DIAGNOSTIK

Ernährung

Kein höheres Risiko für Nierensteine oder Arterienverkalkung bei Vitamin D-Einnahme

Eine Vitamin D-Einnahme könnte die Krebssterblichkeit in der Bevölkerung um zwölf Prozent reduzieren – vorausgesetzt, das Vitamin wird täglich eingenommen. Dies hatte kürzlich eine am DKFZ durchgeführte Zusammenfassung aller aussagekräftigen klinischen Studien zu dieser Frage ergeben.

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*.

Nach derzeitiger Studienlage schützt eine Vitamin D-Einnahme nicht davor, an Krebs zu erkranken, könnte aber die Wahrscheinlichkeit senken, an einer Krebserkrankung zu versterben. Die Voraussetzung dafür ist, dass das Vitamin täglich in niedriger Dosierung eingenommen wird.

Kritiker einer Vitamin D-Supplementierung betonen potenzielle Risiken einer Überdosierung mit dem Vitamin, besonders bei unkontrol-

lierter Einnahme ohne ärztliche Verordnung. Im Mittelpunkt ihrer Befürchtungen steht die bekannteste Funktion des Vitamins, die Steigerung der Aufnahme von Kalzium aus dem Darm. Stark erhöhte Kalzium-Spiegel („Hyperkalzämie“) könnten Nierensteine sowie auch Atherosklerose, umgangssprachlich auch als Arterienverkalkung bezeichnet, zur Folge haben.

Die DKFZ-Wissenschaftler Sha Sha, Ben Schöttker und Hermann Brenner untersuchten nun erstmals systematisch die Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen Vitamin D-Serumspiegeln und gesundheitlich relevanten Aspekten des Kalziumstoffwechsels. Die Forschenden konnten dazu auf die UK Biobank zugreifen, die Gesundheitsdaten von etwa einer halben Million Briten im Alter von 40 bis 69 Jahren enthält. Etwa 4 von 100 Biobank-Teilnehmer berichteten, dass sie regelmäßig Vitamin D-Präparate einnehmen und ca. 20 von 100 gaben an, täglich Multivitaminpräparate einzunehmen, die niedrig dosiertes Vitamin D enthalten.

Ein hoher Vitamin-D-Serumstatus** an sich war nicht mit erhöhten Blut-Kalziumwerten verbunden. Doch bei Einnahme von Vitamin-D- oder Multivitaminpräparaten beobachteten die Forschenden eine signifikant gesteigerte Wahrscheinlichkeit für eine Hyperkalzämie (46 bzw. 11 Prozent). Aber: die Personen mit erhöhten Kalziumspiegeln erkrankten nicht häu-

figer an Atherosklerose oder an Nierensteinen.

Um herauszufinden, ob die Hyperkalzämie durch eine Überdosierung von Vitamin D verursacht worden sein könnte, verglichen die Forschenden die Verteilung der Vitamin D-Spiegel unter den Nutzern von Vitamin D-Präparaten mit und ohne Vorliegen einer Hyperkalzämie. Dabei kam kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den Blutkalziumspiegeln zutage. Das bedeutet, dass die Hyperkalzämie wahrscheinlich nicht durch die Einnahme der Vitaminpräparate ausgelöst wurde, sondern andere Ursachen, evtl. erbliche Faktoren, eine Rolle spielen.

„Studienergebnisse zeigen, dass die Einnahme von Vitamin-D-Präparaten in der britischen Bevölkerung als sicher angesehen werden kann. Diese Ergebnisse sind auf Deutschland übertragbar. Das ist für uns nicht überraschend, zu einer Überdosierung von Vitamin D kommt es erst bei Einnahme von extrem hohen Dosen über eine längere Zeit. Die übliche Vitamin D-Dosierung liegt in der EU zwischen 400 und 4.000 internationalen Einheiten (I.E.) pro Tag. Unerwünschte Wirkungen einer Überdosierung wurden dagegen in klinischen Studien erst ab einer Tagesdosis von 10.000 I.E. beobachtet“, sagt Sha Sha.

„Dies ist die weltweit bislang größte Studie, in der Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen

Vitamin D-Konzentrationen im Blut, Vitamin D Supplementierung und Sicherheitsaspekten des Kalziumstoffwechsels untersucht wurden. Erfreulicherweise konnten wir dabei keinen Zusammenhang mit Erkrankungen feststellen, die auf eine erhöhte Kalziumkonzentration im Blut zurückzuführen sind“, fasst Ben Schöttker zusammen. „Diese Ergebnisse sind für die Abwägung von Nutzen und Risiken einer Vitamin D-Supplementierung hoch relevant, denn eine dem Bedarf angepasste Vitamin D Supplementierung in maßvoller Dosierung könnte einen wichtigen und sehr kostengünstigen Beitrag zur Prävention von Krebstodesfällen und verschiedenen Erkrankungen leisten“, ergänzt Hermann Brenner.

*Als Schwellenwert für einen Mangel des 25-Hydroxyvitamin D im Blut gilt 30 nmol/L (= 12 ng/ml). Zählt man Personen mit einer weniger gravierenden Vitamin D-Unterversorgung (25-Hydroxyvitamin D-Spiegel im Blut < 50 nmol/L (= 20 ng/ml)) hinzu, weisen etwas mehr als die Hälfte der Deutschen zumindest eine Unterversorgung auf.

**Als hoher Vitamin D-Spiegel gilt eine Serumkonzentration des 25-Hydroxyvitamin D von ≥ 100 nmol/L



Aktiv sein

Bewegung senkt das Krebsrisiko

Wer sich täglich bewegt, kann das individuelle Krebsrisiko senken. Insbesondere das Risiko für einige häufige Krebsarten wie Brustkrebs (nach den Wechseljahren) und Darmkrebs kann durch körperliche Aktivität um 20 bis 30 Prozent reduziert werden. Auch für weitere Tumorarten, darunter Krebs der Blase und der Nieren, des Magens und der Speiseröhre, gibt es Hinweise, dass Bewegung das Erkrankungsrisiko verringern kann.

Bundesministerin für Bildung und Forschung Bettina Stark-Watzinger: „Wandern, Spaziergehen, Schwimmen – so einfach können wir etwas Gutes für unsere Gesundheit tun. Denn regelmäßige Bewegung kann das Risiko, an Krebs zu erkranken, signifikant verringern. Als Bundesministerium für Bildung und Forschung setzen wir deshalb mit der Nationalen Dekade gegen Krebs sowohl auf die Stärkung der Krebsforschung als auch auf die Stärkung der Krebsprävention. Jeder sollte wissen, dass man mit wortwörtlich wenigen Schritten einen Unterschied machen kann.“

Bundesgesundheitsminister Prof. Dr. Karl Lauterbach: „Bewegungsmangel ist nicht nur ein individuelles Problem, sondern ein wachsender Risikofaktor für unsere gesamte Gesellschaft. Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabe-

tes sind nur einige der Herausforderungen, die uns vor Augen führen, wie wichtig regelmäßige Bewegung ist. Sportliche Aktivität kann das Risiko, an Krebs zu erkranken, im Durchschnitt um 20 bis 30 Prozent senken – ein überzeugender Grund, Bewegung fest in unseren Alltag zu integrieren. Der Bewegungsgipfel und die Ergebnisse des „Runden Tisches Bewegung und Gesundheit“ waren bereits vielversprechende Schritte in die richtige Richtung. Doch es ist entscheidend, dass wir als Politik und Gesellschaft weiter an einem Strang ziehen, um präventive Maßnahmen zu fördern.“

Prof. Dr. Dr. h. c. Michael Baumann, Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums: „Regelmäßige Bewegung muss kein Leistungssport sein. Auch Alltagsbewegungen wie Spaziergehen oder Treppensteigen statt Aufzug fahren wirken sich positiv auf die körperliche Gesundheit aus. Studien deuten darauf hin, dass bereits sehr kurze Einheiten einen positiven Effekt auf die Gesundheit haben. Daher ist jede kurze Aktivität besser als keine Bewegung. Wichtig ist, dass regelmäßige Bewegung zu einer Gewohnheit wird.“

Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt 150 bis 300 Minuten moderate oder 75 bis 150 Minuten intensive Bewegung pro Woche. Diese Dauer erreichen jedoch nur ein Drittel der Frauen und etwa die Hälfte der Männer. Deutsches Krebsforschungszentrum, Deutsche

Krebshilfe und Deutsche Krebsgesellschaft fordern daher niedrigschwellige Bewegungsangebote, die es allen Menschen leichter machen, sich ausreichend zu bewegen. Beispielsweise sollen Städte und Kommunen den öffentlichen Raum bewegungsförderlich gestalten, etwa mit einem sicheren Fahrradwegenetz und beleuchteten Laufstrecken.

Besonders wichtig ist, Menschen schon im Kindesalter für körperliche Aktivität zu begeistern. „Die Freude an Bewegung ist uns eigentlich in die Wiege gelegt. Doch viele Kinder verlieren aus verschiedenen Gründen den Spaß an körperlicher Aktivität und wachsen zu Bewegungsmuffeln heran“, sagt Gerd Nettekoven, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Krebshilfe. „Wir fordern daher an allen Schulen eine tägliche, unbenotete Schulsportstunde, damit Kinder mit Freude in Bewegung bleiben.“

Auch für Krebspatienten ist es von Vorteil, regelmäßige Bewegung in den Alltag zu integrieren oder gezielt Sport zu treiben. „Auch wer an Krebs erkrankt ist, profitiert von sportlicher Betätigung. Eine Bewegungstherapie kann Betroffenen während und nach der Krebsbehandlung dabei helfen, die Erkrankung besser zu bewältigen sowie Therapienebenwirkungen wie etwa Fatigue – eine chronische Erschöpfung – abzumildern“, so Prof. Dr. Michael Ghadimi, Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft. Experten empfehlen Krebsbetroffenen

nach einer Eingewöhnungsphase, pro Woche 150 Minuten mäßig oder 75 Minuten körperlich-anstrengend aktiv zu sein.

Ernährung

Intervallfasten schützt vor Leberentzündung und Leberkrebs

Eine Fettlebererkrankung zieht oft eine chronische Leberentzündung nach sich und kann sogar zu Leberkrebs führen. Intervallfasten nach dem 5:2-Schema kann diese Entwicklung aufhalten, zeigen nun Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der Universität Tübingen an Mäusen. Bei bereits bestehender Leberentzündung reduziert das Fastenregime die Entstehung von Leberkrebs. Die Forschenden identifizierten in Leberzellen zwei verantwortliche Proteine, die gemeinsam für den schützenden Fasteneffekt verantwortlich sind. Ein bereits als Medikament zugelassener Wirkstoff kann diesen Effekt teilweise nachahmen.

Die häufigste chronische Lebererkrankung ist die nichtalkoholische Fettleber. Sie kann schwerwiegende Folgen nach sich ziehen: Unbehandelt kann sie zu Leberentzündung (metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis, MASH), Leberzirrhose und sogar zu Leberkrebs führen. Die Fettlebererkrankung gilt großenteils als direkte Folge von krankhaftem Übergewicht, der Adipositas. Nicht nur

Menschen in Europa und den USA haben in den letzten Jahrzehnten enorm an Gewicht zugelegt, sondern auch in Schwellenländern wie Indien und China breitet sich die Adipositas immer mehr aus. Die Konsequenz sind stark steigende Fallzahlen von Leberversagen und Leberkrebs in den betroffenen Ländern.

„Der Teufelskreis aus ungesunder Ernährung, Adipositas, Leberentzündung und Leberkrebs ist für die Betroffenen mit großen Einschränkungen und Leiden verbunden und stellt außerdem eine erhebliche Belastung für die Gesundheitssysteme dar“, sagt Mathias Heikenwälder, DKFZ und Universität Tübingen. „Wir haben daher untersucht, ob einfache Ernährungsumstellungen diese unheilvolle Entwicklung gezielt unterbrechen können.“

Intervallfasten hatte sich bereits in einigen Studien als wirksames Mittel zur Gewichtsreduktion und zur Linderung bestimmter Stoffwechselstörungen erwiesen. Das Team um Heikenwälder prüfte jetzt an Mäusen, ob dieser Ansatz auch die Leber vor Verfettung und chronischer Entzündung schützen kann.

Resistenz gegen Leberentzündung ist unabhängig von der Kalorienaufnahme

Die Tiere erhielten Futter, dessen zucker- und fettreiche Zusammensetzung der westlichen Ernährungsweise entspricht. Eine Gruppe der

Mäuse hatte ständigen Zugang zum Futter. Diese Tiere legten wie erwartet an Gewicht und Körperfett zu und entwickelten eine chronische Leberentzündung.

Die Mäuse der anderen Gruppe bekamen an zwei Tagen pro Woche nichts zu fressen (5:2 Intervallfasten, kurz 5:2 IF), konnten sich an den anderen Tagen aber nach Belieben bedienen. Diese Tiere nahmen trotz der hochkalorischen Diät nicht zu, zeigten weniger Anzeichen für Lebererkrankung und hatten niedrigere Spiegel an Biomarkern, die Leberschäden anzeigen. Kurz: Sie waren resistent gegen die Entwicklung einer MASH.

Interessanterweise war die Resistenz gegenüber der Entwicklung einer Fettleber unabhängig von der Gesamtkalorienaufnahme, denn nach Ende der Fastenperioden holten die Tiere die entgangenen Rationen sogleich nach.

Beim Experimentieren mit verschiedenen Varianten des Intervallfastens stellte sich heraus, dass mehrere Parameter über den Schutz vor Leberentzündung entscheiden: Die Anzahl und die Dauer der Fastenzyklen spielen eine Rolle, ebenso der Beginn der Fastenphase. Ein 5:2-Diätschema wirkt besser als 6:1; 24-stündige Fastenphasen besser als 12-stündige. Eine besonders ungesunde Ernährungsweise erfordert häufigere Diätzyklen.

Das Team um Heikenwälder wollte nun den molekularen Hintergründen der Reaktion auf das Fasten auf die Spur kommen. Dazu verglichen die Forschenden Proteinzusammensetzung, Stoffwechselwege und Genaktivitäten in der Leber von fastenden und nicht fastenden Mäusen. Dabei kristallisierten sich zwei Hauptverantwortliche für die schützende Fasten-Reaktion heraus: Der Transkriptionsfaktor PPAR α sowie das Enzym PCK1. Die beiden molekularen Player arbeiten in Kooperation, um den Abbau von Fettsäuren sowie die Glukoneogenese zu steigern und den Aufbau von Fetten zu hemmen.

„Die Fasten-Zyklen führen zu tiefgreifenden Stoffwechselveränderungen, die zusammen als vorteilhafte Entgiftungsmechanismen wirken und dazu beitragen, die MASH zu bekämpfen“, fasst Heikenwälder die molekularen Details zusammen.

Dass diese Zusammenhänge kein reines Mäuse-Phänomen darstellen, zeigte sich bei der Untersuchung von Gewebeproben von MASH-Patienten: Auch hier fanden die Forscher das gleiche molekulare Muster mit reduziertem PPAR α und PCK1.

Sind PPAR α und PCK1 tatsächlich ursächlich verantwortlich für die vorteilhaften Fasten-Effekte? Wurden in den Leberzellen der Mäuse beide Proteine zugleich genetisch ausgeschal-

tet, so konnte das Intervallfasten weder chronische Entzündung noch Fibrose verhindern.

Der Wirkstoff Pemafibrat imitiert in der Zelle die Effekte von PPAR α . Kann die Substanz auch den schützenden Fasteneffekt imitieren? Auch diese Frage untersuchten die Forscher an Mäusen. Unter Pemafibrat zeigten sich einige der günstigen Stoffwechselveränderungen, wie sie auch beim 5:2-Fasten beobachtet wurden. Jedoch konnte er die schützenden Effekte des Fastens nur teilweise imitieren. „Das ist wenig überraschend, da wir mit Pemafibrat ja nur einen der beiden entscheidenden Player beeinflussen können. Ein Wirkstoff, der die Effekte der PCK1 imitiert, steht leider noch nicht zur Verfügung“, erklärt Mathias Heikenwälder.

Intervallfasten als Leber-Therapie

Hatten sich die Forscher um Heikenwälder zunächst auf die Effekte des Intervallfastens auf die Prävention der MASH konzentriert, so untersuchten sie im Anschluss, ob sich auch eine bereits bestehende chronische Leberentzündung durch die 5:2-Diät lindern lässt.

Dazu untersuchte das Team Mäuse, die nach monatelanger Fütterung mit zucker- und fettreicher Nahrung eine MASH entwickelt hatten. Nach weiteren vier Monaten 5:2-Intervallfasten (bei gleichbleibender Ernährungsform) wurden diese Tiere mit der nicht fastenden

Kontrollgruppe verglichen. Die fastenden Mäuse hatten bessere Blutwerte, weniger Leberverfettung und Leberentzündung und vor allem: Sie erkrankten seltener an Leberkrebs und wenn doch, so hatten sie weniger Krebsherde in der Leber.

„Das zeigt uns, dass 5:2-Intervallfasten ein hohes Potenzial hat – sowohl in der Prävention von MASH und Leberkrebs, als auch in der Therapie einer bereits etablierten chronischen Leberentzündung“, resümiert Studienleiter Heikenwälder. „Die vielversprechenden Ergebnisse rechtfertigen Studien an Patienten, um herauszufinden, ob das Intervallfasten ähnlich gut vor chronischer Leberentzündung schützt wie im Mausmodell.“

Das 5:2-Fastenschema ist beliebt. Es gilt als vergleichsweise gut in den Alltag integrierbar, da die Fastentage nach dem persönlichen Bedarf ausgerichtet werden können und keine bestimmten Lebensmittel verboten sind. „Trotzdem wird es immer Menschen geben, die eine strenge Diät nicht dauerhaft durchhalten“, so Heikenwälder. „Daher wollen wir in Zukunft weiterverfolgen, mit welchen Wirkstoff-Kombinationen wir die schützenden Effekte des Fastens vollständig nachahmen können.“

Genetik

Ursache von Rhabdomyosarkomen entdeckt

Bisher erste Studie zur Untersuchung des Krebsrisikos bei Mosaik-RASopathien aufgrund von krankheitsauslösenden Varianten in den Genen HRAS oder KRAS zeigt, wie wichtig eine engmaschige Krebsfrüherkennung ist.

Erbliche Veränderungen in Genen sind oftmals die Ursache seltener Erkrankungen. So verursachen zum Beispiel krankheitsauslösende Genvarianten (PVs) im HRAS-Gen das Costello-Syndrom und PVs im KRAS-Gen das Noonan-Syndrom sowie das kardio-fazio-kutane Syndrom. Entstehen derartige PVs erst während der Embryonalentwicklung im Mutterleib, kommt es bei den Betroffenen zu einer Mosaikerkrankung, bei der sowohl veränderte als auch gesunde Zellen vorhanden sind. Forschende der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) sowie des National Cancer Institute (NCI) in den USA haben in diesem Kontext erstmalig das Krebsrisiko innerhalb einer speziellen Gruppe von jungen Patientinnen und Patienten analysiert. Die Ergebnisse machen deutlich, wie wichtig eine engmaschige Krebsüberwachung ist, denn Krebs wurde bereits im Alter von nur 20 Jahren bei 20 Prozent der Betroffenen diagnostiziert. Betrachtet man ausschließlich das sogenannte Rhabdomyosarkom, war das Risiko einer Erkrankung im Ver-

gleich zur Gesamtbevölkerung sogar um das Achthundertfache erhöht.

Spezielle Hochrisikogruppe

„Wir konnten insgesamt 69 Fälle in die Untersuchung einbeziehen. Hierbei haben wir zwölf Krebserkrankungen vorwiegend bei Kleinkindern beobachtet“, erklärt Professor Dr. Christian Kratz, Direktor der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der MHH und Initiator der Studie. Das Team um Professor Kratz hat ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Mehrlinien Mosaik-RASopathien in die Studie einbezogen. Unter RASopathien versteht man eine Gruppe von Entwicklungsstörungen, die auf eine Fehlregulation in Genen des RAS-MAPK-Signalwegs beruhen. Analysiert wurden PVs im HRAS-Gen oder KRAS-Gen.

„Eine Besonderheit bei Mosaik RASopathien liegt darin, dass es sich um Erkrankungen handelt, die erst während der Embryonalentwicklung im Embryo entstehen. PVs können jederzeit während einer Schwangerschaft auftreten. Man spricht dann von einem Mosaik, da nicht alle Zellen die Veränderung tragen“, erklärt Gina Ney, Forscherin am NCI in den USA. Bei früh während der Embryonalentwicklung aufgetretenen PVs sind verschiedene Gewebe von der Mosaik-RASopathie betroffen. Sie werden in der Studie Mehrlinien Mosaik-RASopathien genannt.

Genetische Veränderungen als treibende Kraft für Krebs

Das Spektrum der PVs, die typischerweise bei Mosaik-RASopathien gefunden werden, überschneidet sich mit dem Spektrum der Genmutationen, die bei Krebserkrankungen auftreten. Rhabdomyosarkome wurden bei sieben Patientinnen und Patienten diagnostiziert. Die Betroffenen waren zwischen ein und 48 Monate alt, bei einem Fall wurde ein zweites Rhabdomyosarkom im Alter von zwölf Jahren festgestellt. „Bemerkenswert ist, dass alle sieben Rhabdomyosarkome in der urogenitalen Region auftraten. Das ist eine wichtige Erkenntnis, die besonders für die klinische Betreuung der Betroffenen relevant ist“, sagt Jonas Windrich, Medizinstudent an der MHH, der als Ko-Erstautor an der Studie beteiligt war. Weiterhin wurden drei Fälle von Hautkrebs, ein Wilms tumor sowie ein Fall mit Blasenkrebs beobachtet.

Engmaschige Krebsüberwachung erforderlich

Das höchste Krebsrisiko wurde in den ersten Lebensjahren beobachtet. „Insbesondere bei Kleinkindern besteht die Notwendigkeit einer rigorosen Rhabdomyosarkom-Früherkennung. Bei Erwachsenen mit dieser Hochrisikokrankheit ist eine regelmäßige Hautkrebsfrüherkennung erforderlich“, betont Stewart, Forscher am NCI in den USA.

Hautkrebs

Neuer Bluttest für Therapie bei schwarzem Hautkrebs – Liquid Biopsy könnte radiologische Diagnostik ergänzen

Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren hat die Überlebensrate von Personen mit schwarzem Hautkrebs (Melanom) im fortgeschrittenen Stadium deutlich verbessert. Ob Patientinnen und Patienten auf die Therapie ansprechen, kann allerdings erst etwa drei Monate nach Therapiebeginn durch radiologische Bildgebung überprüft werden. Ein recht neuer Bluttest – die Liquid Biopsy – kann schon deutlich früher Hinweise darauf liefern, ob der Tumor zurückgeht. In einer Studie konnten Forschende aus Tübingen zeigen, dass die Liquid Biopsy eine aufwendige radiologische Diagnostik bei Hautkrebs ergänzen kann.

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) sind Antikörper, die das körpereigene Immunsystem im Kampf gegen den Krebs stärken. Seit der Zulassung der ICI für die Behandlung von fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs hat sich die Zehn-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen und Patienten mehr als verdoppelt. Nicht nur inoperable Metastasen können mit ICI behandelt werden. Seit wenigen Jahren werden ICI auch nach der operativen Entfernung von Hochrisikomelanomen oder Metastasen angewendet. Das Risiko für ein Wiederauftreten der

Erkrankung (Rezidiv) kann so minimiert werden.

ICI können als Nebenwirkung allerdings ernsthafte gesundheitliche Probleme verursachen. Denn die natürliche Bremse des Immunsystems wird gelöst, Immunzellen können dann auch das körpereigene Gewebe oder gesunde Organe angreifen. Da zudem nur etwa jeder zweite Patient und jede zweite Patientin auf die Therapie anspricht, ist es wichtig, möglichst früh zu erkennen, bei wem die Therapie wirkt und bei wem nicht. Um festzustellen, ob und wie sich der Krebs entwickelt, wird eine Staging-Diagnostik mittels Ganzkörper-Computertomografie (CT) oder PET-CT durchgeführt. Im Gegensatz zum herkömmlichen Ganzkörper-CT können beim PET-CT zusätzliche Informationen über die Stoffwechselaktivität des Tumorgewebes erfasst werden. ICI brauchen Zeit, um ihre volle Wirkung entfalten zu können. Ob das Tumorgewebe auf die Therapie anspricht, wissen Ärztinnen und Ärzte daher erst etwa drei Monate nach Therapiebeginn.

Liquid Biopsy zeigt Menge an Tumor-DNA im Blut

Parallel zur Staging-Diagnostik haben Forschende aus Tübingen deshalb in einer Studie ein Monitoring mit einem neuen Verfahren, der sogenannten Liquid Biopsy, durchgeführt – ein Bluttest, mit dessen Hilfe im Körper zirku-

lierende Tumor-DNA erfasst und ausgewertet werden kann. Routinemäßig wird die Liquid Biopsy bereits bei Brust- und Lungenkrebs durchgeführt. Beim schwarzen Hautkrebs wird die Liquid Biopsy derzeit nur in Einzelfällen angewendet und wird in der Routineversorgung nicht von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Doch die Liquid Biopsy wird immer relevanter. „Im Gegensatz zum PET-CT ist sie deutlich kostengünstiger und kann mehrfach in kurzer Zeit wiederholt werden, zum Beispiel monatlich. Bereits wenige Wochen nach Therapiebeginn mit ICI zeigt der Test, ob die Menge an Tumor-DNA im Blut zurückgeht oder zunimmt“, erklärt Prof. Dr. Andrea Forschner, Leiterin der Melanomambulanz an der Universitäts-Hautklinik Tübingen. Gemeinsam mit Dr. Christopher Schroeder vom Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik hat Forschner in einer Studie untersucht, ob die Liquid Biopsy anzeigt, dass Patientinnen und Patienten auf die ICI ansprechen. „Wir wollten wissen, wie zuverlässig die Liquid Biopsie anzeigt, dass die Therapie wirkt – beziehungsweise Rezidive entdeckt werden können“, erklärt Forschner. Neue bioinformatische Analysemethoden, entwickelt in der Gruppe von Prof. Dr. Stephan Ossowski vom Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, machen dabei die Identifikation geringster Mengen an Tumor-DNA im Blutplasma möglich.

Bluttest könnte PET-CT bei Melanomen ergänzen

Die Hälfte der fortgeschritten metastasierten Melanompatientinnen und -patienten mit inoperablen Metastasen lebt nach der Diagnose durch die ICI-Therapie noch länger als zehn Jahre. Mittlerweile gibt es einige Patientinnen und Patienten, bei denen sogar alle Metastasen verschwinden. „Die Strahlenbelastung durch radiologische Diagnostik sollte deshalb so gering wie möglich gehalten werden, um das Risiko für langfristige Folgeschäden zu minimieren“, betont die Melanomforscherin Forschner. Die Ergebnisse der Studie wurden nun in der Fachzeitschrift Nature Communications veröffentlicht.

In der Studie verwendete das Studienteam ein neues Verfahren der Liquid Biopsy, das an 87 Melanompatientinnen und -patienten alle paar Wochen durchgeführt wurde. Hierbei wurde nicht nur eine einzelne genetische Veränderung des Tumors im Bluttest untersucht, sondern bis zu 30 unterschiedliche. „Mit der neuen Methode war es möglich, auch sehr geringe Mengen von Tumor-DNA im Blut zu erfassen, was insbesondere bei der regelmäßigen Kontrolle möglicher Rezidive wichtig ist“, erklärt Schroeder. Die Ergebnisse der Liquid Biopsies wurden mit denen des PET-CTs verglichen.



Liquid Biopsy soll von Krankenkassen finanziert werden

„Wir konnten zeigen, dass sich durch eine regelmäßige Liquid Biopsy früher als im PET-CT sagen lässt, ob ein Patient oder eine Patientin auf die ICI anspricht oder nicht“, erklärt Forscher. Insbesondere Patientinnen und Patienten, die nicht auf die ICI-Therapie ansprechen, aber Nebenwirkungen entwickeln, könnten so früher auf andere Therapien umgestellt werden. Alle tumorfreien Patientinnen und Patienten, bei denen die Entwicklung eines Rezidivs überwacht wurde, blieben im Studienzeitraum sowohl in der Liquid Biopsy als auch im PET-CT negativ, was auf eine hohe Zuverlässigkeit der Liquid Biopsy hinweist. Diesen Patientinnen und Patienten könnte durch den Bluttest zukünftig eine eng getaktete radiologische Diagnostik erspart werden, bei auffälligen Liquid Biopsies könnte frühzeitig eine radiologische Diagnostik angeboten werden.

Derzeit arbeitet das Studienteam daran, das Monitoring mittels Liquid Biopsy in weiteren Studien zu prüfen, um es zukünftig bei allen Melanompatientinnen und -patienten anwenden zu können. Zudem müsste das Monitoring von den Krankenkassen erstattet werden. Aktuell ist die Finanzierung, abgesehen von Einzelfällen, nur über Forschungsgelder möglich. Die Studie wurde durch Fördergelder der Stiftung Immunonkologie refinanziert.

Prostatakrebs

KI soll dazu beitragen, unnötige Biopsien zu vermeiden

Für welche Männer ist bei einem erhöhten PSA-Wert eine Biopsie erforderlich, um einen Verdacht auf Prostatakrebs zu bestätigen oder auszuräumen? Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der Urologischen Universitätsklinik Heidelberg zeigen in einer retrospektiven Studie: Durch die Kombination von Risikomarkern, systematischer Befundung der MRT-Aufnahmen und künstlicher Intelligenz (KI) kann das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms präziser als bisher vorhergesagt werden. Bei Männern mit einem geringen Risiko ist dann möglicherweise keine Gewebeentnahme erforderlich.

Ergibt ein PSA-Test einen erhöhten Wert, so kann dies ein Hinweis auf ein Prostatakarzinom sein. Um diesen Verdacht abzuklären, ordnen Ärzte heute als weiterführende Diagnostik zunächst eine Magnetresonanz (MR)-Bildgebung an. Die dabei eingesetzte „multiparametrische MRT“ kombiniert verschiedene Aufnahmeverfahren und liefert dadurch sehr detaillierte Bilder.

Endgültige Gewissheit liefert aber erst eine Gewebeentnahme aus der Prostata. „Die Biopsie ist jedoch invasiv und kann in seltenen Fällen

zu Infekten oder Blutungen führen, die teilweise sogar eine Krankenhausaufnahme erfordern“, sagt David Bonekamp, Radiologe am DKFZ. Daher suchen Ärzte dringend nach Möglichkeiten, die Risikovorhersage zu verbessern. „Unser Ziel ist, diejenigen Männer herauszufiltern, die nur ein minimales Krebsrisiko haben. Ihnen könnte man die Gewebeentnahme ersparen oder diese um einige Zeit aufschieben. Männer dagegen, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit Prostatakrebs vorliegt, profitieren dagegen von der Biopsie, da der Krebs früh erkannt werden kann“, so Bonekamp.

Heute nutzen die Forscher zur Abschätzung des Krebsrisikos einen Kalkulator, der neben verschiedenen Parametern wie PSA-Wert, Alter und Prostatavolumen auch die MRT-Befunde berücksichtigt. Dazu verwenden Mediziner ein als PI-RADS bezeichnetes System zur systematisierten Befundung der MRT-Aufnahmen, das am Ende einen Wahrscheinlichkeitswert für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms angibt.

Könnte eine auf Deep Learning basierende KI diese Vorhersage weiter verbessern oder möglicherweise sogar die PI-RADS-Befundung ersetzen? Um das zu prüfen, startete das Team um Bonekamp eine retrospektive Untersuchung, in die sie die Daten von 1627 Männern einbezogen, die zwischen 2014 und 2021 in Heidelberg eine multiparametrische MRT-Bild-

gebung der Prostata erhalten und sich anschließend einer Biopsie unterzogen hatten.

Ein am DKFZ entwickelter Algorithmus zur Auswertung von Bilddaten wurde mit den MRT-Aufnahmen von über 1000 dieser Männer trainiert. An den übrigen etwa 500 Datensätzen erprobten die Forscher, ob eine Kombination ihres Risikokalkulators mit der KI die Vorhersagegenauigkeit für Prostatakrebs verbessern kann.

Wurde der PI-RADS Wert im Risikokalkulator durch das KI-Verfahren ersetzt, so änderte sich die diagnostische Aussagekraft kaum. Dagegen lieferte die Kombination von KI und PI-RADS deutlich bessere Resultate: Sie identifizierte unter den Männern, die ursprünglich biopsiert worden waren, 49 Prozent als minimale Risiken. „Das heißt, die Kombination von Deep Learning und radiologischer Befundung hätte theoretisch fast die Hälfte dieser Biopsien vermeiden können, ohne eine relevante Zahl an Tumoren zu übersehen“, sagt Adrian Schrader vom DKFZ, Erstautor der aktuellen Studie.

Offenbar, so schließen die Radiologen aus diesem Ergebnis, liefert die Deep-Learning basierte KI und die PI-RADS-Befundung durch erfahrenen Radiologen komplementäre diagnostische Informationen, die zusammengefasst zu einer präziseren Risikostratifizierung

der Patienten beitragen.

„Für Patienten mit einem auffälligen PSA-Wert könnte es in Zukunft einen großen Vorteil bedeuten, die KI-Analyse in die weiterführende Diagnostik zu integrieren. Prospektive Studien müssen allerdings den Nutzen des Verfahrens bestätigen, und klären, dass es keine Nachteile für die Patienten hat“, sagt Bonekamp.

Eigenschaften von Krebszellen

Kopf-Hals-Tumoren: Neues bildgebendes Analyseverfahren revolutioniert Diagnostik

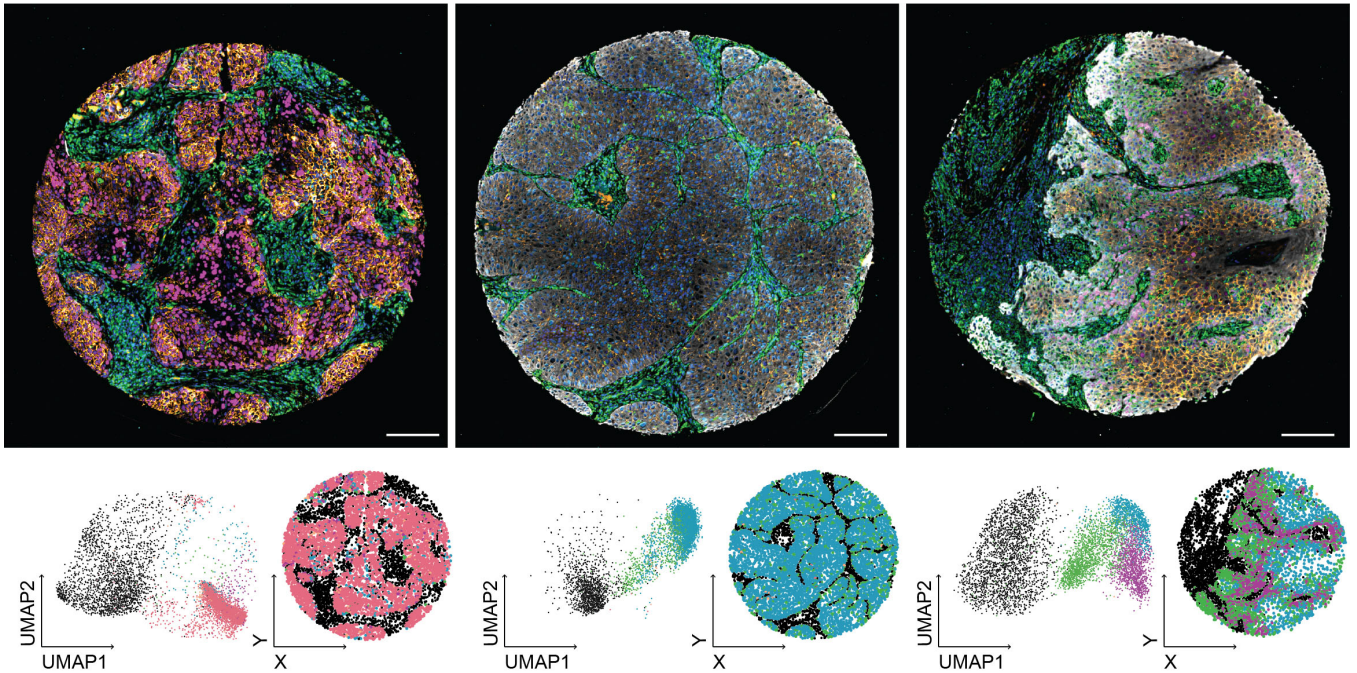
Krebserkrankungen des Kopfes und Halses gehören weltweit zu den zehn häufigsten Krebsarten. Kopf-Hals-Tumoren machen etwa 3-5 % aller Krebsfälle aus, wobei Plattenepithelkarzinome die vorherrschende Form sind. Sie treten in Bereichen wie Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf auf. Ein internationales Forscherteam hat nun eine neue Technik entwickelt, mit der die Eigenschaften von Krebszellen und des sie umgebenden Gewebes auf der Ebene einzelner Zellen genau analysiert werden können. Diese Innovation ermöglicht eine umfassendere Beurteilung der Prognose und des Therapieansprechens bei Kopf-Hals-Krebs und ebnet den Weg für eine präzisere Diagnose.

Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich haben in den letzten 30 Jahren deutlich zuge-

nommen. Jährlich gibt es in Deutschland etwa 18.000 bis 20.000 Neuerkrankungen an Kopf-Hals-Tumoren. Insbesondere die Inzidenz von Karzinomen des mittleren Rachenraumes hat zugenommen, was mit der Zunahme von Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) in Zusammenhang gebracht wird.

Mit einer auf maschinellem Lernen basierenden Methode hat ein interdisziplinäres Forscherteam um Sara Wickström von der Universität Helsinki in Zusammenarbeit mit der Universität Turku und dem Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Deutschland Hunderte von Biobank-Patientenproben bis auf die Ebene einzelner Zellen genau analysiert. Die neue Technologie kombiniert Indikatoren für das Verhalten von Krebszellen und die Architektur des Tumors und des umgebenden gesunden Gewebes, um eine Art „Fingerabdruck“ für jeden Patienten zu erstellen, der zur Beurteilung der Prognose und des Ansprechens auf eine Krebstherapie verwendet werden kann.

Das wichtigste Ergebnis der Studie war die Entwicklung eines neuen bildgebenden Verfahrens, das die Analyse von Biomarkern des Zellverhaltens mit morphologischen Analysen der Form einzelner Zellen und der Struktur des gesamten Tumorgewebes kombiniert. Mit dieser Methode konnten zwei neue, bisher unentdeckte Patientengruppen identifiziert werden: Die erste Gruppe hatte eine außer-



gewöhnlich gute, die zweite eine außergewöhnlich schlechte Prognose. Der Unterschied wurde durch eine spezielle Kombination eines bestimmten Krebszellstatus und der Zusammensetzung des Gewebes, das die Krebszellen umgibt, erklärt. In der zweiten Gruppe wurde die Aggressivität der Krankheit mit der Signalübertragung zwischen dem Krebsgewebe und dem umgebenden gesunden Bindegewebe in Verbindung gebracht, die durch den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) vermittelt wird.

„Diese Ergebnisse sind ein Durchbruch im Verständnis der Krebsentwicklung und -diagnostik. Wir haben zum ersten Mal gezeigt, dass

bestimmte Kombinationen von bösartigen Zellen und Gewebezelltypen in vermeintlich gesundem Gewebe einen starken prognostischen Effekt auf das Fortschreiten von Krebs haben. Darüber hinaus haben wir einen zentralen Signalweg identifiziert, der diesen Kombinationseffekt erklärt und der pharmakologisch gezielt angegangen werden kann, um das Fortschreiten der Krebserkrankung signifikant zu beeinflussen“, sagt Forschungsleiterin Sara Wickström. Sara Wickström war Professorin an der Universität Helsinki, bevor sie bis Ende 2021 Direktorin am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster wurde.

„Darüber hinaus konnten wir mit unserer Methode Patienten mit besonders schlechter Prognose identifizieren, die von einer aggressiven Behandlungsstrategie profitieren würden. Auf der anderen Seite haben wir auch eine Gruppe von Patienten mit einer guten Prognose identifiziert, für die eine weniger aggressive Behandlung, zum Beispiel eine Operation allein, ausreichend sein könnte. Dies würde dazu beitragen, die Lebensqualität der Patienten zu erhalten“, sagt Karolina Punovuori, Erstautorin der Studie und Postdoktorandin in der Forschungsgruppe der Universität Helsinki.

Diagnostischer Test in der Entwicklung

Das neue bildgebende Verfahren öffnet die Tür für Präzisionsdiagnosen bei Krebserkrankungen im Kopf- und Halsbereich. Die Forscherinnen und Forscher entwickeln derzeit einen Diagnosetest für eine genauere Diagnose dieser Krebsart. Darüber hinaus untersuchen sie auch den Einsatz der Methode in der Diagnostik anderer Krebsarten, wie z. B. des Dickdarmkrebses.

„Unsere Forschung nutzt die neuesten Analysemethoden des maschinellen Lernens und der räumlichen Biologie. Wir analysieren Hunderte von Patientenproben und Millionen von Zellen, was nur mithilfe von Hochleistungsrechnern und künstlicher Intelligenz möglich ist. Diese Studie ist Teil einer neuen Revolution

in der Krebsdiagnostik. Wir glauben, dass die Technologie die Krebsdiagnostik und die Genauigkeit der Behandlungsstrategien deutlich verbessern wird“, erklärt Sara Wickström.

„Das Imaging von Krebs-Biomarkern mit Antikörperfärbungen wird bereits klinisch eingesetzt. Daher wird die Methode nicht besonders teuer sein, da sie nur den von uns entwickelten Algorithmus und eine spezielle Kombination von Antikörpern erfordert. In Anbetracht der Kosten für die Krebsbehandlung ist dies sogar recht erschwinglich“, fährt sie fort.

Darmkrebs

Screening per Darmspiegelung: Unterschätzte Effekte durch verzögerte Krebsregistrierung

Zahlreiche Untersuchungen haben den Nutzen der Darmspiegelung (Koloskopie) als Darmkrebsvorsorge dokumentiert. Auch die bislang einzige kontrollierte Langzeit-Studie zu dieser Frage belegt die Wirksamkeit, allerdings waren die berichteten Effekte geringer als erwartet. Epidemiologen vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) zeigen, dass die Effekte der Koloskopie in dieser Studie wahrscheinlich erheblich unterschätzt wurden. Ein wesentlicher Grund ist die verzögerte Erfassung der Krebsfälle in den Krebsregistern.

Randomisierte kontrollierte Studien gelten als Goldstandard in der klinischen Forschung. Verglichen werden zwei nach dem Zufallsprinzip zusammen gestellte Gruppen mit ähnlichen Merkmalen. Bei einer der beiden Gruppen – nicht jedoch bei der Kontrollgruppe – erfolgt die zu prüfende Intervention, eine bestimmte Therapie zum Beispiel, oder eine Vorsorgeuntersuchung wie in diesem Fall.

NordICC: wichtige Studie mit Schwachpunkten

Mit Spannung waren vor diesem Hintergrund die Ende 2022 veröffentlichten Ergebnisse der NordICC-Studie erwartet worden, der ersten kontrollierten randomisierten Langzeit-Studie zur Effektivität der Darmspiegelung als Darmkrebsvorsorge.

Insgesamt 85.179 Männer und Frauen im Alter zwischen 55 und 64 Jahren, bei denen keine Darmkrebs-Diagnose bestand, wurden in den nationalen Registern von Polen, Norwegen und Schweden für die NordICC-Studie rekrutiert. Nach dem Zufallsprinzip wurden sie zwei Gruppen zugeteilt: Ein Drittel der Studienteilnehmer erhielten eine Einladung zu einer einzelnen Vorsorge-Koloskopie, zwei Drittel erhielten keine Einladung. Dann wurde anhand entsprechender Meldungen in den nationalen Krebsregistern verglichen, wie viele Personen in den beiden Gruppen jeweils neu an Darm-

krebs erkrankten, was Rückschlüsse auf die Effektivität des Screening-Angebots erlaubt.

Wie erwartet, waren die Darmkrebsraten in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Allerdings war der berichtete präventive Effekt – verglichen mit den Beobachtungen in zahlreichen früheren Studien – weniger ausgeprägt.

Woran kann das liegen? Diese Frage beschäftigt Wissenschaftler seither intensiv. Hermann Brenner, Epidemiologe am DKFZ, hat bereits einige methodische Schwächen der NordICC-Studie aufgedeckt, und er setzt jetzt noch eins drauf. Bei der Erfassung neuer Krebserkrankungen in den Krebsregistern kommt es erfahrungsgemäß häufig zu Verzögerungen. Diese Verzögerung könnte – wie Brenner und Mitarbeiter in einer aktuellen Analyse zeigen – ein weiterer Grund dafür sein, dass die Effektivität der Koloskopie in der NordICC-Studie erheblich unterschätzt wurde.

Register hinken hinterher

Aus früheren Studien war bekannt, dass bei der Erfassung neuer Krebserkrankungen in nationalen Krebsregistern einige Zeit – größenordnungsmäßig durchschnittlich rund zwei Jahre – zwischen Diagnosestellung und Registrierung vergeht. Auch in der NordICC-Studie mussten 221 Teilnehmer nachträglich aus-

geschlossen werden, weil ihre bereits vor der Randomisierung diagnostizierten Darmkrebserkrankungen erst nachträglich in den Registern erfasst wurden.

Es ist davon auszugehen, dass die Erfassung der Darmkrebserkrankungen über die Krebsregister auch im Follow-up der NordICC-Kohorte durch Verzögerungen der Registrierung hinterherhinkte. Bei einer durchschnittlich zweijährigen Verzögerung läge die tatsächliche Nachbeobachtungszeit nicht bei zehn, sondern eher nur bei acht Jahren.

Dies gilt gleichermaßen für die Interventions- wie für die Kontrollgruppe – doch die Darmkrebsinzidenz entwickelt sich bei beiden Gruppen unterschiedlich, sodass die Differenz mit längerer Nachverfolgungszeit immer ausgeprägter wird. Der tatsächlich festgestellte Screening-Effekt entspricht also eher dem Wert eines Follow-ups von ca. acht und nicht von zehn Jahren und unterschätzt daher die Risikoreduktion deutlich.

„Wenn man diese Verzögerungen in der Analyse der Studie angemessen berücksichtigt“, betont Hermann Brenner, „so kommt man zu vergleichbar starken Effekten, wie man sie in klinischen und epidemiologischen Studien seit Langem beobachtet hat.“



Roboter-assistierte Prostata-Entfernung: von der Innovation zum Standard

Mit der Diagnose Prostatakrebs müssen sich etwa 65.000 Männer pro Jahr erstmals auseinandersetzen; es handelt sich hierbei um die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Da ein Großteil der Tumore in einem frühen Stadium erkannt wird¹, können die meisten Betroffenen mit einer günstigen Prognose rechnen. Die wichtigste Voraussetzung dafür ist – neben der frühzeitigen Diagnose – eine an das Krankheitsstadium angepasste Behandlung, die häufig mit der operativen Entfernung oder einer Bestrahlung der gesamten Prostata einhergeht. Viele Männer fragen sich vor einer Entfernung der Prostata, der radikalen Prostatektomie: Wie wird die Lebensqualität nach der Operation sein? Wie hoch ist das Risiko, dass Blasenfunktion oder Erektionsfähigkeit dauerhaft beeinträchtigt bleiben?

Die Antworten auf diese Fragen fallen heute positiver aus als vor einem Jahrzehnt, denn dank moderner Operationsverfahren kann das die Prostata umgebende Gewebe einschließlich der Nerven geschont werden, sofern die Ausdehnung des Tumors es zulässt. Dies mildert die Nachwirkungen des Eingriffs deutlich ab.

Das häufig bevorzugte Operationsverfahren für die radikale Prostatektomie ist die roboter-assistierte Operation. Das hierfür häufig verwendete da Vinci-Operationssystem zeichnet sich durch vier Arme mit besonders beweglichen Instrumenten aus, die ein Arbeiten mit höherer Präzision ermöglichen als die menschliche Hand, insbesondere in engen Räumen wie z.B. im kleinen Becken. Die Steuerung der Arme des Systems durch den Operateur bzw. die Operateurin erfolgt über eine Konsole wenige Meter neben dem Patienten. Eine hochauflösende Kamera bietet dabei eine sehr scharfe und dreidimensionale Sicht auf das Operationsfeld. Inzwischen stehen über 320 vierarmige „Kollegen“ allein in Deutschland in den Operationssälen.

Prof. Dr. med. Jens-Uwe Stolzenburg, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Leipzig, nutzt seit 2011 ein da Vinci-Operationssystem. Gleichzeitig befasst er sich wissenschaftlich mit der roboter-assistierten Prostatektomie und hat eine Studie veröffentlicht, in der er roboter-assistierte Prostatektomien mit konventionellen laparoskopischen Prostatektomien vergleicht².

Seine Ergebnisse: Drei Monate nach dem Eingriff waren mehr als die Hälfte aller roboter-assistiert operierten Patienten kontinent.

Auch die Rückkehr der Erektionsfähigkeit war bei den Patienten, die roboter-assistiert operiert wurden, besser, während das onkologische Ergebnis und die Komplikationsraten sich ähnelten.²

Im Interview erläutert Prof. Stolzenburg, wie Inkontinenz nach Prostataoperationen entsteht, wie man sie in den Griff bekommt – und welche Rolle die Wahl des Operationsverfahrens spielt.

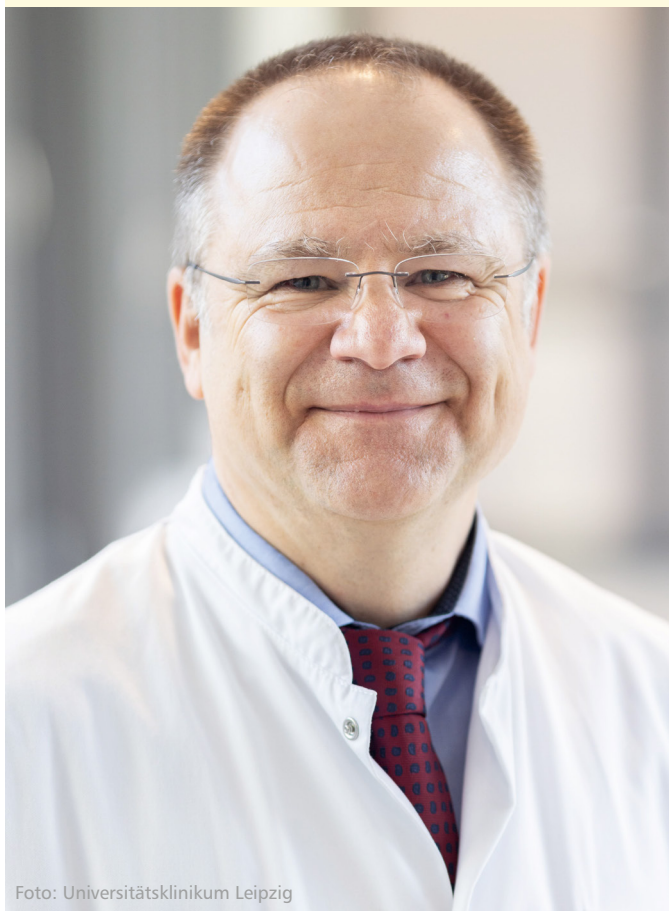


Foto: Universitätsklinikum Leipzig

Herr Prof. Stolzenburg, wie entsteht Inkontinenz nach Prostata-Operationen?

Prof. Stolzenburg: Der Schließmuskel, der für die Kontinenz wichtig ist, sitzt direkt unter der Prostata. Wenn man Prostatakrebs hat, kann der Muskel durch den Krebs oder durch die Operation beschädigt werden.

Wie hoch ist das Risiko für eine Inkontinenz nach Prostata-OP?

Prof. Stolzenburg: Nach radikaler Prostatektomie besteht ein gewisses Risiko für eine zeitweise Inkontinenz, wobei man aber genauer definieren muss, was darunter zu verstehen ist: Wer eine Vorlage am Tag benötigt, die ein paar Tropfen Urin aufnimmt, gilt nicht als inkontinent bzw. nimmt dieses persönlich meist nicht als Inkontinenz wahr. Großer und häufiger Urinverlust kommt sehr selten vor. 90 % der Patienten sind nach einer radikalen Prostatektomie gut bis sehr gut kontinent; die Mehrzahl braucht gar keine Vorlage. Die Inkontinenzraten sind durch neue Operationstechniken gesunken, die die Anatomie besser respektieren und trotzdem so radikal sind, dass der Tumor meist restlos entfernt werden kann. Gleichzeitig können die für die Kontinenz entscheidenden Muskeln geschont werden.

Ihre Studie hat ergeben, dass nach einer roboter-assistierten Operation in der Frühphase weniger Inkontinenz auftritt als nach Laparoskopie und dass die Erektionsfähigkeit besser ist. Was sind die Gründe dafür?

Prof. Stolzenburg: Nach einer roboter-assistierten Prostatektomie ist die Kontinenz innerhalb der ersten drei Monate besser. Nach einem Jahr war die Kontinenz in den beiden Gruppen, die wir untersucht haben, jedoch fast gleich. Dies gilt insbesondere für diejenigen Patienten, die nervenerhaltend operiert werden konnten.

Die Nerven, die besonders für die Potenz wichtig sind, laufen unmittelbar an der Prostata entlang. Sie können heute bei einem Großteil der Patienten erhalten werden, sofern der Tumor noch auf das Innere der Prostata beschränkt ist. Dieser Nervenerhalt gelingt eindeutig besser mit dem da Vinci-Operationssystem. Die Rate der roboter-assistiert operierten Patienten, die nach der OP eine Erektionsfähigkeit haben, ist daher kurz- und langfristig deutlich höher als nach der Laparoskopie. Die Wiedergewinnung der Erektionsfähigkeit dauert allerdings länger als die der Kontinenz.

Bei Patienten, die nicht nervenerhaltend operiert werden können, weil die Nerven z.B. schon vom Krebs befallen sind, sind die

beiden Operationsverfahren gleichwertig.

Was ist der Unterschied zwischen roboter-assistierter und klassisch laparoskopischer Operation?

Prof. Stolzenburg: Die Instrumente des da Vinci-Systems sind extrem beweglich, sie können die Bewegungen der menschlichen Hand auf kleinstem Raum nachvollziehen – es ist faszinierend, was man damit operieren kann.

International ist die roboter-assistierte Prostatektomie zum Standard geworden; in den skandinavischen Ländern oder in den USA werden schon bis zu 98% der Prostataktomien roboter-assistiert durchgeführt. In Deutschland hinken wir noch etwas hinterher und sollten nachlegen.

Hat die roboter-assistierte Operation auch die Überlebenschance bei Prostatakrebs verbessert?

Prof. Stolzenburg: Diese Frage ist nicht einfach zu beantworten, da Prostatakrebs mit vielen verschiedenen Maßnahmen behandelt wird. Wenn z.B. nach der Operation der PSA-Wert wieder ansteigt, führt man eine Bestrahlung durch, was die Überlebenschance des Patienten verbessert – der Anteil einzelner Maßnahmen am Gesamterfolg einer Krebs-

therapie lässt sich also nur sehr schwer bestimmen.

Neben dem onkologischen Ergebnis ringen wir aber immer mehr darum, auch die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Es geht nicht nur darum, den Krebs zu entfernen, sondern wichtige und hoch bewertete Bereiche der Lebensqualität wie Kontinenz oder Erektionsfähigkeit zu erhalten.

Welche Maßnahmen unterstützen nach der Prostatektomie die Wiedererlangung von Kontinenz?

Prof. Stolzenburg: Physiotherapie ist das Wichtigste. In den meisten Kliniken werden die Patienten direkt angeleitet, ihren Beckenboden zu trainieren – ähnlich wie bei Frauen nach der Entbindung. Dies trägt erheblich dazu bei, dass die Kontinenz früher zurückkommt.

Was kann man als Betroffener selbst tun, um nach dem Eingriff schneller wieder kontinent zu werden?

Prof. Stolzenburg: Wenn man übergewichtig ist, kann man Gewicht reduzieren und sich sportlich betätigen. Es gibt auch einige Studien, die darauf hindeuten, dass Schließmuskeltraining schon vor der Operation hilfreich ist, aber das ist nicht bewiesen.

Literatur

¹ Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland für 2019/20. Kap.3.22 Prostata. 14. Ausgabe, RKI 2023.

² Stolzenburg JU, Holze S, Neuhaus P, et al. Robotic-assisted Versus Laparoscopic Surgery: Outcomes from the First Multicentre, Randomised, Patient-blinded Controlled Trial in Radical Prostatectomy (LAP-01). Eur Urol. 2021 Jun;79(6):750-759. doi: 10.1016/j.eururo.2021.01.030. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33573861.

Hinweise

Da Vinci X- & Xi-Chirurgiesysteme

Es handelt sich um Medizinprodukte CE 2460. Bitte beachten Sie die Gebrauchsanweisung vor der Anwendung.

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

© 2024 Intuitive Surgical Operations, Inc. Alle Rechte vorbehalten. Produkt- und Markennamen/ Logos sind Marken oder eingetragene Marken von Intuitive Surgical oder deren jeweiligen Eigentümern.

Univ.-Prof. Dr. med. habil. Jens-Uwe Stolzenburg
Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie
Chairman of Centre of Robotic-assisted and
navigated Surgery

Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 20, Haus 4, 04103 Leipzig
Jens-Uwe.Stolzenburg@uniklinik-leipzig.de
www.uniklinikum-leipzig.de



Foto: Universitätsklinikum Leipzig

Die Urologische Klinik der Universität Leipzig ist eine der führenden Kliniken Deutschlands für die laparoskopische und roboter-assistierte urologische Chirurgie. Sie bietet neben allen üblichen Standard-Therapieverfahren mehrere spezielle operative Therapien für die Behandlung von Prostatakrebs, Blasenkrebs, Peniskrebs, Hodenkrebs und Nierenkrebs an.

Bereits seit 2011 arbeitet Prof. Dr. Stolzenburg mit dem da Vinci-Operationssystem, seit 2017 besitzt die Universitätsklinik ein zweites und seit 2022 ein drittes da Vinci-System. Die Urologie, die Chirurgie und die Gynäkologie nutzen die zusätzlichen Systeme gemeinsam; viele Tausend Patientinnen und Patienten wurden bereits mit dem da Vinci-Operationssystem in Leipzig operiert.

Die Urologische Universitätsklinik ist zertifiziertes Prostatakarzinom-Zentrum und zertifiziertes Kontinenz-Zentrum. Auf zwei urologischen Stationen stehen insgesamt 48 Betten zur Verfügung.

Prof. Dr. med. Stolzenburg vertritt die regionale sächsische Fachgesellschaft der deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU). Die DGU entwickelt und betreut federführend 20 deutsche Leitlinien, an weiteren 57 ist sie beteiligt.

www.urologenportal.de

Neues Molekül für Bildgebung könnte Diagnose von Krebs- und Nierenerkrankungen verbessern

Die Medizin sucht seit der Entwicklung kombinierter MRT/PET-Systeme nach neuen Wegen, deren Vorteile weiter auszuschöpfen. Durch die Kombination würde die Anzahl der Untersuchungen sowie die Belastung für Patientinnen und Patienten reduziert werden. Die Kombination ist allerdings eine Herausforderung, denn für die Untersuchungen wird jeweils ein anderes Kontrastmittel mit verschiedenen Wirkmechanismen benötigt. Ein wissenschaftliches Team aus Tübingen und Prag hat nun ein neues Molekül entwickelt, das sowohl in der MRT als auch in der PET verwendet werden kann. Die Entdeckung könnte die Diagnose und Behandlung, insbesondere von Nieren- und Tumorerkrankungen, erheblich verbessern.

Geräte für eine MRT und eine PET sehen von außen zwar ähnlich aus, funktionieren allerdings sehr unterschiedlich. Während eine MRT die Struktur von Organen und Gewebe darstellt, macht die PET die Verteilung einer sehr geringen Menge radioaktiver Substanz im Körper sichtbar. Geräte, die sowohl eine MRT als auch eine PET durchführen können, wurden bereits am Werner Siemens Imaging Center der Universität Tübingen entwickelt und stehen mittlerweile auch in der Versorgung von

Patientinnen und Patienten zur Verfügung. Die verbleibende Herausforderung war es, ein Kontrastmittel zu entwickeln, das gleichzeitig in einer PET und einer MRT funktioniert. Während eine MRT Kontrastmittel mit Gadolinium nutzt, um Organstrukturen und Körpergewebe besser sichtbar zu machen, wird für ein PET-Signal radioaktives Fluor-18 verwendet. Dank der Arbeit des internationalen Forschungsteams ist eine Kombination nun möglich. „Unsere Lösung ist ein clever gestaltetes Molekül, das sowohl Gadolinium als auch das radioaktive Fluor-18 enthält“, sagt Dr. Jan Kretschmer vom Werner Siemens Imaging Center der Universität Tübingen. Er ist einer von zwei Erstautoren der Studie, die vor Kurzem in der wissenschaftlichen Zeitschrift *Angewandte Chemie* veröffentlicht wurde.

„Normalerweise ist es schwierig, zwei verschiedene Kontrastmittel für einen gleichzeitigen PET/MRT-Scan zu kombinieren, da für eine MRT deutlich mehr Kontrast-Moleküle benötigt werden als für eine PET. Wir haben dieses Problem gelöst, indem einige nicht radioaktive Fluoratome in einem Gadolinium-basierten MRT-Kontrastmittel durch radioaktive Fluor-18-Atome ersetzt werden“, erklärt Kretschmer. Beeindruckend ist, dass die Forschenden genug von diesem Mittel herstellen können, um fünf Patienten in weniger als 30 Minuten zu untersuchen. Das Molekül bleibt zudem im Körper stabil, was für den zukünftigen klini-

schen Einsatz sehr vielversprechend ist.

Genauere Diagnosen durch präzise und personalisierte Bildgebung

„Das Molekül ist einfach zu verwenden und hat eine breite Anwendbarkeit. Es hat alle Eigenschaften der aktuellen MRT-Kontrastmittel, liefert aber auch ein PET-Signal. Dies fügt eine weitere Informationsebene hinzu, verbessert die Genauigkeit und eröffnet neue diagnostische Anwendungen“, sagt Dr. Miloslav Polášek, Leiter der Gruppe für Koordinationschemie am Institut für Organische Chemie und Biochemie an der Akademie der Wissenschaft in Prag, wo die Idee der Arbeit entstanden ist. Auch andere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler hatten dies bereits versucht, allerdings waren die von ihnen entwickelten Moleküle zu kompliziert in der Herstellung – der Einsatzbereich war deshalb stark begrenzt. Das neue Molekül habe deshalb die besten Chancen, sich in der Praxis gegenüber konkurrierenden Ansätzen durchzusetzen.

Versuche an Mausmodellen zeigten erste diagnostische Erfolge des kombinierten Kontrastmittels. Die Forschenden fanden in einer kombinierten MRT/PET-Untersuchung unerwartet heraus, dass eine scheinbar gesunde Maus Nierenprobleme hatte. Denn die rechte Niere speicherte das Kontrastmittel deutlich länger als die linke. Mithilfe des PET-Signals konnten

die Forschenden die Menge an gespeichertem Kontrastmittel bestimmen – und in der rechten Niere kleine Entzündungen erkennen, die mit einer MRT leicht hätten übersehen werden können. „Nicht nur die Krankheit eines Patienten könnte künftig bestimmt werden, sondern auch das Stadium, der Typ oder die Aggressivität der Erkrankung – und zwar in einer Untersuchung“, betont Prof. André F. Martins vom Werner Siemens Imaging Center der Universität Tübingen. Bisher mussten hierfür zwei Untersuchungen gemacht werden. Eine PET oder eine MRT mit Kontrastmittel sind zwar für den Menschen zumeist unbedenklich, allerdings sind beide Bildgebungsverfahren verhältnismäßig zeitaufwendig. „Eine kombinierte Untersuchung könnte die Dauer der Untersuchungen und die Anzahl an Terminen verringern“, betont Remy Chiaffarelli, Doktorand am Werner Siemens Imaging Center und zweiter Erstautor der Studie.

Künstliche Intelligenz

Brustkrebs-Charakterisierung mit KI

Krebs ist nicht gleich Krebs. Manche Tumore wachsen sehr langsam oder wechseln kaum je das Stadium von einer eher harmlosen Vorstufe zu einer lebensbedrohlichen Form. Bei den Männern gehört das Prostata-Karzinom dazu, bei den Frauen eine Vorstufe von Brustkrebs in den Milchgängen, das sogenannte ductale Carcinoma in situ. Die kurz DCIS ge-

nannte Form entwickelt sich in 30 bis 50 Prozent der Fälle hin zu einem bedrohlichen invasiven Mamma-Karzinom. Weil das DCIS sehr gut heilbar ist, empfehlen Ärzte generell eine Behandlung. Den Ärzten fehlen bislang Anhaltspunkte, um verlässlich zu entscheiden, welcher Tumor harmlos bleibt oder in ein lebensbedrohliches invasives duktales Karzinom (IDC) übergehen wird.

Diese Wissenslücke bei der Charakterisierung von Brustkrebs war Anlass für eine neue Studie unter der Leitung von G.V. Shivashankar, Leiter des Labors für Biologie im Nanobereich am PSI und Professor für Mechano-Genetik an der ETH Zürich, und Caroline Uhler, Direktorin des Eric and Wendy Schmidt Center am Broad Institute und Professorin für Elektrotechnik und Informatik am MIT. Die Forschenden entwickelten eine Bildanalyse, die mithilfe künstlicher Intelligenz das Krankheitsstadium zuverlässig einschätzen kann. „Unsere Arbeit eröffnet einen eigenständigen Ansatz zur Identifizierung des DCIS-Stadiums anhand von Bildern, die zeigen, wie die DNA in jeder einzelnen Zelle verpackt ist. Die Daten dafür sind leicht und kostengünstig zu erheben“, erklärt Shivashankar.

Frauen leben mit Unsicherheit bei der Therapie-Entscheidung

Das DCIS macht etwa 25 Prozent aller Brustkrebsdiagnosen aus. Bei Patientinnen sind die

Zellen, die die Milchgänge auskleiden, gegenüber gesundem Gewebe verändert, oft lassen sich Mikrokalkablagerungen feststellen. Eine Behandlung kann in einer Bestrahlung, einer Hormontherapie oder einer Operation bestehen. Um eine Prognose für das DCIS zu erstellen und eine geeignete Therapie zu wählen, nutzen Ärzte in der klinischen Praxis das sogenannte Grading. Das heißt, sie klassifizieren den Grad der Veränderungen und teilen ihren Befund in sieben verschiedene Stufen ein. Diese beschreiben beispielsweise die Grösse des DCIS, das Aussehen seiner Zellkerne, ob es zu Wachstum (Hyperplasie) gekommen ist, ob die Zellen in benachbartes Gewebe eingewachsen sind (invasiv), sie sich in Lymph- oder Blutzellen ausgebreitet haben (aggressiv) oder dabei sind, Tochtergeschwülste zu bilden (metastasierend).

Der Weg von einem DCIS zu einer bedrohlichen Form des IDC ist jedoch keineswegs vorgezeichnet – 50 bis 70 Prozent der Fälle bleiben harmlos. Doch welche? Die Forschenden verfolgen verschiedene Ansätze, um Prognosen verlässlicher zu machen. Dazu gehört etwa aufwendige Bildtechnik, um anhand der Aufnahmen Indikatoren für das Risiko zu ermitteln, das von einer Frühform ausgeht. Ein anderer Ansatz besteht in umfangreichen sogenannten Transkriptomanalysen. Die Sequenzierung soll erfassen, wie viele und welche Gene zu einem bestimmten Zeitpunkt in

den verdächtigen Zellen aktiv sind. Jedoch sind diese Herangehensweisen bisher im klinischen Alltag nicht erprobt und kaum praktikabel, da sie zu aufwendig und zu teuer sind. Für betroffene Frauen bleibt die Unsicherheit bei der Therapieentscheidung, da sie vor einer Behandlung stehen, die möglicherweise nicht nur unnötig sein kann, sondern auch das Risiko von Nebenwirkungen birgt.

KI verbessert DCIS-Staging

Der Einsatz von künstlicher Intelligenz (KI) kann das Staging mithilfe leicht und kostengünstig zu erhebender Daten verbessern, wie die aktuelle Studie zeigt. Die Forschenden um Shivashankar und Uhler stellten einem lernenden Algorithmus 560 Gewebeproben von 122 Patientinnen zur Verfügung. Diese waren mit dem Farbstoff DAPI versetzt worden, der das sogenannte Chromatin im Zellkern fluoreszierend leuchten lässt. Chromatin besteht unter anderem aus dem Erbmateriale DNA und Proteinen. Das Erscheinungsbild erlaubt Rückschlüsse auf die Organisation und somit die Aktivität der im Zellkern enthaltenen DNA. Nach einer Lernphase identifizierte das KI-Modell Muster in den Gewebeschnitten, die mit den von menschlichen Pathologen ermittelten Unterschieden übereinstimmten. „Unsere Analyse zeigt, dass billige und einfach zu beschaffende Chromatinbilder in Verbindung mit leistungsstarken KI-Algorithmen genügend Informatio-

nen liefern, um zu untersuchen, wie sich der Zellzustand und die Gewebeorganisation beim Übergang von DCIS zu IDC verändern, um das Krankheitsstadium genau vorherzusagen“, erklärt Uhler.

Die Forschenden sehen großes Potenzial für eine solche auf KI und Chromatin-Bildgebung basierende Tumoreinstufung. Vor einem Einsatz in der Praxis seien jedoch zahlreiche weitere Studien erforderlich, welche die Zuverlässigkeit und die Sicherheit des Ansatzes belegen müssen, so etwa die Langzeitbeobachtung von DCIS-Patientinnen.

THERAPIE

Kinderonkologie

Neues Medizinforschungsgesetz erleichtert krebserkrankten Kindern Zugang zu neuen Therapieverfahren

Am 27. September hat der Bundesrat das neue Medizinforschungsgesetz verabschiedet. Experten des Hopp-Kindertumorzentrums Heidelberg (KITZ) schätzen die Konsequenzen für krebserkrankte Kinder insgesamt positiv ein. Der Abbau bürokratischer Hürden und verbesserte Genehmigungsprozesse könnten Kindern und Jugendlichen schnelleren und leichterem Zugang zu klinischen Studien und neuen Therapieverfahren eröffnen, so die Hoffnung der Kinderonkologen. Die Experten geben zudem

Empfehlungen, wie die gesetzlichen Rahmenbedingungen für die medizinische Forschung mit und für Kinder künftig noch weiter verbessert werden sollten.

Deutschland ist im internationalen Vergleich bislang eines der Schlusslichter, was frühe klinische Studien anbelangt, und bisher als Studienstandort nur wenig attraktiv. Dies gilt ganz besonders auch für klinische Studien, in denen neue Medikamente und medizinische Verfahren für Kinder geprüft werden.

Klinische Studien mit Kindern unterliegen in Deutschland besonders hohen bürokratischen Hürden. Was als Schutz gedacht ist, kann Kindern mit besonders schweren Erkrankungen wie Krebs jedoch zum Nachteil gereichen, erklärt Olaf Witt, Direktor am KiTZ, Leiter der Klinischen Kooperationseinheit pädiatrische Onkologie am DKFZ und leitender Oberarzt am Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD): „Durch besonders langwierige Genehmigungs- und Vertragsprozesse konnten klinische Studien mit neuen Therapien für krebskranke Kinder und Jugendliche oft nur kurz oder auch gar nicht in Deutschland geöffnet werden. In einigen Fällen verzögerte sich der Start der Studien im Vergleich zu anderen europäischen Ländern um Jahre. Diese Zeit haben krebskranke Kinder nicht!“

Das neue Medizinforschungsgesetz werde diese Situation deutlich verbessern, so die Einschätzung der Kinderonkologen am Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KiTZ). Beispielsweise beschleunigt es die Genehmigung von klinischen Studien, in denen routinemäßige Röntgenuntersuchungen eingesetzt werden. Diese mussten zuvor monatelange Genehmigungsprozesse durchlaufen. Darüber hinaus soll es spezialisierte Ethikkommissionen für Studien mit Kindern geben. Das neue Gesetz habe hier eine weitere positive Entwicklung auf den Weg gebracht: Im Juni dieses Jahres beschlossen die Bundesärztekammer (BÄK) und der Arbeitskreis Medizinische Ethik-Kommissionen (AKEK), dass für multizentrische klinische Studien künftig ein einziges Votum einer Ethikkommission ausreichen soll. Zuvor konnten solche Studien von den Ethikkommissionen aller beteiligten Studienzentren bewertet werden, was zu erheblichen Verzögerungen führte. „Gerade bei den immer komplexer werdenden Studiendesigns, innovativen Therapieverfahren und kleinen Fallzahlen in der Kinderonkologie ist jedoch die Spezialisierung einer Ethikkommission sinnvoll“, so Witts Einschätzung.

Eine besondere Erleichterung für Familien mit krebskranken Kindern dürfte auch die neue Regelung zur dezentralen Durchführung von Studien sein. Künftig können die Medikamente unter bestimmten Voraussetzungen auch zu

den jungen Studienteilnehmern nach Hause geschickt werden.

Stefan Pfister, Direktor am KiTZ, Abteilungsleiter am DKFZ und Kinderonkologe am UKHD, der auch gemeinsam mit Olaf Witt im Gesundheitsausschuss des Bundestages eine Stellungnahme zum Medizinforschungsgesetz abgab, bewertet den Entwurf ebenfalls positiv. Er sieht aber auch zentrale Punkte, die in dem Gesetz nicht berücksichtigt wurden: „Das betrifft beispielsweise Themen wie künstliche Intelligenz, Datenschutz und Tierschutz in der medizinischen Forschung. Es gibt derzeit keinen einheitlichen Bewertungsprozess für KI-Anwendungen in der Medizin. Eine überwiegende Mehrheit der Patienten möchte ihre Daten für Forschungszwecke zur Verfügung stellen, aber dafür gibt es ebenfalls keine Regelungen, wie das unbürokratisch gelingen kann. Insofern sollte auch über ein Recht auf Nutzung der eigenen Daten nachgedacht werden“, sagt Pfister.

Manche Punkte – so räumen die Kinderonkologen ein – seien durch das neue Gesetz nicht auf nationaler Ebene zu lösen, weil sie in den Zuständigkeitsbereich der einzelnen Bundesländer fielen. Dies gelte beispielsweise für alle „nicht-interventionellen“ Studien, bei denen es nicht um neue Therapien geht, sondern bereits vorhandene Daten ausgewertet oder neue Diagnoseverfahren geprüft werden (Re-

gisterstudien). Hier müsse man ebenfalls länderübergreifende Regelungen für Datenschutz auf den Weg bringen.

Manche internationalen Abkommen zum Schutz von Kindern müssten zudem dringend überarbeitet werden, betont Olaf Witt: „Minderjährige unterliegen einem besonderen Schutz in der medizinischen Forschung, der durch bestimmte internationale Richtlinien festgelegt ist. Dazu zählen beispielsweise die Deklaration von Helsinki und in der europäischen Gesetzgebung die Clinical Trials Regulation. Diese sollten jedoch nicht dazu führen, dass Kinder mit lebensbedrohlichen Erkrankungen wie Krebs nur erschwert und zeitlich verzögert Zugang zu Innovationen in der Medizin bekommen.“

Wearables

Smartwatch als früher Wegweiser in der Krebstherapie

Seine Smartwatch zeigte ihm schon früh, dass er diesmal auf dem richtigen Weg war - noch bevor konventionelle Methoden wie radiologische Bildgebung und Blutuntersuchungen die Wirksamkeit der Therapie belegen konnten. Der 56-jährige Patient trug den Fitnesstracker bereits bei den vorangegangenen Chemotherapien am Handgelenk. Doch erst bei der präzisionsonkologischen Behandlung, die exakt auf die Eigenschaften seines großzelligen neuro-

endokrinen Pankreaskarzinoms zugeschnitten war, deuteten die täglich gemessenen Schrittzahlen und der Ruhepuls frühzeitig auf einen Erfolg hin.

Der Fallbericht, den ein Team des Comprehensive Cancer Centers Mainfranken (CCC MF) am Uniklinikum Würzburg (UKW) jetzt im Journal *npj Precision Oncology* veröffentlicht hat, ist in mehrfacher Hinsicht besonders. Die Publikation zeigt nicht nur die mögliche Wirksamkeit präzisionsonkologischer Behandlungen, sondern auch das medizinisch hilfreiche Potenzial digitaler Instrumente wie Smartwatches. Diese könnten die Überwachung von Krebsbehandlungen positiv beeinflussen und so eine schnelle Anpassung der Therapie ermöglichen.

RET-Inhibitor schaltet gezielt die Wirkung der Genveränderung aus

„Unser Patient litt an einer seltenen Form von Bauchspeicheldrüsenkrebs, bei der wir mithilfe einer molekulargenetischen Untersuchung eine Veränderung im Erbgut der Tumorzellen nachweisen konnten. Diese sogenannte RET-Gen-Fusion stimuliert das Wachstum der Tumorzellen“, berichtet Privatdozentin Dr. Barbara Deschler-Baier, Oberärztin am Interdisziplinären Studienzentrum (ISZ) des CCC MF und gemeinsam mit Dr. Markus Krebs Erstautorin der Publikation.

Das RET-Gen kodiert normalerweise für ein Protein, das bei Zellprozessen wie Wachstum und Differenzierung eine Rolle spielt. Wenn das RET-Gen jedoch mit einem anderen Gen fusioniert, kann dies zu einer abnormalen Aktivierung des RET-Proteins und damit zu unkontrolliertem Zellwachstum und Krebs führen. Ein RET-Inhibitor blockiert die Aktivität dieses abnormalen Proteins und kann so das Tumorwachstum gezielt hemmen. Seit 2024 ist der RET-Inhibitor Selpercatinib von der Europäischen Arzneimittelagentur als Monotherapie für Patientinnen und Patienten mit entsprechend genetisch veränderten Tumoren zugelassen. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der laufenden Phase-I/II-Studie LIBRETTO-001, an der auch das CCC MF beteiligt ist. Und eben in diese Studie konnte der Patient erfolgreich eingeschlossen werden.

Erfolgreiche Synthese von präzisionsmedizinischen Ansätzen und digitalen Biomarkern

„Bereits wenige Tage nach Beginn der Therapie spürte der Patient eine deutliche Besserung. Die tastbaren Lymphknoten und Weichteilmetastasen waren geschrumpft, er benötigte weniger Morphium und keine Gehhilfe mehr“, berichtet der Projektleiter der Studie, Privatdozent Dr. Vivek Venkataramani. Er war der erste Patient des Onkologen, der seit Mai 2023 das Team der ISZ verstärkt. Bei diesem Fall sei der



Vergleich „wie Phönix aus der Asche“ durchaus berechtigt. Denn so einen Fall sehe man in der Onkologie selten. „Das Monitoring mit der Smartwatch unterstrich den Einfluss von Selpercatinib auf die deutlich verbesserte Lebensqualität und bestätigte die Wirksamkeit der Therapie durch verbesserte körperliche Leistungsindikatoren. Die Messung der Schrittzahl und der Herzfrequenz lieferte einen Echtzeit-Einblick in das Aktivitätsniveau und die physiologischen Reaktionen des Patienten.“

Als der Patient seine drei Chemotherapien erhielt, ging jeder Wechsel mit einer Abnahme der Schrittzahl einher, was den zunehmenden Einfluss der Krankheit und der Nebenwirkungen der Behandlung widerspiegelte. Im Gegensatz dazu markierte die Einführung von Selpercatinib eine positive Wende mit einer klaren und schnellen Zunahme der Schrittzahl, was auf eine verbesserte Mobilität und ein Ansprechen auf die Therapie hindeutete. Gleichzeitig wies eine signifikante Abnahme der durchschnittlichen Ruheherzfrequenz auf eine verringerte systemische Belastung und eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands hin.

Der Zustand des Patienten ist seit über einem Jahr stabil, es sind nur noch minimale Restbefunde vorhanden. Er hat keine Schmerzen mehr, nimmt wieder aktiv am Leben teil, treibt Sport, hat einen deutlich besseren Appetit und sein Gewicht hat sich normalisiert.

Fallbericht motiviert Forschende und Behandelnde

„Unser Fallbericht zeigt, wie moderne Technologien, insbesondere Smartwatches, in der personalisierten Medizin eingesetzt werden können, um Behandlungserfolge schneller und präziser sichtbar zu machen – nicht nur für die Behandelnden, sondern auch für Patientinnen und Patienten“, sagt Vivek Venkataramani. Für die Betroffenen böten diese Geräte die Chance, mögliche körperliche Frühwarnzeichen kontinuierlich zu erfassen und selbstständig im Auge zu behalten. Der Mediziner, der Fallbeispiele wie diese regelmäßig in seinen Vorlesungen „Neues aus der Präzisionsonkologie“ darstellt, plant, künftig auch tragbare Technologien, sogenannte Wearables, in klinische und akademische Studien zu integrieren und zu evaluieren.

Barbara Deschler-Baier betont, dass der Fallbericht eine enorme Motivation für Forschende und Behandelnde sei, die personalisierte Diagnostik und Therapie weiter zu verfeinern und möglichst vielen Patientinnen und Patienten zugänglich zu machen: „Genveränderungen wie Fusionen im RET-Gen konnten gelegentlich die Ursache für die Entstehung verschiedener Krebsarten [offenlegen] und bieten ideale Angriffspunkte für Präzisionsmedikamente, die gezielt Krebszellen bekämpfen und gesunde Zellen schonen. Fallberichte wie dieser zeigen

das Potenzial einer hochmodernen, zielgerichteten Krebstherapie.“

Strahlentherapie

Täglich individuelle Tumorbestrahlung

Jeden Tag ist unser Körper ein kleines bisschen anders. Der Darm ist mal mehr und mal weniger gefüllt; mal grummelt darin mehr Luft,

mal weniger. Gestern war die Nase noch frei – heute muss man sich öfters die Nase putzen, die Nasennebenhöhlen sind verschleimt. Ganz zu schweigen davon, dass viele Menschen schlichtweg im Laufe der Zeit Gewicht verlieren oder zunehmen.

Die meisten Unterschiede, die sich im Körper von einem Tag zum anderen zeigen, sind nur gering und spielen sich in Ausmaßen von Mil-



limetern ab. „Aber bei Krebskranken, die mit Protonen bestrahlt werden, können selbst solche kleinen Veränderungen erhebliche Auswirkungen auf die optimale Strahlendosis haben“, sagt Francesca Albertini, Medizininphysikerin am Protonentherapiezentrum des Paul Scherrer Instituts (PSI). Mehr oder weniger Schleim, Luft, Muskulatur oder Fett – all das ist bei der Berechnung des Behandlungsplans zu berücksichtigen.

Forschenden am PSI ist es in einer weltweiten Premiere nun erstmals gelungen, diese Vorgehensweise erfolgreich in den täglichen klinischen Alltag zu integrieren. Diese Pionierleistung des Zentrums für Protonentherapie in Villigen wird eine bereits jetzt exzellente Behandlung noch weiter verbessern.

Protonen gegen Krebs

Genau wie Photonen bei der gewöhnlichen Strahlentherapie töten Protonen Krebszellen ab. Protonen sind allerdings Teilchen mit Masse und Ladung, und ihre Eindringtiefe ins Gewebe ist physikalisch ganz genau vorbestimmt. Sie verlieren auf dem Weg durch den Körper nur wenig Energie und geben den größten Teil in ihrem Ziel, dem Tumor, ab. Sie bleiben dort förmlich stecken.

Damit der Tumor möglichst vollständig bestrahlt und das umliegende Gewebe geschont wird, werden Patientinnen und Patienten vor Beginn der Protonentherapie im Computertomograf (CT) gescannt. Es wird ein Behandlungsplan erstellt: Dabei berechnet die Ärztin oder der Arzt, welche Körperareale genau mit dem Protonenstrahl dreidimensional abzurastern sind und wie energiereich der Strahl dabei sein muss.

Während einer Protonentherapie wird der Tumor an fünf Tagen in der Woche bestrahlt, über meist zwei bis sieben Wochen. Wird der Behandlungsplan jeden Tag aufs Neue an die tagesaktuelle Anatomie der Patientin oder des Patienten angepasst, wird die Bestrahlung noch zielgenauer.

Schnell und sicher

Bei dem neuen Workflow wird vor jeder Bestrahlung eine niedrigdosierte CT-Aufnahme angefertigt. Die Strahlendosis der Protonentherapie wird dann – je nach tagesaktueller Anatomie sowie Positionierung der Patientin oder des Patienten auf der Behandlungsloge – neu berechnet. Dafür haben die PSI-Forschenden um Francesca Albertini eine Software entwickelt, die den Behandlungsplan an die jeweils aktuelle Situation – ausgehend von einem CT-Bild – anpasst. Anschließend wird sofort nach dem neuen Plan bestrahlt.

„Ein solches Verfahren bringt im Grunde nur Vorteile mit sich“, sagt Francesca Albertini. „Wir können sicherstellen, dass das Zielvolumen – sprich der Tumor – genau getroffen wird. Dabei verkleinert sich insgesamt die Strahlenlast, da gesundes Gewebe weniger belastet wird.“

Möglicher Nachteil kann sein, dass insgesamt mehr Zeit pro Anwendung verstreicht, weshalb die Patientinnen und Patienten länger auf der Liege verharren müssen. Im ungünstigsten Fall könnten pro Tag weniger Menschen behandelt werden, es profitieren also weniger von der Protonentherapie. „Es war uns daher wichtig, vor allem die Geschwindigkeit des Ablaufs zu optimieren“, betont Albertini. Mit Erfolg: Insgesamt dauerte die Bestrahlung mit Anpassung des Behandlungsplans im Schnitt lediglich vier Minuten länger als ohne das neue Verfahren.

Der Anfang ist gemacht

In einer ersten Machbarkeitsstudie, die jetzt im Journal Physics in Medicine and Biology erscheint, haben PSI-Forschende um Francesca Albertini das neue Verfahren an fünf Patientinnen und Patienten umgesetzt, die gegen Tumorarten in knochenreichen Körperregionen bestrahlt wurden, etwa am Schädel und der Schädelbasis. In diesen Regionen sind weniger tägliche Veränderungen zu erwarten als

etwa im Unterleib, wo allein schon die Füllung von Darm und Blase großen Einfluss haben. In einem nächsten Schritt werden die Forschenden ihren Workflow nun auch für Tumorarten in solchen Körperregionen etablieren.

Zwar bedeutet eine zusätzliche CT-Aufnahme pro Tag zunächst eine erhöhte Strahlenbelastung. „Wir gehen aber davon aus, dass sich das Risiko für sekundäre Krebserkrankungen, die erst durch die Bestrahlung ausgelöst werden, durch den neuen Prozess nicht erhöht“, sagt Damien Weber, Leiter und Chefarzt des Zentrums für Protonentherapie. „Im Gegenteil: Das Risiko sinkt eher.“ Denn da durch den Workflow die Protonentherapie insgesamt noch zielgenauer wird, bedeutet das im Endeffekt eine Netto-reduktion an Strahlenbelastung. Zudem wird für die tägliche CT-Aufnahme eine besonders strahlungsarme Technik benutzt.

„In einigen Jahren werden vermutlich alle Protonentherapiezentren der Welt solche täglichen Anpassungen implementieren“, sagt Antony John Lomax, Gruppenleiter Klinische Medizin-Physik und Mitautor der Studie. Er vermutet, dass es bald auch kommerzielle Lösungen geben wird, etwa Software, die Anpassungen an den Behandlungsplan vornimmt. „Dass wir die Ersten sind, die einen solchen Workflow im klinischen Alltag bei der Protonentherapie angewendet haben, ist ein wichtiger Schritt dahin.“

Wann ist die beste Tageszeit für eine Krebsbehandlung?

Wie gut Medikamente wirken, hängt auch davon ab, zu welcher Tageszeit sie eingenommen werden. Der Grund: Unser Körper arbeitet nicht immer gleich, sondern im Takt der inneren Uhr, auch zirkadianer Rhythmus genannt. Da dieser bei jedem Menschen verschieden ist und von vielen Faktoren abhängt, ist es jedoch schwierig, die Medikamenteneinnahme individuell darauf abzustimmen. Forschende der Charité – Universitätsmedizin Berlin haben nun am Beispiel bestimmter Brustkrebs-Zelllinien eine Methode entwickelt, mit der der optimale Zeitpunkt für eine Krebsbehandlung bestimmt werden kann.

Die innere Uhr steuert den Rhythmus vieler Körperfunktionen und Stoffwechselprozesse: Schlaf und Verdauung zum Beispiel. Doch nicht nur die Organe sind zu verschiedenen Tageszeiten mehr oder weniger aktiv. Auch die einzelnen Zellen folgen dem Takt der inneren Uhr und reagieren zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich auf äußere Einflüsse. Das ist für die Chemotherapie bei Krebs von großer Bedeutung. Man weiß aus früheren Studien, dass die Wirkung einer Chemotherapie dann am effektivsten ist, wenn die Tumorzellen sich gerade teilen. In der klinischen Behandlung wurde dieses Erkenntnis jedoch bisher kaum

genutzt.

Deshalb hatte sich ein interdisziplinäres Team an der Charité unter der Leitung von Dr. Adrián Enrique Granada vom Charité Comprehensive Cancer Center zum Ziel gesetzt, diese Lücke zu schließen. Das Team machte sich auf die Suche nach dem optimalen Zeitpunkt für die Medikamentenverabreichung – basierend auf den individuellen zirkadianen Rhythmen der Tumoren.

Beispiel triple-negativer Brustkrebs

„Wir haben Zellen von Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs kultiviert, um zu beobachten, wie sie zu unterschiedlichen Tageszeiten auf die verabreichten Medikamente reagieren“, erläutert Carolin Ector, wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe von Adrián Granada. Triple-negativer Brustkrebs ist eine besonders aggressive Form von Brustkrebs, gegen die es nur wenige Therapieoptionen gibt. „Mit Live-Imaging, einer Technik zur kontinuierlichen Beobachtung lebender Zellen, und komplexen Datenanalysetechniken konnten wir die zirkadianen Rhythmen, Wachstumszyklen und Medikamentenreaktionen dieser Krebszellen genau überwachen und bewerten.“

Auf diese Weise haben die Forschenden bestimmte Tageszeiten identifiziert, zu denen

Krebszellen am anfälligsten für Medikamentenbehandlungen sind. So stellte sich zum Beispiel heraus, dass bei einer bestimmten Krebszelllinie das Chemotherapeutikum 5-Fluorouracil zwischen 8 und 10 Uhr morgens am besten wirkte. Maßgeblich dafür – das zeigt die Studie ebenfalls – sind bestimmte zelluläre und genetische Faktoren. Die Wissenschaftler:innen konnten sogar herausfinden, welche Gene ausschlaggebend für die zirkadiane Wirkung bestimmter Medikamente sind. „Wir nennen diese Gene ‚core clock genes‘, also zentrale Uhren-Gene. Sie beeinflussen die Empfindlichkeit von Krebszellen gegenüber Behandlungen zu verschiedenen Tageszeiten erheblich“, sagt Adrián Granada.

Profile zeigen Reaktionen von Krebszelltypen auf Medikamente

Mit diesem Ansatz lassen sich detaillierte Profile erstellen, die zeigen, wie verschiedene Krebszelltypen zu verschiedenen Zeiten auf verschiedene Medikamente reagieren. „Das kann helfen, die effektivsten Medikamentenkombinationen zu identifizieren“, sagt Adrián Granada. „Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass personalisierte Behandlungspläne basierend auf den individuellen zirkadianen Rhythmen die Wirksamkeit von Krebstherapien erheblich verbessern könnten“, schlussfolgert der Wissenschaftler. Auch unerwünschte Nebenwirkungen ließen sich

damit reduzieren.

Damit diese Erkenntnisse bald Eingang in die klinische Praxis finden, sollen die Ergebnisse in Studien mit einer größeren Patientinnengruppe überprüft werden. „Darüber hinaus planen wir, die molekularen Mechanismen hinter den zirkadianen Einflüssen auf die Medikamentensensitivität zu untersuchen, um die Behandlungszeitpunkte weiter zu optimieren und neue therapeutische Ziele zu identifizieren“, sagt Adrián Granada.

Nachsorge

Blutkrebs: Bessere Versorgung nach innovativer Zelltherapie

Aufgrund von innovativen Zelltherapien haben sich die Heilungschancen bei Patientinnen und Patienten mit Blut- oder Lymphdrüsenkrebs in den vergangenen Jahren deutlich verbessert. Das Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden ist eines von drei hämatologischen Zentren in Sachsen, an denen Patientinnen und Patienten mit einer Stammzelltransplantation oder einer CAR-T-Zell-Therapie behandelt werden können. Nach diesen komplexen Therapien besteht für die Betroffenen ein hohes Risiko für lebensgefährliche Komplikationen. Dort setzt unter anderem das Projekt SPIZ (sektorenübergreifende Versorgung von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen nach innovativer

Zelltherapie) an. „Patientinnen und Patienten, die in diese Studie eingeschlossen werden, erhalten eine intensive Nachsorge, unabhängig ihres Wohnortes“, sagt Prof. Michael Albrecht, Medizinischer Vorstand am Uniklinikum. „Ziel ist es, schwere Komplikationen rechtzeitig zu erkennen, aber lange Fahrten ins Krankenhaus zu vermeiden.“

Im Rahmen des neuen Nachsorgeprogramms SPIZ werden seit Februar 2024 insgesamt 302 Patientinnen und Patienten aus den drei sächsischen hämato-onkologischen Zentren an den Uniklinika in Dresden und Leipzig sowie am Klinikum Chemnitz in die Studie eingeschlossen, nachdem sie eine der neuartigen Zelltherapien erhalten haben. Das Einzugsgebiet beträgt bis zu 200 Kilometer, was regelmäßige ambulante Vorstellungen in der Nachsorge erschwert. „In Studien sind die Ergebnisse der innovativen Zelltherapien besser als in der Routineversorgung, was nicht zuletzt an einer effektiven Nachsorge liegen dürfte. Unser Anspruch ist es, dieses Potenzial der Therapien in die Versorgungsrealität vor allem im ländlichen Raum zu übertragen“, erklärt Prof. Martin Bornhäuser, Direktor der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Dresden und Mitglied im geschäftsführenden Direktorium des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC).

SPIZ hat zum Ziel, die Patientinnen und Patienten engmaschig und digital unterstützt unter anderem mittels App und Videosprechstunde zu betreuen, um Komplikationen nach der Zelltherapie rechtzeitig zu erkennen und die Lebensqualität der beteiligten Patientinnen und Patienten zu erhöhen. Zugleich sollen ihnen übermäßig viele lange Fahrten für die regelmäßige Nachsorge in die Zentren erspart werden, indem abwechselnd zu den Ambulanzvorstellungen am Zentrum Hausbesuche durch onkologische Fachpflegekräfte durchgeführt werden. Am Universitätsklinikum Dresden werden in diesem Jahr etwa 80 bis 100 Blutkrebspatientinnen und -patienten über das Programm SPIZ betreut. Weitere Patientinnen und Patienten werden an den ebenfalls beteiligten Zentren Universitätsklinikum Leipzig und Klinikum Chemnitz behandelt. Um die Wirksamkeit zu prüfen, ist SPIZ als randomisiert kontrollierte Studie konzipiert, wobei der innovative Versorgungspfad mit der aktuellen Regelversorgung verglichen wird. Zusammen mit dem Konsortialpartner AOK PLUS wird zudem eine gesundheitsökonomische Analyse durchgeführt, um nach einer positiven Evaluation die Übertragung in die Regelversorgung zu ermöglichen.



Mittels App werden Symptome dokumentiert

Das Programm SPIZ sieht in der intensivierten Nachsorge in Ergänzung zu ambulanten Vorstellungen Video-Sprechstunden vor, um eine schnelle Abklärung von Symptomen zu ermöglichen und lange Anfahrtswege zu reduzieren. Zudem kommt eine „Onko-Nurse“ in regelmäßigen Abständen zu Hausbesuchen, kann den Zustand der Betroffenen vor Ort beurteilen, Blut abnehmen, Angehörige beraten und den Unterstützungsbedarf im häuslichen Umfeld einschätzen. In einer speziellen App dokumentieren die Patientinnen und Patienten kontinuierlich Symptome und weitere wichtige Parameter. Die Daten werden an fünf Tagen pro Woche von onkologischen Fachpflegekräften ausgelesen und bei Auffälligkeiten dem ärztlichen Personal vorgelegt. Regelmäßige Online-Fallkonferenzen ermöglichen die enge Zusammenarbeit aller in die Patientenversorgung eingebundenen Akteure, etwa aus den Bereichen Sozialarbeit, Psychoonkologie, der niedergelassenen Ärzteschaft und den onkologischen Zentren. Bei Fragen und Problemen können sich die Patientinnen und Patienten jederzeit an speziell geschulte Case-Managerinnen und -Manager wenden, die zudem alle Termine sowie die Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Akteuren koordinieren.

„Wir erwarten, dass aufgrund der verbesserten Nachsorge weniger notfallmäßige Krankenhauseinweisungen erfolgen, die mit erheblichen Kosten verbunden sind. Zum anderen können durch Video-Sprechstunden lange und damit teure Anfahrten reduziert werden, die in der Regel per Taxi erfolgen, da die Betroffenen aufgrund von Medikation und Abwehrschwäche zumeist weder öffentliche Verkehrsmittel noch das eigene Auto nutzen können“, erklärt Dr. Jan Moritz Middeke von der Medizinischen Klinik I des Uniklinikums Dresden und Forschungsgruppenleiter am Else-Krüner-Fresenius-Zentrum für Digitale Gesundheit (EKFZ).

Die AOK Plus begleitet das Projekt aktiv und stellt Abrechnungsdaten zur Verfügung. Alle Auswirkungen des Projektes auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der teilnehmenden Patientinnen und Patienten sowie die entstehenden Kosten werden kontinuierlich durch das Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV) erfasst und evaluiert. Bei positiver Evaluation soll die im Projekt vorgeschlagene Versorgungsform dauerhaft in die Regelversorgung der Krankenversicherungen überführt werden. Das Konsortialprojekt wird aus dem Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gefördert.

Erste Patientin am Uniklinikum wird über SPIZ versorgt

Als eine der ersten Patientinnen wurde Elke Hartwig am Uniklinikum Dresden in das Programm aufgenommen. 2019 bekam die heute 60-Jährige die Diagnose Multiples Myelom, eine bösartige Knochenkrankung, die zu den Blutkrebsarten zählt. Elke Hartwig ließ damals bei ihrem Arzt heftige Rippen- und Rückenschmerzen abklären, eine Untersuchung im MRT zeigte schließlich den Tumorbefall ihres Skeletts. Daraufhin wurde sie ans Uniklinikum überwiesen. „Das war ein großer Glücksgriff für mich“, sagt Elke Hartwig heute. Zunächst erfolgte eine Behandlung mittels Stammzelltransplantation, doch der Krebs kam zurück. Inzwischen zeigten andere, innovative Zelltherapien gute Erfolge. „In diesem Bereich hat sich in den vergangenen ein, zwei Jahren unheimlich viel getan“, sagt Dr. Katharina Egger-Heidrich, Fachärztin für Innere Medizin. Zwar sei ein Multiples Myelom anders als etwa akute Leukämie nicht heilbar. „Wir haben mit den neuartigen Zelltherapien aber gute Remissionen erreicht.“ Das heißt, die Krankheitserscheinungen können hinausgezögert werden.

Seit Anfang Januar wird Elke Hartwig mit einer CAR-T-Zell-Therapie behandelt, die sehr gut anschlägt. Dabei handelt es sich um eine Krebsimmuntherapie, bei der T-Zellen aus dem Blut gesammelt und gentechnisch so verändert

werden, dass sie Krebszellen im Körper selbst bekämpfen. „Das macht mir zumindest die Hoffnung, dass ich die Zeit mit meinen Enkelkindern noch etwas genießen kann“, sagt die Patientin, die in Arnsdorf im Dresdner Umland wohnt. Dass sie nun über das Projekt SPIZ täglich Feedback über ihren Gesundheitszustand an das Uniklinikum meldet, gibt Elke Hartwig Sicherheit. „Es ist ein gutes Gefühl, über die App in Verbindung mit dem medizinischen Personal zu stehen.“ Dort gibt sie etwa an, wie hoch der Blutdruck und die Körpertemperatur ist und ob sie Fieber oder sonstige Beschwerden hat. „Sollten Auffälligkeiten auftreten, meldet sich eine Ärztin oder ein Arzt und bespricht das weitere Vorgehen“, sagt Dr. Katharina Egger-Heidrich.

Neben dem Uniklinikum Dresden sind mit Saxocell, NIO/BNHO (Verbände niedergelassener Onkologinnen und Onkologen), dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) und dem Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV) der Hochschulmedizin Dresden weitere, miteinander vernetzte Partner an dem Projekt beteiligt. Das Zukunftscluster Saxocell fokussiert sich insbesondere auf die aktuellen Entwicklungen im Bereich der Genmodifikation, insbesondere von Immunzellen. Diese modifizierten oder editierten Zellen können, wenn sie beispielsweise mit spezifischen tumorerkennenden Rezeptoren ausgestattet werden, Tumor- und

andere krankheitsverursachende Zellen vernichten. Solche chimären Antigenrezeptoren, oder einfach CARs, sind in der Vision von SaxoCell der Schlüssel zur Herstellung „lebender Arzneimittel“. CARs können das Immunsystem auf fast jedes beliebige Ziel umleiten. Nach gentechnischer Modifikation, entweder der eigenen Zellen von Patientinnen und Patienten oder von Zellen, die für alle Patientinnen und Patienten verwendet werden können (sogenannte allogene Ansätze), kann es theoretisch möglich werden, viele ernsthafte Erkrankungen erstmals wirklich ursächlich zu heilen.

Robotik

Miniaturoboter im Konvoi für die endoskopische Chirurgie

Miniaturoboter im Millimetermaßstab haben oft nicht ausreichend Kraft, um Instrumente für die endoskopische Chirurgie durch den Körper zu transportieren. Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) schalten nun mehrere millimeterkleine TrainBots zusammen und statten sie außerdem mit verbesserten „Füßchen“ aus. Mit diesem Roboter-Konvoi konnten die Forschenden erstmals mit einem elektrochirurgischen Eingriff experimentell einen Gallengang-Verschluss behandeln.

Die Liste denkbarer Einsatzgebiete für Miniaturoboter in der Medizin ist lang: von der ge-

zielten Medikamentenapplikation über Kundschafter-Tätigkeiten bis hin zu chirurgischen Eingriffen. Für dieses Aufgabenspektrum wurde bereits ein ganzes Arsenal an Robotern entwickelt und geprüft, vom Nanometer- bis zum Zentimeter-Maßstab.

Allerdings stoßen die heute verfügbaren kleinen Helfer bei vielen Aufgaben an ihre Grenzen. Zum Beispiel in der endoskopischen Mikrochirurgie. Die benötigten Instrumente sind oftmals zu schwer, als dass ein einzelner millimeterkleiner Roboter sie ans Ziel schleppen könnte. Ein weiteres häufiges Problem: Vielfach müssen sich die Roboter kriechend fortbewegen. Doch die Oberflächen zahlreicher Körperstrukturen sind mit Schleim bedeckt, auf der die Roboter ausrutschen und nicht mehr von der Stelle kommen.

„Spikes“ an den Füßen sorgen für dreifache Vortriebskraft

Ein Team um Tian Qiu am DKFZ Standort Dresden hat nun einen Lösungsansatz für diese beiden Probleme entwickelt: Sie schalten mehrere einzelne Roboter-Einheiten im Millimetermaßstab zu einem Konvoi zusammen. Die Einheiten sind mit verbesserten „rutschfesten“ Füßchen ausgestattet. Mit vereinter Kraft sind sie in der Lage, ein endoskopisches Instrument zu transportieren. Der TrainBot-Konvoi funktioniert ohne Kabel, ein rotierendes Magnet-

feld steuert die einzelnen Einheiten simultan. Die magnetische Steuerung ermöglicht Bewegungen in Ebene sowie die Kontrolle der Rotation. Das externe Steuer- und Kontrollsystem funktioniert über Distanzen der menschlichen Körpermaße.

OP-Einsatz im Gallengang

Die Dresdener DKFZ-Forscher konnten mit ihrem Roboter-Konvoi aus drei TrainBot-Einheiten bereits einen chirurgischen Eingriff simulieren: Bei Gallengangkrebs kommt es sehr häufig zu einem Verschluss des Gallengangs und dadurch zum Gallenstau, eine für die Betroffenen sehr gefährliche Situation. In diesem Fall muss der Verschluss endoskopisch diagnostiziert und geöffnet werden. Dazu wird ein flexibles Endoskop über den Mund in den Dünndarm und von dort in den Gallengang vorgeschoben. Eine große Schwierigkeit ist dabei unter anderem, mit dem Endoskop den scharfen Winkel zwischen Gallengang und Dünndarm zu überwinden.

„Hier kann der flexible Roboter-Konvoi seine Stärken ausspielen“, sagt Projektleiter Tian Qiu. Das zeigte sein Team an aus einem Schwein entnommenen Organen. Der Roboter-Konvoi konnte ein endoskopisches Instrument zur elektrischen Gewebeabtragung in den Gallengang manövrieren. War die Spitze der Draht-Elektrode an Ort und Stelle angekommen, wurde

elektrische Spannung angelegt und eine Gewebepblockade nach und nach elektrisch abgetragen, Mediziner sprechen von „Elektrokauterisierung“. Die verwendete Drahtelektrode war 25 cm lang und dreieinhalbmal so schwer wie eine TrainBot-Unit. „Anschließend kann beispielsweise ein weiterer TrainBot-Konvoi einen Katheter für die Drainage heranschaffen oder Medikamente applizieren“, sagt Moonkwang Jeong, Erstautor der aktuellen Arbeit.

„Nach den vielversprechenden Ergebnissen bei Einsatz des TrainBot-Konvois sind wir optimistisch, Miniaturroboter für weitere Aufgaben in der endoskopischen Chirurgie entwickeln zu können“, sagt Tian Qiu.



Die Diagnose Blutkrebs wirft viele Fragen auf.

Die Webseite AbbVie Care bietet Antworten. Sie steht Betroffenen und Vertrauenspersonen mit Informationen, Anregungen und Unterstützung zur Seite.

Nützliche Informationen rund um das Thema Blutkrebs zum Download



Blutkrebsformen und ihre Therapie, der Alltag mit der Erkrankung oder sozialrechtliche Themen: Die Broschüren von AbbVie Care bieten verständliche Informationen und praktische Hilfestellung.



Einfach herunterladen unter:
www.abbvie-care.de/info-downloads

Ernährungsbuch



Essen bedeutet Genuss und Lebensqualität und sollte gerade jetzt nicht zu kurz kommen. Das Arbeitsbuch zur Ernährung unterstützt Sie mit hilfreichen Antworten, Tipps und Tricks.

Bestellen Sie Ihr persönliches Exemplar unter
www.abbvie-care.de/ernaehrung-buch

Was ist Blutkrebs?

Der Begriff Blutkrebs umfasst verschiedene Erkrankungen des blutbildenden Systems. Bei AbbVie Care erfahren Sie mehr über die unterschiedlichen Arten und Verlaufsformen und erhalten **praktische Informationen zur Behandlung** z. B. von AML, CLL, DLBCL oder FL. Das **Blutkrebs-Lexikon** erklärt leicht verständlich medizinische Fachbegriffe zu Blutkrebs.

Leben mit Blutkrebs

Die Diagnose Blutkrebs kann eine Herausforderung sein, doch trotzdem ist es möglich, ein erfülltes Leben zu führen. Die Webseite von AbbVie Care gibt viele Anregungen und Hilfestellung zum Umgang mit der Erkrankung und für einen bewussten Lebensstil, etwa zu **Bewegung** oder einer **genussvollen Ernährung**. Tipps zur Arztsuche und Hinweise auf **Selbsthilfeinitiativen** bieten weitere Unterstützung.

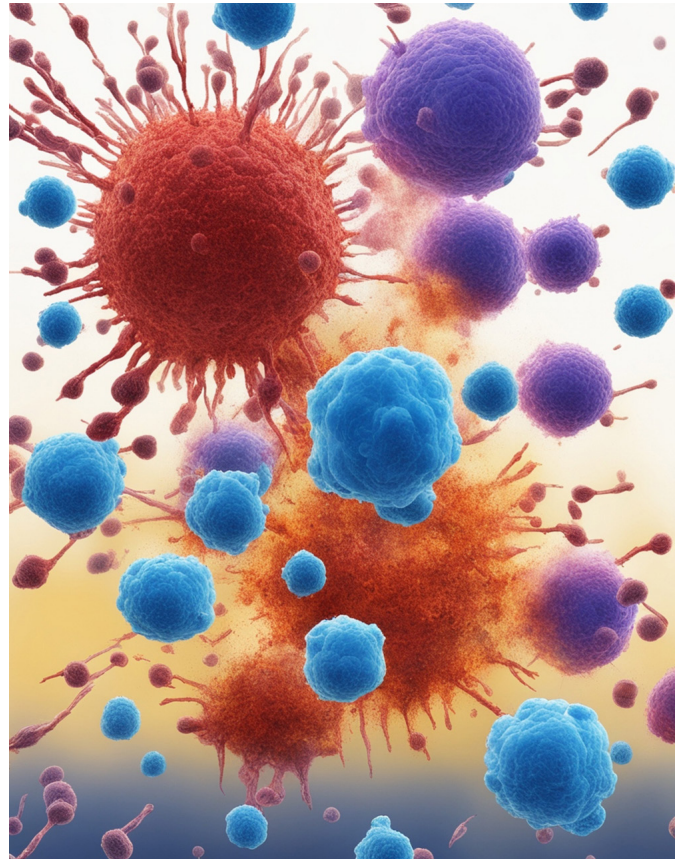


Online gut informiert unter:
www.abbvie-care.de/info-blutkrebs

Kochsalz aktiviert Anti-Tumorzellen

Natriumchlorid, allgemein als „Kochsalz“ bekannt, war in der Geschichte ein kostbares Handelsgut. Heute ist Speisesalz günstig zu haben und in der Küche unverzichtbar. Daher ist es nicht verwunderlich, dass es längst auch Einzug in unseren Sprachgebrauch gefunden hat – wobei nicht alle Ausdrücke immer etwas Gutes verheißen. Die Redewendung „jemandem Salz in die Wunde streuen“ könnte allerdings bald einen positiven Twist erhalten, und zwar in der Krebstherapie.

War man mit einer Krebserkrankung früher meist dem Tode geweiht, so konnte die Forschung in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte erzielen und die Überlebensdauer bei hoher Lebensqualität für viele Krebsarten deutlich erhöhen. In jüngster Zeit hat sich vor allem die adoptive T-Zell-Therapie zu einem wirksamen Instrument der Behandlung entwickelt. Hier werden bestimmte körpereigene weiße Blutkörperchen, die T-Zellen, so modifiziert, dass sie gezielt Tumorzellen erkennen und bekämpfen können. Die Effektivität dieser Methode wird dabei durch die Stoffwechselaktivität der T-Zellen beeinflusst, die in der immunsuppressiven Umgebung eines Tumors gewöhnlich unterdrückt wird. Es ist deshalb wichtig, Faktoren zu identifizieren, die diese Unterdrückung überwinden.



Das Team um Christina Zielinski vom Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (Leibniz-HKI) in Jena fand nun einen dieser Faktoren: Natriumionen – ein Bestandteil von Natriumchlorid – verstärken die Effizienz antitumoraler T-Zellen. Die Forschenden konnten zeigen, dass Brustkrebs-Tumoren eine höhere Natriumkonzentration als gesundes Gewebe aufweisen und dass T-Zellen besonders stark gegen Tumoren

agieren, wenn die unmittelbare Umgebung eine höhere Natriumkonzentration aufweist. Dann haben diese Patienten sogar eine längere Überlebensdauer.

„Wir konnten zeigen, dass Natrium die Immunantwort von CD8+-T-Zellen verstärkt“, sagt Chang-Feng Chu, ein Erstautor der Studie. CD8+-T-Zellen sind Immunzellen, die Tumorzellen oder mit Viren infizierte Zellen im Körper erkennen und abtöten können. „Frühere Forschungsergebnisse zeigten bereits, dass Natrium andere T-Zelltypen reguliert, die an Autoimmunerkrankungen und Allergien beteiligt sind. Wir wollten herausfinden, welchen Einfluss Natrium speziell auf die Aktivität menschlicher CD8+-T-Zellen hat“, erklärt Shan Sun, eine weitere Erstautorin.

Die Forschenden untersuchten deshalb mit verschiedenen Technologien die Wirkung von Natriumionen auf die Genregulation und den Stoffwechselprozess von CD8+-T-Zellen. „Wir haben die menschlichen T-Zellen dafür mit Salz vorbehandelt und dann mit Tumoren kultiviert. Außerdem haben wir Maus-Experimente mit T-Zellen durchgeführt“, erklärt Chu das Schlüsselexperiment.

Immunzellen werden fitter

Die Forschenden stellten fest, dass das Salz die metabolische Fitness der CD8+-T-Zellen ver-

bessert, indem es die Aufnahme von Zucker und Aminosäuren und damit die Energiegewinnung in den Zellen steigert. Dadurch waren die Immunzellen besser in der Lage, Tumorzellen auszuschalten, wie die Experimente an Zellkulturen und Mäusen gezeigt haben. „Bei den Mäusen schrumpften Pankreastumore, nachdem wir ihnen mit Salz vorbehandelte T-Zellen gespritzt haben“, sagt Chu.

Aber wie genau wirkt das Natrium in der Zelle? „Natriumionen erhöhen die Aktivität der Natrium-Kalium-Pumpe an der Zellmembran von T-Zellen. Das führt zu einer Veränderung des Membranpotenzials, was wiederum die Aktivierung des T-Zell-Rezeptors verstärkt“, berichtet Sun. „Diese Signalverstärkung erleichtert es den Immunzellen, Tumorzellen effizienter zu töten.“ Ihr Kollege Chu ergänzt: „Das Salz schützt die T-Zellen außerdem vor zu schneller Erschöpfung. Das ist wichtig, weil erschöpfte T-Zellen nach und nach ihre Fähigkeit verlieren, Krebszellen zu bekämpfen.“

Das Forschungsteam empfiehlt, Natriumchlorid künftig als einen positiven Regulator für die „Killer“-Funktion von T-Zellen einzusetzen. Dabei geht es freilich nicht darum, dass die Patienten mehr Salz in der Ernährung zu sich nehmen. Vielmehr ist denkbar, dass die Immunzellen außerhalb des Körpers einer erhöhten Salzkonzentration ausgesetzt werden und nach Verabreichung an die Patienten hochaktiv

gegen Tumorzellen zu Felde ziehen. Gewöhnliches Kochsalz könnte also adoptiv übertragene T-Zellen im Kampf gegen Krebs und möglicherweise auch gegen Infektionskrankheiten unterstützen, die eine Abwehr infizierter Zellen erfordern. Dass jemandem „Salz in die Wunde gestreut“ wird, muss also nicht zwingend nur eine negative Redewendung bleiben.

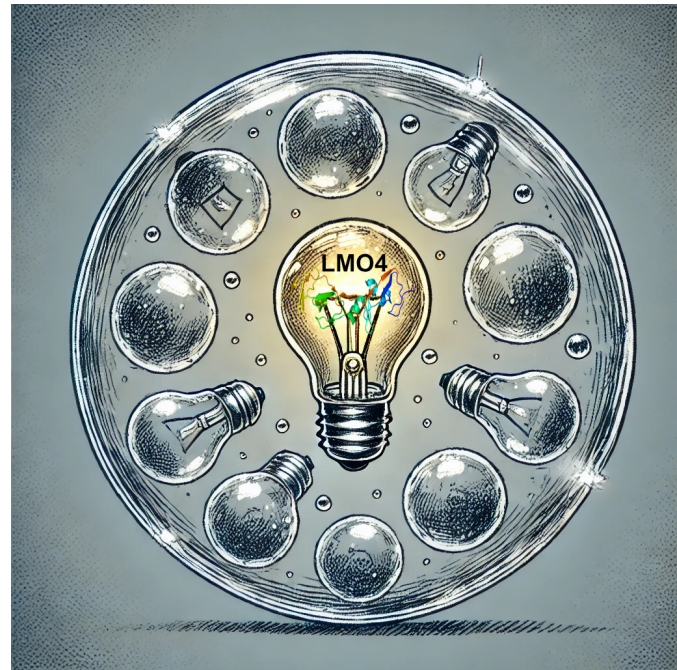
Verborgenes Potenzial freilegen

LMO4 steigert die Fähigkeiten von T-Zellen zur Krebsbekämpfung

Forscher des Leibniz-Instituts für Immuntherapie (LIT), des Universitätsklinikums Regensburg (UKR) und des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) haben CD8+ T-Zellen so verändert, dass sie das Gen LMO4 künstlich exprimieren und dadurch ihre Wirksamkeit gegen Tumore erhöhen können.

T-Zell-Therapien, bei denen gentechnisch veränderte T-Zellen des menschlichen Immunsystems als Therapeutika eingesetzt werden, revolutionieren die medizinische Onkologie, indem sie bisher unheilbare Blutkrebserkrankungen wirksam behandeln. Ihr Erfolg bei soliden Tumoren ist jedoch begrenzt. Wie können wir diese Therapien gegen ein breiteres Spektrum von Krebsarten wirksamer machen? Jüngste Studien haben gezeigt, dass stammzellähnliche Gedächtnis-T-Zellen, eine besondere Art von T-Zellen, die für ihre Langlebigkeit

und ihre Fähigkeit zur Vermehrung bekannt sind, der Schlüssel zur erfolgreichen Tumorbekämpfung sind.



Forscher der Abteilung für funktionelle Immunzellmodulation (LIT), Innere Medizin III (UKR), und des Labors für molekulare Immunologie (Immunologiezentrum des NHLBI) entwickeln neue Methoden, um die Bildung dieser leistungsstarken T-Zellen zu verbessern. Durch ein CRISPR-Aktivierungsscreening – eine Methode, mit der Wissenschaftler viele unterschiedliche Gene in Zellen aktivieren, um herauszufinden, welche spezifische Wirkungen sie haben – entdeckte das Team, dass das Gen LMO4 die stammzellähnlichen Eigenschaften von T-Zel-

len verstärken kann, wodurch sie effektiver gegen Krebs werden. Durch den Einsatz von Werkzeugen der synthetischen Biologie zur Einführung von LMO4 in krebsbekämpfende T-Zellen fanden sie heraus, dass sich diese veränderten T-Zellen stärker ausbreiten, länger leben und dem Alterungsprozess widerstehen. „Als wir LMO4 in T-Zellen erhöhten, stellten wir fest, dass diese Zellen in einem ‚stammzell-ähnlichen‘ Zustand bleiben, wodurch sie länger überleben und Krebs effektiver bekämpfen können“, erklärt Roland C. Schelker, einer der leitenden Forscher.

Wie entfaltet LMO4 seine Magie?

Der Schlüssel ist ein Signalweg, an dem ein Molekül namens IL-21 und ein Protein namens STAT3 beteiligt sind. Wenn IL-21 an seinen Rezeptor auf der Oberfläche der T-Zelle bindet, löst es eine Reihe von Reaktionen aus, die STAT3 aktivieren. Dieses Protein wandert dann in den Kern der T-Zelle und schaltet bestimmte Gene an, die der Zelle helfen, zu wachsen, zu überleben und zu einer Gedächtniszelle zu werden, die Krebszellen besser erkennen und angreifen kann. Die Wissenschaftler fanden heraus, dass LMO4 an ein Protein namens JAK1 bindet, das an den IL-21-Rezeptor bindet. Diese Bindung stabilisiert den Rezeptor und verbessert seine Fähigkeit, Signale an die T-Zelle zu senden.

Es ist bekannt, dass die IL-21-STAT3-Signa-

übertragung die Bildung von T-Gedächtniszellen mit langer Lebensdauer fördern kann. Zuvor hatten die Forscher herausgefunden, dass die Behandlung von Zellen mit einer Kombination aus IL-21 und einem Inhibitor eines Stoffwechsellzyms (Laktatdehydrogenase) die Antitumor-Wirksamkeit erheblich verbessert. Die aktuelle Studie zeigt, dass diese Kombination zu einer starken Expression von LMO4 führt und dass LMO4 genutzt werden kann, um die STAT3-Signalübertragung direkt in den Antitumorzellen zu verstärken. „Wir haben herausgefunden, dass LMO4 die Antitumor-Wirksamkeit von T-Zellen deutlich steigert“, sagt Dr. Warren J. Leonard, Mitautor der Studie und NIH-Ausnahmewissenschaftler im Labor für Molekulare Immunologie am NHLBI. „Unsere Studie legt außerdem nahe, dass die Steigerung der Expression von Molekülen wie LMO4, eine wertvolle Ergänzung zu anderen immuntherapeutischen Ansätzen zur Bekämpfung von Tumoren darstellen könnte.“

Licht auf versteckte Gene werfen

Ein faszinierender Aspekt dieser Forschung ist, dass LMO4 in T-Zellen normalerweise nur eine begrenzte Funktion hat. Indem sie es künstlich in T-Zellen einführten, haben die Forscher „das Licht angemacht“, um sein verborgenes Potenzial zu enthüllen. „Dies ist eines der besten Beispiele dafür, wie die Überexpression eines Gens – LMO4 –, das normalerweise in T-Zellen

nicht aktiv ist, vorteilhafte Eigenschaften fördern und ihre therapeutische Funktion verbessern kann“, sagt Luca Gattinoni, der Hauptautor der Studie. „Unsere Ergebnisse eröffnen neue Möglichkeiten für die Manipulation anderer Gene, die normalerweise in T-Zellen zum Schweigen gebracht werden, und die möglicherweise gewünschte Funktionen in T-Zellen hervorrufen könnten“, fährt er fort.

Was sind die nächsten Schritte?

In Zukunft wollen die Forscher diese Erkenntnisse nutzen, um neue T-Zell-Therapien zu entwickeln, die nicht nur den LMO4-Spiegel erhöhen, sondern auch den gesamten beteiligten Signalweg optimieren. Das Ziel ist es, robustere und langlebigere Behandlungen zu entwickeln, die solide Tumore effektiver bekämpfen können und neue Hoffnung auf bessere Ergebnisse in der Krebstherapie bieten.

CUP-Syndrom

Zielgerichtete Therapie bei Krebs unbekannten Ursprungs

Ermutigende Ergebnisse einer großen internationalen Studie unter Heidelberger Federführung sind aktuell im Fachjournal „Lancet“ erschienen: Im Erbgut von Krebszellen mit unbekannten Ursprungsgewebe finden sich zahlreiche Angriffspunkte für gezielt wirkende,

bereits verfügbare Medikamente, die gegen andere Krebsformen entwickelt wurden. Diese unterdrückten bei Patientinnen und Patienten die Erkrankung signifikant länger als eine Chemotherapie.

Treten im Körper Metastasen auf, aber der ursprüngliche Tumor bleibt unauffindbar, spricht man von „Krebs unbekannten Ursprungs“ (Cancer of Unknown Primary, CUP). Das Problem: Fehlen die Informationen zum Ursprungsgewebe, stehen weder organspezifische Chemotherapien noch zielgerichtete Medikamente zur Verfügung. Wie man diesem Phantom unter den Krebserkrankungen trotzdem beikommen könnte, zeigt eine große internationale Studie mit mehr als 630 Patientinnen und Patienten aus 34 Ländern. Die Ergebnisse sind nun im Fachjournal „Lancet“ erschienen: Das Team um Professor Dr. Alwin Krämer, Leiter der Klinischen Kooperationseinheit „Molekulare Hämatologie/Onkologie“ von Medizinischer Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und Deutschem Krebsforschungszentrum (DKFZ), Oberarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD) sowie Leiter der Task Force „Carcinoma of Unknown Primary (CUP)“ am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, untersuchte Krebszellen und Erbgutbruchstücke im Blut der Studienteilnehmenden auf bekannte

Krebsmutationen, für die es bereits zugelassene Medikamente gibt. Bei rund einem Drittel der Betroffenen wurde das Team fündig. Eine Therapie mit dem passenden Wirkstoff verlängerte die Zeit, in der die Krebserkrankung nicht weiter fortschritt, und wahrscheinlich auch das Gesamtüberleben, deutlich.

Die Phase 2-Studie „CUPISCO“ ist unter [clinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03498521) (NCT03498521) registriert und wurde von der Firma Hoffmann-La Roche finanziert.

Nach Eigenschaften der Tumorzellen gesucht, gegen die es schon passende Waffen gibt

Bei bis zu fünf Prozent der Krebserkrankungen kann kein Primärtumor festgestellt werden, was bei einem Großteil der Betroffenen die Behandlungsmöglichkeiten massiv beschränkt: Sie erhalten eine unspezifische Chemotherapie und erreichen damit nur eine durchschnittliche Überlebenszeit von unter einem Jahr. „In den letzten Jahren gab es wenige neue Erkenntnisse zum CUP-Syndrom“, sagt Professor Alwin Krämer. „Studien haben lediglich gezeigt, dass Therapien, die auf molekularen Analysen zur Ermittlung des Ursprungsgewebes basieren, nicht erfolgreicher als die Standardchemotherapie sind. Wir sind einen anderen Weg gegangen und haben nach molekularen Eigenschaften der Tumorzellen – genauer gesagt, nach

den zugrunde liegenden Genmutationen – gesucht, die sich bereits als Angriffsziel bei anderen Krebsarten bewährt haben und für die es zielgerichtete Medikamente gibt.

In die Studie aufgenommen wurden insgesamt 636 Patientinnen und Patienten an mehr als 150 teilnehmenden Kliniken. Alle waren neu diagnostiziert mit einem CUP ungünstiger Prognose. Zunächst erhielten alle Patientinnen und Patienten drei Zyklen einer unspezifischen Standard-Chemotherapie. Die Teilnehmenden, bei denen der Krebs auf diese Weise vorübergehend zum Stillstand kam, wurden anschließend nach dem Zufallsprinzip auf zwei Gruppen aufgeteilt: 110 Patientinnen und Patienten erhielten als Kontrollgruppe weitere drei Zyklen der Standard-Chemotherapie. Von den verbleibenden 326 Patientinnen und Patienten erhielten diejenigen, bei denen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler eine von zwölf ausgewählten Zielmutationen fanden, dagegen anschließend das dazu passende Medikament. Lag keine der gesuchten Mutationen vor, gab es zusätzlich zur Chemotherapie einen sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitor, der zwar nicht zielgerichtet wirkt, aber die körpereigene Krebsabwehr anstachelt. In der im Durchschnitt zweijährigen Nachbeobachtungszeit prüften die Studienärztinnen und -ärzte, wie lange der Krebs unter der jeweiligen Therapie ruhte und ab wann er sein Wachstum wieder aufnahm. In der Stärke der Nebenwir-

kungen zeigten sich keine Unterschiede.

Rund ein Drittel der Patientinnen und Patienten profitierte von einer zielgerichteten Therapie

„Medizinisch besonders interessant ist der Vergleich zwischen der Gruppe mit mutationsgerichteter Therapie und der Kontrollgruppe“, sagt Prof. Krämer. Dort lag der Unterschied in der Zeit, bis der Krebs wieder aktiv wurde, bei durchschnittlich knapp vier Monaten – acht Monate bei zielgerichteter Therapie und vier Monate bei Standardtherapie. „Bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit gezielter Therapie war der Krebs zum Zeitpunkt der Auswertung immer noch nicht weiter fortgeschritten. Es ist also möglich, dass bei gutem Ansprechen auf die Therapie die Erkrankung auch längerfristig unter Kontrolle bleibt“, so Krämer. „Auf Grundlage unserer Ergebnisse gehe ich davon aus, dass rund ein Drittel der Patientinnen und Patienten von einer zielgerichteten Therapie profitieren und zusätzliche Monate bis Jahre an krankheitsfreier Überlebenszeit gewinnen könnte. Bei Betroffenen mit geeigneter genetischer Veränderung der Krebszellen ist diese Behandlung der Standardtherapie klar überlegen.“ Die Nachbeobachtungszeit der Studie dauert an, sodass in rund einem Jahr auch definitive Zahlen zum Gesamtüberleben vorliegen werden.

Die CUPISCO-Studie ist nicht nur die größte Interventionsstudie dieser Art bei Krebs unbekannten Ursprungs. Darüber hinaus führten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler als Grundlage für die Patientenrekrutierung erstmals die weltweit sehr heterogenen Diagnosekriterien für das CUP-Syndrom zu einer neuen Leitlinie zur Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie dieser Tumorerkrankung zusammen und veröffentlichten sie. Neu ist ebenfalls der Nachweis, dass die genetischen Analysen von Bruchstücken des Tumorerbguts aus Blutproben vergleichbar zuverlässig wie entsprechende Untersuchungen an Gewebeproben funktionieren. „Dieser Nachweis ist ungemein wichtig, da gerade beim CUP-Syndrom Tumorbiospien häufig nicht genug Gewebematerial für alle notwendigen Analysen liefern“, so Krämer. „Für eine gezielte Behandlung, wie wir sie in unserer Studie nun erfolgreich durchgeführt haben, sind wir daher in vielen Fällen auf die sogenannte Liquid Biopsy, also die Tumorerbgutanalyse aus dem Blut, angewiesen. Um die Versorgung der CUP-Patientinnen und -Patienten zukünftig zu verbessern, sollte diese Methode mit den bereits verfügbaren Tests für die CUP-Diagnostik zugelassen werden.“

Ergebnisse haben bereits Eingang in europäische Richtlinien gefunden

Aus den Ergebnissen der CUPISCO-Studie folgen die Wissenschaftlerinnen und Wissen-

schaftler, dass bei allen Betroffenen mit neu diagnostiziertem CUP-Syndrom eine genetische Analyse des Tumorerbgutes entweder an Biopsie-Material oder einer Liquid Biopsy erfolgen sollte, um zielgerichtete Therapieoptionen identifizieren zu können. Diese Empfehlung zur Tumorerbgutanalyse und anschließenden zielgerichteten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CUP-Syndrom wurde kürzlich auch bereits in die neu formulierten europäischen Richtlinien zur präzisionsmedizinischen Behandlung fortgeschrittener Tumorerkrankungen aufgenommen.

Hirntumor

Überraschender Fund bei Glioblastomen: Inseln potenter Abwehrzellen im lokalen Knochenmark

Glioblastome sind hochaggressive, in der Regel unheilbare Hirntumoren. Bei Ausschöpfung aller therapeutischen Optionen haben Betroffene eine mittlere Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren. Jetzt machten Forschende vom Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) am Westdeutschen Tumorzentrum Essen eine überraschende Entdeckung: In der Nähe von Glioblastomen fanden sie im benachbarten Knochenmark der Schädeldecke Inseln hochpotenter Immunzellen, die bei der Krebsabwehr eine zentrale Rolle spielen. Die neuen Daten eröffnen möglicherweise Perspektiven für innovative Therapien.

Andererseits werfen sie einen Schatten auf herkömmliche Strategien.

„Was wir gefunden haben, ist überraschend und grundsätzlich neu“, sagt Björn Scheffler, DKTK-Forscher am Standort Essen. Bislang dachte man die körpereigene Abwehr immer als ganzheitliches System, das seine Truppen je nach Bedarf in verschiedene Körperregionen aussendet. „Unsere Daten zeigen jedoch“, so Scheffler, „dass sich hochpotente Immunzellen in regionalen, tumornahen Knochenmarknischen sammeln und von dort aus die Abwehr organisieren. Zumindest bei Glioblastomen ist das so.“

Immunsystem vor Ort

Basierend auf neuen tierexperimentellen Befunden hat das Essener Team unbehandelten Patienten mit Glioblastom aus dem tumornahen Knochenmark der Schädeldecke Gewebeprobe entnommen. „Die Methoden dazu mussten aber erst etabliert werden“, berichtet Erstautorin Celia Döbersalske und unterstreicht die Tatsache, dass die neuen Forschungsergebnisse an Gewebeprobe von Menschen gewonnen wurden.

Die Forscherinnen und Forscher haben bei ihrer Suche ins Schwarze getroffen: Knochenmarknischen in enger Nachbarschaft zum Glioblastom scheinen das Reservoir zu sein, aus dem

sich die Tumorabwehr rekrutiert. Abgesehen von aktiven lymphoiden Stammzellen, die sich zu Immunzellen entwickeln, fanden die Forscher im tumornahen Knochenmark auch reife zytotoxische T-Lymphozyten (CD8-Zellen). „Das sind hocheffektive Immunzellen, die bei der Krebsabwehr eine zentrale Rolle spielen“, ergänzt Celia Dobersalske. Sie können entartete Zellen erkennen und vernichten.

Die CD8-Zellen im tumornahen Knochenmark waren auf ihrer Oberfläche vermehrt mit Rezeptoren besetzt, über die das Ausschwärmen reifer T-Lymphozyten gesteuert wird. Dazu passend wurden Abkömmlinge derselben Zellklone – ein Klon stammt von ein und derselben Zelle ab – sowohl im Knochenmark als auch im Tumorgewebe nachgewiesen. Klare Indizien also, dass die vor Ort versammelten Immunzellen das Glioblastom bekämpfen. „Und sie sind – eine Zeit lang zumindest – erfolgreich“, so Björn Scheffler. „Wir konnten zeigen, dass die Krankheitsverläufe mit der Aktivität der ortansässigen CD8-Zellen korrelieren.“

Wertvolle Immunzellen zerstört?

Dieser Fund stellt nicht nur herkömmliche Vorstellungen von der Arbeitsweise des Immunsystems auf den Kopf. Auch die Behandlungskonzepte beim Glioblastom müssen angesichts der neuen Daten überdacht werden. „Wir hatten die Schädeldecke bei unseren Über-

legungen bislang gar nicht auf dem Schirm. Wie auch, es gab ja keinerlei Hinweise, dass sich dort hochpotente Immunzellen verbergen könnten“, sagt Studienleiter Scheffler.

„Wir haben also die Schädeldecke eröffnet und dabei möglicherweise wertvolle Immunzellen zerstört“, bestätigt Ulrich Sure, Direktor der Klinik für Neurochirurgie und Mitglied des Essener Forscherteams. „Angesichts der neuen Erkenntnisse befinden wir uns in einem Dilemma: Wir müssen den Zugang zum Tumor erlangen, um ihn zu entfernen und auch um die Diagnose sichern zu können. Es gibt aktuell keinen anderen Weg als durch die Schädeldecke. Aber wir denken darüber nach, wie wir künftig Schäden am lokalen Knochenmark minimieren können.“

Andererseits eröffnet die Entdeckung des lokalen Immunsystems Chancen für innovative Therapien. Speziell die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren kommen wieder ins Spiel. Das sind Immuntherapeutika, die darauf abzielen, die körpereigene Krebsabwehr in Schwung zu bringen. Bisher getestete Checkpoint-Inhibitoren zeigen allerdings bei Glioblastomen wenig Wirkung.

„Dafür wurden unterschiedliche Erklärungen vorgeschlagen, aber vielleicht muss man auch in dieser Hinsicht ganz neu denken“, so Björn Scheffler. „Wir wissen jetzt, dass sehr wohl

hochpotente Abwehrzellen vor Ort versammelt sind. Sie sind fit für die Tumorbekämpfung, das konnten wir nachweisen, aber sie sind allein nicht in der Lage, den Tumor zu zerstören. Hier können wir ansetzen. Eine Herausforderung wird sein, Wirkstoffe in ausreichender Konzentration zum richtigen Zeitpunkt in die regionalen Knochenmark-Nischen zu bringen. Wenn das gelingt, haben wir vielleicht eine Chance, das Wachstum von Glioblastomen unter Kontrolle zu bringen und die Überlebenschancen unserer Patienten zu verbessern.“

LEBEN MIT KREBS

Immuntherapie

CAR-T: Infektionen sind häufigste schwere Komplikation

Dass mit CAR-T-Zellen behandelte Patienten nach der Therapie an einem anderen Krebs sterben können, wurde in jüngster Zeit in der Fachwelt und den Medien teils heftig diskutiert. „Im Lichte unserer Studie erscheint die Gefahr dieser sogenannten sekundären Tumoren weniger prominent“ erklärt Studienleiter Privat-Dozent Dr. Kai Rejeski von der Medizinischen Klinik III des LMU Klinikums. Die Forschenden um die beiden Erstautoren Dr. David Cordas dos Santos und Dr. Tobias Tix fanden in der Metaanalyse insgesamt 46 Studien, in denen über CAR-T-Therapien von über 7.600 Patienten mit verschiedenen Leukämien und

Lymphomen berichtet wurde. Von den 574 gemeldeten Todesfällen, die nicht mit dem Rückfall des behandelten Krebses assoziiert waren (sogenannte Non-Relapse-Mortalität), waren lediglich acht Prozent auf sekundäre Tumore zurückzuführen.

Dass die CAR-T-Therapie diese Tumoren direkt auslöst, hält Rejeski für „unwahrscheinlich“. Denn erstens haben alle CAR-T-behandelten Patienten schon zuvor mehrere Chemotherapien und andere Therapien erhalten, die krebserzeugend sein können. Zweitens seien Leukämie- und Lymphom-Patienten meist älter, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass sie bereits unabhängig von den verabreichten Therapien einen anderen Krebs entwickeln. Und drittens sind die verlängerten Überlebenszeiten dank der CAR-T-Therapie Segen und Fluch zugleich. „Wer länger lebt“, sagt Rejeski, „hat leider auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Sekundärtumor.“

Die weiteren Studienergebnisse

Sieben Prozent der dokumentierten Todesfälle nach CAR-T sind auf schwere Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankungen zurückzuführen, elfeinhalb Prozent auf die typischen CAR-T-Nebenwirkungen wie Zytokinsturm oder schwere neurologische Symptome – aber über 50 Prozent auf Infektionen. „Letzten Endes werden damit unsere bisherigen Annahmen

ein Stück weit auf den Kopf gestellt“, sagt Rejeski: „Unser Augenmerk muss in Zukunft vor allem darauf liegen, Infektionen von vornherein so gut wie möglich vorzubeugen, sie frühzeitig zu erkennen und Infektionen auch in Studien präziser zu beschreiben. Da geht es definitiv um die Schaffung eines Problembewusstseins.“

Das brisanteste Resultat

Interessanterweise ist die nicht-rückfallbedingte Sterblichkeit nach CAR-T-Therapie abhängig von der Art des behandelten Tumors. Sie ist mit über zehn Prozent am höchsten beim „Mantelzell-Lymphom“ und am niedrigsten mit gut fünf Prozent bei „indolenten Lymphomen“. An diesem Punkt kommt das vielleicht brisanteste Ergebnis der Studie. Mit einer speziellen Analyse-methode fand das Team heraus: „Die CAR-T-Produkte unterschiedlicher Hersteller sind mit einer unterschiedlich hohen Sterblichkeit assoziiert“, sagt Rejeski. Nun gibt die Art der Studie nicht her, dass ein spezifisches Produkt wirklich ein höheres Risiko für eine tödliche Nebenwirkung verursacht – das kann nur eine sogenannte randomisierte verblindete Studie. „Aber es ist ein Hinweis, der Ärzte veranlassen könnte, bei zwei gleich effektiven Produkten für die CAR-T-Therapie eines bestimmten Tumors das mit der niedrigeren Sterblichkeit zu wählen.“

Unterm Strich steht für Kai Rejeski eines fest: „Der Nutzen der CAR-T-Therapie überwiegt die Risiken bei Weitem. Dennoch müssen wir uns intensiv mit ihnen beschäftigen, um die Ergebnisse für unsere Patienten kontinuierlich zu verbessern.“

Folgeerkrankungen

Hohes Risiko für Herz- und Hörprobleme nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter

Dank immer besserer Therapiemöglichkeiten haben krebskranke Kinder und Jugendliche inzwischen gute Heilungschancen. Über 80 Prozent der betroffenen Kinder können heutzutage geheilt werden. Doch das bleibt oft nicht ohne Folgen: Etwa zwei Drittel aller Betroffenen leiden im Laufe ihres Lebens an mindestens einer krankheits- oder therapiebedingten Spätfolge. Ein Forschungsteam unter der Leitung der Universitätsmedizin Magdeburg hat in den vergangenen vier Jahren in einer deutschlandweit einmaligen Studie die Nachsorge und den tatsächlichen Nachsorgebedarf von Kindern und Jugendlichen nach einer Krebserkrankung untersucht, um die Lebens- und Leistungsqualität der Betroffenen weiter zu verbessern.

Erste Analysen der Studie zeigen, dass Überlebende ein deutlich höheres Risiko für kardiale und audiologische Erkrankungen haben.

Bereits in jungen und mittleren Jahren treten häufig Herzklappenveränderungen, Erkrankungen des Herzmuskels (Kardiomyopathien) sowie Hörminderungen bis hin zu Hörverlusten auf. Weitere Analysen werden sich mit psychiatrischen und Stoffwechselerkrankungen befassen.

„In den ergänzenden Interviews mit Betroffenen und deren Angehörigen erkannten wir die besondere Bedeutung des Übergangs von der Kinder- zur Erwachsenenmedizin. Dadurch können wir Empfehlungen für die Unterstützung in dieser schwierigen Lebensphase ableiten, die in die Fortschreibung der Nachsorgeleitlinien einfließen können“, erklärt Prof. Dr. Dr. Christian Apfelbacher, Direktor des Instituts für Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (ISMG) an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Gezielte Nachsorge ist entscheidend

Jährlich erkranken etwa 1.800 Kinder und Jugendliche an Krebs, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate derzeit bei etwa 85 Prozent liegt. „Angesichts dieser hohen Überlebensrate ist es entscheidend, die gesundheitlichen Risiken und Belastungen dieser Überlebenden frühzeitig zu erkennen und zu minimieren“, betont Prof. Dr. Enno Swart Leiter des Forschungskonsortiums.

Ein zentraler Bestandteil der Studie war die Analyse der Inanspruchnahme von ärztlichen Kontrolluntersuchungen, die in Leitlinien empfohlen werden. Darüber hinaus wurden die Erfahrungen von Überlebenden und deren Angehörigen mit der medizinischen Versorgung und der Langzeitnachsorge in qualitativen Einzel- und Gruppengesprächen erfasst.

Umfangreiche Datenbasis für umfassende Analysen

Die Datengrundlage der Studie umfasste rund 27.000 Überlebende, die im bundesweiten Kinderkrebsregister der Universität Mainz registriert sind, sowie Daten von 13 kooperierenden Krankenkassen, die etwa 60 Prozent der gesetzlich Versicherten in Deutschland repräsentieren. Insgesamt konnten über 100.000 anonymisierte Studienteilnehmende durch die Kombination von Informationen aus dem Krebsregister, den Abrechnungsdaten der Krankenkassen und einer Therapiedatenbank analysiert werden.

„Durch diesen neuartigen methodischen Zugang über drei verschiedene Datenquellen und deren individuelle Verknüpfung gelingt es uns, langfristige gesundheitliche Belastungen durch die Krebserkrankung und deren Therapie zu erkennen“, erklärt Professor Swart.

Um den Bedürfnissen dieser vulnerablen Personengruppe besser gerecht zu werden, werden die Ergebnisse der VersKiK-Studie nun in enger Zusammenarbeit mit Expertinnen und Experten aus Nachsorgezentren, medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und gesetzlichen Krankenkassen diskutiert. Ziel ist es, die gewonnenen Erkenntnisse schnellstmöglich in die Versorgungspraxis zu überführen und die bestehenden Leitlinien zu verbessern.

Bewegung

Auch bei fortgeschrittenem Brustkrebs verbessert körperliches Training die Lebensqualität

Gezieltes körperliches Training kann die Lebensqualität bei metastasiertem Brustkrebs verbessern und Fatigue lindern. Das zeigt eine internationale randomisierte Multicenter-Studie, an der eine Arbeitsgruppe um Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch beteiligt war. Die Hauptergebnisse der Studie wurden nun in *Nature Medicine* veröffentlicht. Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die an einem neunmonatigen strukturierten Trainingsprogramm teilnahmen, berichteten über eine bessere Lebensqualität im Vergleich zu denjenigen, die das Trainingsprogramm nicht absolvierten und zeigten weniger krankheits- und therapiebedingte Beschwerden.

Brustkrebs und seine Behandlungen können

Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Übelkeit, Schmerzen und Kurzatmigkeit verursachen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen beeinträchtigen können. „Der Erhalt beziehungsweise die Verbesserung der Lebensqualität und die Linderung krankheits- und therapiebedingter Nebenwirkungen sind daher bei der Versorgung der Betroffenen ein wichtiges Ziel“, sagt Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch, Leiter der Abteilung Molekulare und zelluläre Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln.

Die Forschung konnte bereits zeigen, dass sich Trainingsprogramme bei Patienten mit weniger fortgeschrittenem Krebs positiv auf die Lebensqualität und andere belastende Beschwerden auswirken. Ob diese Vorteile auch für Patientinnen mit metastasierter Brustkrebs-erkrankung gelten, die in der Regel eine deutlich länger andauernde Behandlung durchlaufen, konnte noch nicht ausreichend belegt werden. Die PREFERABLE-EFFECT-Studie liefert nun erste Ergebnisse dazu.

Insgesamt nahmen 357 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs an der PREFERABLE-EFFECT-Studie in Deutschland, Polen, Spanien, Schweden, den Niederlanden und Australien teil. Alle Studienteilnehmerinnen erhielten allgemeine Bewegungsempfehlungen und einen Fitness-Tracker, um das Bewegungsverhalten im Alltag zu erfassen. Die Hälfte der Proban-

dinnen wurde in die Trainingsgruppe randomisiert und nahm neun Monate an einem individuell angepassten und therapeutisch betreuten Trainingsprogramm teil, das Übungen zur Stärkung von Gleichgewicht, Muskelkraft und Ausdauer umfasste. In den ersten sechs Monaten wurde das Training zweimal wöchentlich durchgeführt, in den letzten drei Monaten wurde eine Trainingseinheit durch eine selbstständig durchgeführte Trainingseinheit mithilfe einer Trainings-App ersetzt. Die Probandinnen am Standort Köln wurden am Brustkrebszentrum des Universitätsklinikums Köln unter der Leitung von Dr. med. Wolfram Malter und dem Brustzentrum des St. Elisabeth-Krankenhaus Köln-Hohenlind unter der Leitung von Dr. med. Claudia Schumacher rekrutiert sowie medizinisch betreut.

Die Ergebnisse der PREFERABLE-EFFECT-Studie zeigen, dass das strukturierte Bewegungsprogramm zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Abnahme der Fatigue führte. Auch Beschwerden wie Schmerzen und Kurzatmigkeit nahmen deutlich ab. Ebenso zeigte sich in der Trainingsgruppe eine deutlich verbesserte körperliche Fitness sowie eine stärkere Teilnahme am sozialen Leben. Erste Verbesserungen zeigten sich dabei bereits nach drei Monaten. Alle Unterschiede waren statistisch signifikant. „Das sind sehr erfreuliche Studienergebnisse“, kommentiert Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch. „Ein strukturiertes Bewegungs-

programm verbessert die Lebensqualität von Menschen mit fortgeschrittenem Brustkrebs. Zudem ermöglicht es ihnen, ihr Leben aktiver zu gestalten“. „Auf der Grundlage der PREFERABLE-EFFECT-Daten kann nun auch Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs empfohlen werden, an einem betreuten Trainingsprogramm teilzunehmen“, so Studienkoordinatorin Dr. Dorothea Clauss, „und wir hoffen, möglichst allen Betroffenen die Teilnahme an einem solchen gezielten Trainingsprogramm zu ermöglichen“, ergänzt Studienkoordinatorin Nadira Gunasekara.

Robotik in der Pflege

Pilotstudie zur Interaktion mit sozialem Roboter Pepper

An der Brandenburgischen Technischen Universität (BTU) wird gegenwärtig eine Pilotstudie durchgeführt, welche die Auswirkungen der Interaktionsmodalitäten eines sozialen Roboters (Pepper) auf das Engagement und die Wahrnehmung von Probanden in pflegetypischen Situationen untersucht. Der Fokus der Untersuchung liegt auf der Beratung zur Dehydratationsprophylaxe bei Senioren.

Im Rahmen der Pilotstudie wird der BTU eigene Roboter Pepper eingesetzt, um verschiedene Formen der Mensch-Maschine-Interaktion zu erproben. Das Ziel der Studie besteht darin, zu ermitteln, welche Auswirkungen der Einsatz

solcher Technologien auf die Wissenskonstruktion und das Engagement von Seniorinnen und Senioren in pflegerischen Kontexten hat.

Der zirka 1,20 Meter große humane Roboter Pepper* kann gestikulieren, hat eine Mimik und spricht. Er dient zur Interaktion mit Menschen, auf deren Emotionszustände er nach Analyse ihrer Mimik und Gestik reagieren kann.

Im Projekt „Beratung mit Pepper“ werden von den Probanden und dem Roboter insbesondere zwei Fragen erörtert: Im Mittelpunkt stehen ein Dialog zum Trinkverhalten sowie ein Small Talk über ein allgemein interessierendes Thema wie das Wetter. Am Ende der Untersuchung steht jeweils ein strukturiertes Interview.

Prof. Dr.-Ing. habil. Michael Hübner, Vizepräsident für Forschung und Transfer der BTU Cottbus-Senftenberg, betont: „Ich freue mich sehr, dass die Medizinische Universität Lausitz – Carl Thiem und die BTU Cottbus-Senftenberg auch in diesem Bereich kooperieren und dabei neueste Technologien und Methoden im Pflegebereich experimentell anwenden.“

Gerade die Pflegerobotik ist bei der Versorgung von Patienten ein wichtiges Thema, welchem wir uns weiterhin widmen sollten. In Verbindung mit künstlicher Intelligenz wird es bestimmt in den nächsten Jahren weitere Fortschritte zum Beispiel bei der Interaktion mit

Patienten geben und wir möchten in der Lausitz dieses Forschungsfeld insbesondere mit wissenschaftlichen Arbeiten der BTU Profillinie Gesundheit und Life Sciences weiter betrachten und ausbauen. Dies könnte ein weiterer Baustein der Zusammenarbeit der BTU mit der neuen Medizinischen Universität Lausitz – Carl Thiem sein. Ich danke allen Akteuren für die Unterstützung bei der Pilotstudie.“

Andrea Stewig-Nitschke, Pflegevorstand an der Medizinischen Universität Lausitz – Carl Thiem, hebt hervor: „Die Medizinische Universität Lausitz – Carl Thiem stützt sich auf die vier Säulen Gesundheitsversorgung, Gesundheitssystemforschung, Lehre und Digitalisierung. Der Einsatz von robotischen Systemen in der Pflege zeigt, wie wichtig die Einbindung von digitalen Technologien in den Alltag der klinischen Versorgung sein wird. Das Pilotprojekt in Kooperation mit der BTU Cottbus-Senftenberg ermöglicht es uns, dass Forschung und Praxis Hand in Hand gehen. Die Einbindung von Patienten und die Interprofessionalität spielen dabei eine zentrale Rolle, um das Projekt auch nachhaltig zu etablieren. Pepper wurde bislang positiv von unserer Belegschaft angenommen und wird langfristig zu einem weiteren Fortschritt im klinischen Bereich in der Patientenversorgung und in der Gesundheitssystemforschung beitragen.“

Vertretungsprofessorin Dr. Bettina Glunde, die

an der BTU Cottbus-Senftenberg das Fachgebiet Pflegewissenschaft und klinische Pflege leitet, erklärt: „Das Projekt zeigt in beeindruckender Weise eine doppelte Logik: Einerseits trägt die Erforschung der Wissenskonstruktion im Zusammenhang mit Robotik zu einer Erweiterung des Wissens um Lernvorgänge bei und andererseits wird durch den Einsatz von Pepper deutlich, wie eine gemeinsame Gestaltung von Kommunikationsprozessen in der Pflege mittels Mensch und Maschine gelingt.“

Hintergrund und Ziele der Studie

Die Studie wird im Rahmen einer Masterarbeit im Studiengang Educational Media an der Universität Duisburg-Essen durchgeführt.

Die qualitative Analyse basiert auf dem Modell der „Automatisierten Wissenskonstruktion“ von Holste (2024). Diese Methodik erlaubt eine detaillierte Untersuchung der Wissenskonstruktionsprozesse in der Interaktion mit dem Roboter. Das Ziel der Forschungsfrage besteht in der umfassenden Erfassung der Auswirkungen verschiedener Interaktionsmodalitäten auf das Engagement von Personen, die Pflege benötigen, sowie der potenziellen Auswirkungen solcher Modalitäten auf ihre Wahrnehmung und ihr allgemeines Engagement.

*Der humanoide Roboter Pepper wurde von dem französischen Unternehmen Aldebaran Robotics SAS und dem japanischen Telekommunikations- und Medienkonzerns SoftBank Mobile Corp entwickelt.



**Jetzt Mitglied
werden!** Mehr Infos unter
www.skg-ev.de/mitgliedwerden.



Leben mit Krebs- und Bluterkrankungen

**Informationen finden. Die Krankheit verstehen.
Sicherheit im Umgang damit erwerben.**

Die folgenden Webseiten sollen Ihnen helfen,

- bei Krebs- und Bluterkrankungen den Überblick zu behalten
- Anzeichen und Symptome einer Krebs- und Bluterkrankung zu erkennen
- die Prinzipien von Therapien für Blut- und Krebserkrankungen zu verstehen und
- sich über die Dinge, die Sie bei einer Erkrankung selbst tun können, zu informieren



Brustkrebs

www.leben-mit-brustkrebs.de



Chronische Myeloische Leukämie (CML)

www.leben-mit-blutkrankheiten.de



Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

www.leben-mit-blutkrankheiten.de



Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

www.leben-mit-blutkrankheiten.de



Polycythaemia Vera (PV)

www.leben-mit-blutkrankheiten.de



Prostatakrebs

www.leben-mit-prostatakrebs.de



MPN Patient*innentage –

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



Myelofibrose (MF)

www.leben-mit-blutkrankheiten.de



Hautkrebs

www.leben-mit-hautkrebs.de



Immunthrombozytopenie (ITP)

www.leben-mit-blutkrankheiten.de



Lungenkrebs

www.lungenkrebs-verstehen.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 · Sophie-Germain-Straße 10 · 90443 Nürnberg · www.novartis.de

Quellen

Kein höheres Risiko für Nierensteine oder Arterienverkalkung bei Vitamin D-Einnahme

<https://idw-online.de/de/news840141>

Bewegung senkt das Krebsrisiko

<https://idw-online.de/de/news839348>

Intervallfasten schützt vor Leberentzündung und Leberkrebs

<https://idw-online.de/de/news833254>

Ursache von Rhabdomyosarkomen entdeckt

<https://idw-online.de/de/news840355>

Neuer Bluttest für Therapie bei schwarzem Hautkrebs - Liquid Biopsy könnte radiologische Diagnostik ergänzen

<https://idw-online.de/de/news841073>

KI soll dazu beitragen, unnötige Biopsien zu vermeiden

<https://idw-online.de/de/news837867>

Kopf-Hals-Tumoren: Neues bildgebendes Analyseverfahren revolutioniert Diagnostik

<https://idw-online.de/de/news841870>

Screening per Darmspiegelung: Unterschätzte Effekte durch verzögerte Krebsregistrierung

<https://idw-online.de/de/news840781>

Neues Molekül für Bildgebung könnte Diagnose von Krebs- und Nierenerkrankungen verbessern

<https://idw-online.de/de/news837850>

Brustkrebs-Charakterisierung mit KI

<https://idw-online.de/de/news837436>

Neues Medizinforschungsgesetz erleichtert krebserkrankten Kindern Zugang zu neuen Therapieverfahren

<https://idw-online.de/de/news840441>

Smartwatch als früher Wegweiser in Krebstherapie

<https://idw-online.de/de/news840186>

Täglich individuelle Tumorbestrahlung

<https://idw-online.de/de/news839999>

Wann ist die beste Tageszeit für eine Krebsbehandlung?

<https://idw-online.de/de/news838578>

Blutkrebs: Bessere Versorgung nach innovativer Zelltherapie

<https://idw-online.de/de/news828008>

Miniaturroboter im Konvoi für die endoskopische Chirurgie

<https://idw-online.de/de/news840553>

Kochsalz aktiviert Anti-Tumorzellen

<https://idw-online.de/de/news838753>

LMO4 steigert die Fähigkeiten von T-Zellen zur Krebsbekämpfung

<https://idw-online.de/de/news838020>

Zielgerichtete Therapie bei Krebs unbekannten Ursprungs

<https://idw-online.de/de/news837794>

Überraschender Fund bei Glioblastomen: Inseln potenter Abwehrzellen im lokalen Knochenmark

<https://idw-online.de/de/news837687>

CAR-T: Infektionen sind häufigste schwere Komplikation

<https://idw-online.de/de/news836600>

Hohes Risiko für Herz- und Hörprobleme nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter

<https://idw-online.de/de/news838507>

Auch bei fortgeschrittenem Brustkrebs verbessert körperliches Training die Lebensqualität

<https://idw-online.de/de/news837551>

Pilotstudie zur Interaktion mit sozialem Roboter Pepper

<https://idw-online.de/de/news837207>

Bildnachweis

Bild S. 1 © jittawitt.21 / depositphotos.com
Bild S. 8 © karelnoppe / depositphotos.com
Bild S. 17 © ParStud / depositphotos.com
Bild S. 21 © Universität Helsinki / Karolina Punovuori
Bild S. 24 © crytallight / depositphotos.com
Bild S. 37 © NewAfrica / depositphotos.com
Bild S. 39 © Mahir Dzambegovic / Paul Scherrer Institut PSI
Bild S. 45 © AndreyPopov / depositphotos.com
Bild S. 52 © Chang-Feng Chu/Leibniz-HKI
Bild S. 54 © Dr. Roland Schelker / LIT

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

 **INTUITIVE**™

Intuitive Surgical Deutschland GmbH
Guerickestraße 1
79108 Freiburg
www.intuitive.com

 **NOVARTIS**

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
www.novartis.de

abbvie

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Mainzer Straße 81
65189 Wiesbaden
www.abbvie.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.