

## Stiftung Pfizer Forschungspreis – Preisträgerinnen und Preisträger 2009

### Bereich: Grundlagenforschung Herzkreislauf



Dr. Dörthe Schmidt,  
Universitätsspital Zürich

#### Fetale Stammzellen für die Herstellung von körpereigenen Herzklappen

Angeborene Herzfehler treten bei ca. 1% aller Neugeborenen auf. Fehlbildete Herzklappen müssen häufig schon kurz nach der Geburt durch künstliche Materialien ersetzt werden. Da diese jedoch nicht mit dem kindlichen Körper mitwachsen, müssen die zu klein gewordenen Prothesen bis zum Erreichen des Erwachsenenalters mehrfach ersetzt werden. Diese Re-Operationen sind mit erheblichen Risiken für die Kinder behaftet.

Alternativ wird in dem Forschungsgebiet «Regenerative Medizin» mittels «Tissue Engineering»-Technologien versucht, basierend auf körpereigenen Zellen lebende, zum Wachstum befähigte Implantate im Labor herzustellen. Idealerweise stehen derartige Gewebe bereits bei oder kurz nach der Geburt zur Verfügung. Die Zellentnahme und Gewebezüchtung sollte daher vor der Geburt stattfinden, sobald der Herzfehler festgestellt wurde. Hierzu wurde das folgende neue Konzept entwickelt: Fetale Stammzellen wurden im Rahmen einer pränatalen Routine-Diagnostik aus Fruchtwasser gewonnen. Die Stammzellen wurden vermehrt, differenziert und für die Herstellung lebender, körpereigener Herzklappen verwendet, welche im Labor funktionelle Eigenschaften zeigten. Diese so hergestellten wachsenden Klappen könnten einen Paradigmenwechsel in der nachhaltigen Behandlung angeborener Herzfehler darstellen.

Prenatally Fabricated Autologous Human Living Heart Valves Based on Amniotic Fluid-Derived Progenitor Cells as Single Cell Source. Dörthe Schmidt, Josef Achermann, Bernhard Odermatt, Christian Breymann, Anita Mol, Michele Genoni, Gregor Zund, Simon P. Hoerstrup; Circulation 116:1-64-1-70 (2007)

### Bereich: Klinische Forschung Herzkreislauf



Dr. Michael T. Koller,  
Universitätsspital Basel



Dr. Beat Schär,  
Universitätsspital Basel

#### Konkurrierende Risiken von adäquater Defibrillatorbehandlung und Tod

Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) sind teure Geräte, die Patienten mit einem hohen Risiko für tödliche Herzrhythmusstörungen eingepflanzt werden. In der Entwicklung unseres Modells haben wir zwei Patientengruppen identifiziert, die nicht von einer ICD-Implantation, obwohl gemäss Richtlinien indiziert, profitieren. Die, die vor einer ersten ICD-Intervention versterben und diejenigen, bei denen nie eine ICD-Intervention ausgelöst wird. Es gibt somit zwei sich strikt ausschliessende «konkurrierende

Risiken»: Eine lebensrettende ICD-Intervention oder der Tod ohne vorherige ICD-Intervention.

Anhand von 450 Patienten und einer mittleren Beobachtungszeit von 3.5 Jahren untersuchten wir das Ausmass dieses «competing risk» und forschten nach Prädiktoren. 50% aller Patienten erhielten im Verlauf eine ICD-Therapie, 11% der Patienten verstarben ohne ICD-Interventionen. Ein relevanter Prädiktor für das «competing risk» war Herzinsuffizienz, ausgedrückt in diuretischer Therapie. Während es für ICD-Interventionen keine Rolle spielte, ob Patienten Diuretika erhielten oder nicht, war dies für den Faktor «Tod vor erster ICD-Intervention» relevant. Wir folgerten, dass «competing risks», also z. B. relevante Begleiterkrankungen, zukünftig Einzug in Risikoüberlegungen finden müssen.

Death Without Prior Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy: A Competing Risk Study. Michael T. Koller\*, Beat Schaar\*, Marcel Wolbers, Christian Sticherling, Heiner C. Bucher, Stefan Osswald; Circulation 117:1918-26 (2008). \*equally contributed

## Bereich: Grundlagenforschung Rheumatologie und Immunologie



Dr. Sébastien Conus,  
Universität Bern

### Cathepsin D ist eine wichtige entzündungslimitierende Protease

Die neutrophilen Granulozyten stellen im Blut die häufigsten Leukozyten dar und sind für die körpereigene Abwehr gegen Pathogene wie Bakterien entscheidend. Sie wandern vom Blut zu entzündeten Geweben, wo sie eindringende Erreger eliminieren. Während der Auflösungsphase der Entzündung müssen die angereicherten Neutrophilen zuverlässig durch Apoptose, der häufigsten Form des physiologischen Zelltodes, entfernt werden. Dementsprechend dürfte die Neutrophilen-Apoptose sowohl die Dauer als auch die Intensität einer Entzündungsantwort bestimmen.

In unserer Arbeit beschreiben wir einen neuen pro-apoptotischen Signalweg, bei dem die Protease Cathepsin D eine Schlüsselrolle spielt. Das in azurophilen Granula befindliche Cathepsin D wird schnell ins Zytoplasma freigesetzt und startet dabei die apoptotische Signalkaskade. Unter entzündlichen Bedingungen wird diese Freisetzung blockiert. Die Inhibition des Cathepsin D oder das Fehlen von dessen Translokation führt zu einer verzögerten Neutrophilen-Apoptose und einer anhaltenden Entzündungsreaktion. Die Freisetzung von Cathepsin D durch Permeabilisierung von azurophilen Granula könnte eine neue therapeutische Strategie bieten, um die Neutrophilen-Apoptose zu induzieren und damit eine übermässige oder chronische Entzündung zu verhindern.

Caspase-8 is activated by cathepsin D initiating neutrophil apoptosis during the resolution of inflammation. Sébastien Conus, Remo Perozzo, Thomas Reinheckel, Christoph Peters, Leonardo Scapozza, Shida Yousefi, and Hans-Uwe Simon; J. Exp. Med. 205:685-698 (2008)

## Bereich: Klinische Forschung Rheumatologie und Immunologie



PD Dr. Oliver Distler,  
Universitätsspital Zürich



PD Dr. Jörg Distler,  
Universitätsspital Zürich /  
University Hospital Erlangen

### Tyrosinkinase-Inhibitoren als antifibrotische Substanzen in der Sklerodermie

Die Sklerodermie ist eine fibrotische Bindegewebserkrankung mit deutlich erhöhter Sterblichkeit. In der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass die spezifische Hemmung der zwei profibrotischen Schlüsselmoleküle PDGF und TGF $\beta$  mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib zu einer massiven Reduktion der Kollagensynthese von dermalen Fibroblasten führt.

In unterschiedlichen Tiermodellen für frühe, entzündliche und auch für spätere Stadien der Erkrankung wurde die Entwicklung einer Fibrose durch Imatinib in therapeutisch relevanten Dosen deutlich gehemmt. Ausserdem war Imatinib nicht nur in der Fibrose-Prävention wirksam, sondern induzierte auch eine Regression vorbestehender fibrotischer Veränderungen. Diese Ergebnisse sind direkt in die klinische Anwendung übertragbar.

Imatinib wird bereits seit Jahren in der Onkologie verwendet und verfügt über ein gutes Sicherheitsprofil. Aufgrund der limitierten therapeutischen Alternativen, der guten klinischen Verträglichkeit und der potenten antifibrotischen Wirkungen in den präklinischen Modellen könnte Imatinib ein vielversprechender neuer Ansatz zur Behandlung der Sklerodermie sein. Erste Fallberichte zeigen vielversprechende Effekte, die derzeit in grösseren Studien systematisch untersucht werden.

Imatinib Mesylate Reduces Production of Extracellular Matrix and Prevents Development of Experimental Dermal Fibrosis. Jörg H. W. Distler, Astrid Jüngel, Lars C. Huber, Ursula Schulze-Horsel, Jochen Zwerina, Renate E. Gay, Beat A. Michel, Thomas Hauser, Georg Schett, Steffen Gay, and Oliver Distler; Arthritis Rheum. Jan;56(1):311-22 (2007)

## Bereich: Grundlagenforschung Infektiologie



Fabienne Plattner Camblong,  
Universität Genf

### Profilin: Ein Protein mit dualer Funktion in *Toxoplasma gondii* Virulenz

Der obligat intrazelluläre Parasit *Toxoplasma gondii* ruft bei Menschen und Tieren eine lebenslange, asymptomatische, chronische Infektion hervor. Bei immunkompromittierten Wirten führt die Infektion jedoch zu einer schweren lebensbedrohlichen Enzephalitis, und nach einer primären Infektion während der Schwangerschaft kann eine kongenitale Toxoplasmose zur Fehlgeburt oder zu Geburtsschäden führen. Wie der Malariaparasit *Plasmodium falciparum* nutzt *Toxoplasma gondii* für seine gleitende Fortbewegung, sowie den aktiven Invasionsprozess der Wirtszelle, seinen Actomyosin-Bewegungsapparat.

In unserer Studie wurde Profilin als essentieller Regulator für die Aktin-Dynamik identifiziert, der für das Überleben des Parasiten von entscheidender Bedeutung ist. Biochemische Analysen demonstrierten, dass Profilin die Aktinpolymerisation reguliert, während mit Hilfe der reversen Genetik gezeigt werden konnte, dass *T. gondii* ohne Profilin nicht mehr in der Lage ist, sich fortzubewegen, neue Zellen zu infizieren, von Zelle zu Zelle zu wandern und im Mausmodell seine Virulenz verloren hat. Die funktionelle Komplementierung dieses Defekts mit dem *P. falciparum* homolog verdeutlicht die ubiquitäre Rolle von Profilin innerhalb der Apicomplexa.

Eine weitere kritische Rolle spielt das *Toxoplasma*-Profilin bei der Modulation der Immunantwort des Wirtes. Die in dieser Studie erzeugten transgenen Parasiten bildeten ein wichtiges Werkzeug, um die duale Funktion des Profilins zu verdeutlichen und dabei zu bestätigen, dass dessen Interaktion mit dem Toll-like Rezeptor 11 in infizierten dendritischen Zellen und in infizierten Mäusen zur Produktion des protektiven Zytokins IL-12 führt.

*Toxoplasma* Profilin Is Essential for Host Cell Invasion and TLR11-Dependent Induction of an Interleukin-12 Response. Fabienne Plattner, Felix Yarovinsky, Stephane Romero, Dominique Didry, Marie-France Carlier, Alan Sher and Dominique Soldati-Favre; *Cell Host Microbe* Feb 14;3(2):77-87 (2008)

## Bereich: Klinische Forschung Infektiologie



Dr. Magdalena Sarasin-Filipowicz,  
Universitätsspital Basel

### Interferon-Wirkung in Leberzellen bestimmt den Therapieerfolg bei chronischer Hepatitis C

Die Hepatitis-C-Virus-Infektion ist eine der häufigsten Ursachen von Leberzirrhose und Leberkrebs. Die heutige Behandlung mit pegyliertem Interferon-alpha (pegIFN $\alpha$ ) kann nur die Hälfte der Patienten heilen. Um die Ursachen dieses fehlenden Ansprechens zu verstehen, haben wir die Wirkung von pegIFN $\alpha$  in der Leber analysiert. Ermöglicht wurde dies durch die Bereitschaft von Patienten, sich für Forschungszwecke einer Leberbiopsie zu unterziehen. Die Analyse zeigte, dass viele Patienten unerwarteterweise schon vor Behandlung eine Aktivierung des körpereigenen Interferonsystems in der Leber aufweisen; folglich hat das verabreichte pegIFN $\alpha$  keine Wirkung auf Leberzellen und es kommt nicht zur Heilung.

Im Gegensatz dazu zeigen Patienten, bei denen es rasch zu einer Virus-Elimination kommt, eine starke Induktion von pegIFN $\alpha$ -Zielgenen in der Leber. Diese Ergebnisse haben bedeutende Implikationen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C. Der Aktivierungszustand des körpereigenen Interferonsystems kann bestimmt werden, um die Erfolgchancen der Therapie vorauszusagen. Einigen Patienten könnte dadurch eine belastende Therapie erspart werden. Sollte es zudem gelingen, die Voraktivierung in der Leber rückgängig zu machen, würden voraussichtlich mehr Patienten mit pegIFN $\alpha$  geheilt werden.

Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. Magdalena Sarasin-Filipowicz, Edward J. Oakeley, François H.T. Duong, Verena Christen, Luigi Terracciano, Witold Filipowicz, and Markus H. Heim; *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(19):7034-7039 (2008)

## Bereich: Grundlagenforschung Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems



Bigna Lenggenhager,  
EPFL Lausanne



Tej Tadi,  
EPFL Lausanne

### Wo bin ich? Manipulation des körperlichen Ich-Bewusstseins

Obwohl im vergangenen Jahrzehnt die neurowissenschaftlichen Grundlagen des Bewusstseins intensiver denn je untersucht wurden, blieb das Kernphänomen des Bewusstseins – das Selbst – weitgehend vernachlässigt. Wie codiert das Gehirn das bewusste «Ich», welches wir als in unseren körperlichen Grenzen lokalisiert empfinden?

Moderne Technologien haben neue Möglichkeiten geschaffen, die körperliche Verankerung des Ich-Bewusstseins systematisch zu untersuchen. Wir haben mittels Video-Projektionen auf 3D-Brille ein neues Experiment entwickelt, um das Ich-Bewusstsein bei gesunden Probanden zu untersuchen. Damit erzeugten wir einen multisensorischen Konflikt körperlicher Signale, um die Selbstlokalisierung des Probanden im Raum zu manipulieren. Der Versuchsaufbau vereint Techniken aus der experimentellen Psychologie mit Erkenntnissen aus den klinischen Neurowissenschaften über die Hirnmechanismen von ausserkörperlichen und verwandten Erfahrungen.

Unsere Arbeit zeigt, dass die Identifizierung mit dem eigenen Körper und die Erfahrung, sich an einem bestimmten Ort im Raum und innerhalb seiner körperlichen Grenzen zu befinden, ein auf einer multisensorischen Integration beruhender, kontinuierlich ablaufender Prozess ist, der bei gesunden Menschen stärker beeinflussbar ist als bisher angenommen. Die Einfachheit dieses Versuchsaufbaus und der wissenschaftliche Nutzen der virtuellen Realität als ein Werkzeug für die Neurowissenschaften gibt Forschenden die Möglichkeit, wichtige der am Ich-Bewusstsein beteiligten Gehirnmechanismen unter normalen und klinischen Bedingungen systematisch zu erkunden und optimale Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Video Ergo Sum: Manipulating Bodily Self-Consciousness. Bigna Lenggenhager, Tej Tadi, Thomas Metzinger, Olaf Blanke; Science 317:1096-1099 (2007)

## Bereich: Klinische Forschung Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems



Dr. Susanne Jäggi,  
Universität Bern /  
University of Michigan



Dr. Martin Buschkühl,  
Universität Bern /  
University of Michigan

### Verbesserung von fluider Intelligenz durch Arbeitsgedächtnis-training

Unter fluider Intelligenz wird die Fähigkeit verstanden, neue Probleme zu lösen oder sich generell an neue Situationen anzupassen. Daher ist fluide Intelligenz wichtig für viele kognitive Bereiche und wird als einer der wichtigsten Faktoren für Lernen angesehen. Die bisherige Forschung hat gezeigt, dass sich die Leistung in einem fluiden Intelligenztest lediglich durch das Training des Tests selbst steigern lässt, nicht jedoch durch das Training einer vom Intelligenztest unterschiedlichen Aufgabe.

Entsprechend wurde bisher angenommen, dass fluide Intelligenz weitgehend angeboren und unveränderbar ist. In unserer Arbeit konnten wir nun zeigen, dass das Training mit einer von uns neu entwickelten Trainingsaufgabe zu verbesserten fluiden Intelligenzleistungen führt. Wir konnten darüber hinaus auch zeigen, dass der Trainingsgewinn umso grösser ausfiel, je länger das Training dauerte. Unsere Ergebnisse sind sehr wichtig in Bezug auf die Intelligenztheorie und eröffnen viele Anwendungsmöglichkeiten zur Verbesserung von Denkleistungen, zum Beispiel im Bereich der Pädagogik oder der Rehabilitation.

Improving fluid intelligence with training on working memory. Susanne M. Jaeggi\*, Martin Buschkuehl\*, John Jonides, and Walter J. Perrig; Proc Natl Acad Sci U S A 105:6829-6833 (2008). \*equally contributed

## Bereich: Grundlagenforschung Urologie und Nephrologie



Dr. Luca Reggiani,  
ETH Zürich



Dr. Daniela Raciti,  
ETH Zürich

### Der Transkriptionsfaktor *Ir3* steuert die Segmentierung der Nephronen

Das Nephron, die grundlegende funktionelle Baueinheit der Nieren, ist sowohl auf morphologischer als auch auf physiologischer Ebene eine hoch komplexe Struktur. Es ist daher nachvollziehbar, dass Defekte der Nephronenbildung oder -funktion beim Menschen Nierenerkrankungen hervorrufen. Wie die Nephronen in der sich entwickelnden Niere gebildet werden, ist jedoch noch kaum erforscht.

Die Nieren von *Xenopus* Kaulquappen sind sehr einfach aufgebaut, da sie aus einem einzelnen Nephron bestehen. Dementsprechend sind sie zu wichtigen Modellen geworden, um die Entwicklung der Nieren zu untersuchen. In der vorliegenden Studie haben wir den segmentalen Aufbau von Kaulquappen-Nephronen anhand einer umfangreichen Kartierung der Genexpression aufgeklärt. Der Vergleich der erhaltenen Genexpressionsmuster zeigte bei der Nephronsegmentierung auffällige Ähnlichkeiten zu den Nieren von Säugetieren. Wir untersuchten dann anschliessend die Rolle des Transkriptionsfaktors *Ir3* bei der Entwicklung von Kaulquappen- und Mausnieren. Dabei stellten wir fest, dass *Ir3* notwendig und hinreichend ist, um die Entwicklung des intermediären Tubulus auszulösen, welcher zur Bildung der Henle'schen Schlaufe im Säugetiernephron führt.

In ihrer Gesamtheit zeigen unsere Befunde, dass die Kaulquappenniere ein aussagekräftiges Modell darstellt, welches uns erlaubt, die molekularen Vorgänge bei der Nephronensegmentierung zu verstehen. Ausserdem zeigt unsere Arbeit neue Ansätze für die Entwicklung von künstlichem Nierengewebe und die Behandlungen von Nierenerkrankungen mittels zellulärer Neuprogrammierungs- oder Zellersatztherapien auf.

The prepattern transcription factor *Ir3* directs nephron segment identity. Luca Reggiani, Daniela Raciti, Rannar Airik, Andreas Kispert, and André W. Brändli. *Genes Dev.* 21: 2358–2370 (2007)

## Bereich: Klinische Forschung Urologie und Nephrologie



Dr. Rainer Gosert,  
Universität Basel



Dr. Christine Hanssen Rinaldo,  
University Hospital of North  
Norway

### Polyomavirus BK mit mutierter Kontrollregion steigern Virusvermehrung und Schaden im Nierentransplantat

Nierentransplantation (Lebend- oder Verstorbtenenspende) ist die beste Behandlung bei Nierenversagen, da sie Patienten erlaubt, ein weitgehend normales Leben zu führen und mit höherer Lebenserwartung und weniger Kosten verbunden ist. Seit 1995 wird die Nierentransplantation durch eine neue Viruserkrankung kompliziert, die Polyomavirus BK (BKV)-assoziierte Nephropathie. BKV führt bei >80% der Betroffenen zu virologischem Transplantatverlust und Dialysepflicht innerhalb von 1–3 Jahren.

Einzigste Behandlung ist die Reduktion der Immunsuppression, mit dem Risiko der Abstossung und immunologischem Transplantatverlust. Unsere Arbeit mit >1000 Proben von > 300 transplantierten Patienten zeigt, dass bei anhaltender BKV-Vermehrung genetische Veränderungen (Rearrangements) in der Kontrollregion des Virusgenoms auftreten. Rearrangements sind im Patienten mit erhöhter Virusmenge im Blut und erhöhtem Transplantatschaden verbunden.

In vitro Untersuchungen zeigten, dass die im Patienten auftretenden Rearrangements genügen, die frühe Virusgenexpression und Virusvermehrung um das 10-100-fache zu steigern. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich bei geschwächter Abwehr bei Transplantationspatienten aggressivere BKV Varianten mit erhöhter Vermehrungskapazität durchsetzen und den Organschaden erhöhen.

Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. Rainer Gosert, Christine H. Rinaldo, Georg A. Funk, Adrian Egli, Emilio Ramos, Cinthia B. Drachenberg, and Hans H. Hirsch; *J Exp Med.* 205:841-852 (2008)

## Bereich: Grundlagenforschung Onkologie



Dr. Ilaria Malanchi,  
EPFL / ISREC Lausanne



Prof. Joerg Huelsken,  
EPFL / ISREC Lausanne

### Krebsstammzellen als künftiger Therapieansatz

In den vergangenen Jahren hat sich unser Verständnis der Krebsbiologie von einem simplistischen Modell, gemäss welchem alle Krebszellen dasselbe Potenzial haben, zu einer komplexeren Auffassung entwickelt, wonach Tumore hierarchisch organisiert sind. Gemäss diesem Konzept bewahrt nur eine kleine Zahl der Zellen eines Tumors das Potenzial, über längere Zeit das Tumorwachstum aufrechtzuerhalten. Von diesen «Krebsstammzellen» wird angenommen, dass sie für Therapieresistenz verantwortlich sind und Rückfälle verursachen.

Im Einklang mit diesem Konzept haben die Wissenschaftler um J. Huelsken erstmals Krebsstammzellen in Hauttumoren identifiziert, die für die Entstehung und das Wachstum des Tumors verantwortlich sind. Sie konnten ausserdem zeigen, dass diese Krebszellen durch onkogene Mutationen direkt aus normalen Stammzellen in der Haut hervorgehen, welche ansonsten für die Erneuerung und Wundheilung der Haut sorgen. Da Krebsstammzellen für das Tumorwachstum notwendig sind, sollte ein spezifischer Angriff auf diese Zellen zu einer vollständigen, rückfallsfreien Tumorregression führen.

Die Forscher konnten zeigen, dass in Krebsstammzellen von Hauttumoren der Wnt/beta-Catenin-Signalweg aktiv ist. Die spezifische Blockierung dieses Signals führte zum Verlust von Krebsstammzellen mit der bemerkenswerten Folge einer vollständigen Tumorregression. Es wurde damit der erste Beweis erbracht, dass ein gezielter Angriff gegen Krebsstammzellen ein vielversprechender Ansatz für eine wirksame Therapie sein könnten.

Cutaneous cancer stem cell maintenance is dependent on  $\beta$ -catenin signalling. Ilaria Malanchi, Hector Peinado, Deepika Kassen, Thomas Hussenet, Daniel Metzger, Pierre Chambon, Marcel Huber, Daniel Hohl, Amparo Cano, Walter Birchmeier and Joerg Huelsken; Nature, 452, 650-3 (2008)

## Bereich: Klinische Forschung Onkologie



PD Dr. Viviane Hess,  
Universitätsspital Basel

### Pankreaskarzinom: Tumormarkerverlauf unter Chemotherapie

Die Prognose für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ist schlecht, weshalb dringend wirksamere Behandlungsoptionen benötigt werden. Die an der Entwicklung von frühen klinischen Studien beteiligten Wissenschaftler sind auf Surrogatmarker angewiesen, welche es erlauben, schnell und zuverlässig Behandlungsstrategien zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit wirksam sind. Der Serum-Tumormarker CA 19-9 ist bei den meisten Patienten mit Pankreaskrebs erhöht, und die Messung seines Verlaufs während der Therapie würde einen einfachen Weg darstellen, um die Wirksamkeit der Therapie zu beurteilen.

Überraschenderweise fanden wir jedoch in unserer grossen prospektiven Kohorte von Patienten, dass eine Abnahme der CA 19-9-Serumkonzentration während der Chemotherapie – unabhängig davon, ob eine Abnahme um 25 %, eine Abnahme um 50 % oder sogar eine Abnahme um 75 % untersucht wurde – nicht mit einer verlängerten Überlebenszeit assoziiert war. Diese Beobachtung wurde erst nach der Korrektur bezüglich des «Guarantee-Time Bias» ersichtlich, das heisst nach Berücksichtigung der Tatsache, dass das Erreichen eines Ansprechens des Tumormarkers eine gewisse Zeit erfordert – eine Zeit, welche die Gruppe der Patienten mit einer sehr schlechten Prognose gar nicht hat.

Unsere Daten stellen die Aussagekraft eines Ansprechens des CA-19-9-Tumormarkers als Surrogatmarker für das Überleben bei Patienten mit Pankreaskrebs, die sich einer Chemotherapie unterziehen, klar in Frage – ein Ergebnis, das grössere Auswirkungen auf das Design von zukünftigen klinischen Studien zu dieser Erkrankung haben wird.

CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. Viviane Hess, Bengt Glimelius, Philipp Grawe, Daniel Dietrich, György Bodoky, Thomas Ruhstaller, Emilio Bajetta, Piercarlo Saletti, Arie Figier, Werner Scheithauer, Richard Herrmann; Lancet Oncology: 9: 132-138 (2008)

## Bereich: Klinische Forschung Onkologie



PD Dr. Igor Langer,  
Universitätsspital Basel



PD Dr. Ulrich Güller,  
Universitätsspital Basel

### **Intraoperative Schnellschnitte von Sentinel-Lymphknoten sind bei Brustkrebspatientinnen höchst zuverlässig**

Das Ziel dieser prospektiven multizentrischen Studie lag darin, die Zuverlässigkeit von intraoperativen Schnellschnitten der Sentinel-Lymphknoten (SLN) bei Brustkrebspatientinnen zu bestimmen. Dazu wurden 659 Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium rekrutiert. Alle SLN wurden intraoperativ mittels Schnellschnitt untersucht. Die abschliessende histopathologische Untersuchung umfasste die Durchführung von Stufenschnitten und die Einfärbung mit Hematoxylin und Eosin (H&E) sowie Immunhistochemie.

Die Zuverlässigkeit der Schnellschnitte betrug 90.1%, die Sensitivität bezüglich SLN-Makrometastasen 98% und die Spezifität 100%. Bei 47 Patientinnen mit SLN-Mikrometastasen (n=36) oder isolierten Tumorzellen (n=11) wurde eine nachträgliche axilläre Lymphknoten-Dissektion (ALND) durchgeführt. Bei 96% dieser Patientinnen waren in den ALND-Proben keine Makrometastasen vorhanden. SLN-Schnellschnitte liefern höchst zuverlässige Informationen zur Identifikation von SLN-Makrometastasen, und eine nachträgliche ALND lässt sich bei 98% dieser Patientinnen vermeiden.

Noch bedeutsamer ist die Tatsache, dass die überwiegende Mehrheit der Patientinnen mit SLN-Mikrometastasen oder isolierten Tumorzellen, welche sich einer nachträglichen ALND unterzogen, keinen Nutzen aus der zweiten Operation zogen, weil in den ALND-Präparaten keine Makrometastasen vorhanden waren. Aus diesem Grund empfehlen wir bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium die routinemässige Durchführung von SLN-Schnellschnitten.

Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Feb 23. [Epub ahead of print]; Igor Langer, Ulrich Guller, Gilles Berclaz, Ossi R. Koechli, Holger Moch, Gabriel Schaer, Mathias K. Fehr, Thomas Hess, Daniel Oertli, Lucio Bronz, Beate Schnarwyler, Edward Wight, Urs Uehlinger, Eduard Infanger, Daniel Burger, Markus Zuber; for the Swiss Multicenter Sentinel Lymph Node Study Group in Breast Cancer