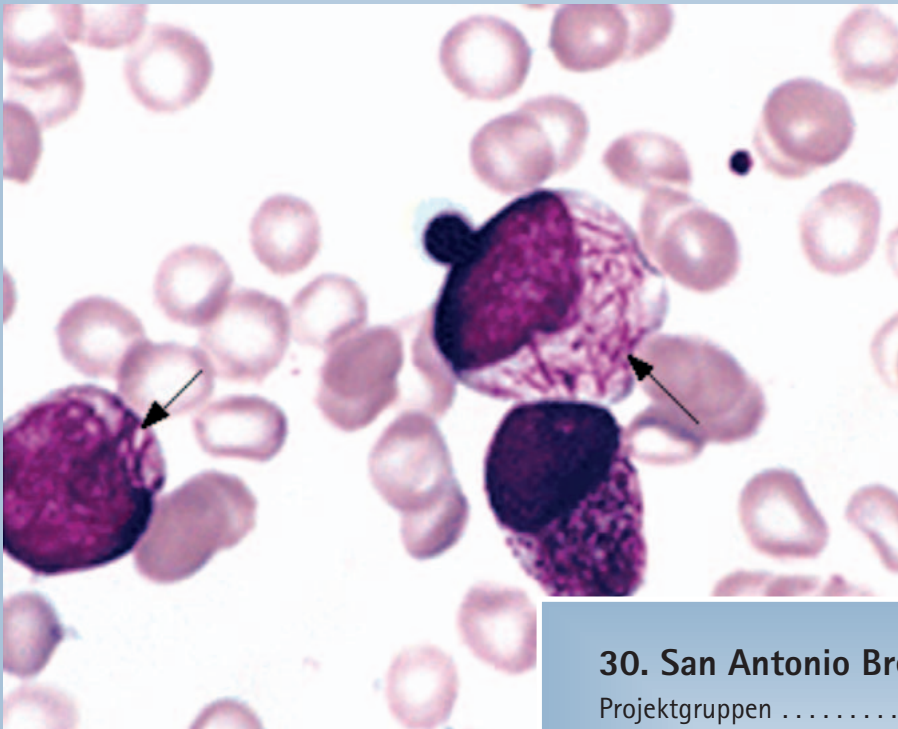


TZM

News

www.tumorzentrum-muenchen.de

Zeitschrift des Tumorzentrums München
an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität



Die Zytomorphologie liefert in der Leukämie-
diagnostik erste Hinweise zur Eingruppierung
einer Leukämie. Näheres über weitere Methoden
lesen Sie im Schwerpunkt-Beitrag ab Seite 4.

Ausgabe 1 ■ 2008

30. San Antonio Breast Cancer Symposium

Projektgruppen 12

Moderne Leukämiediagnostik beim Erwachsenen

Schwerpunkt 4

Wenn Kinder Krebs haben – Onkologie im Dr.-von-Hauerschen Kinderspital

Porträt 18

Virtuelle Koloskopie – Schmerzlose CT-Darmspiegelung

Prävention 26

Den Krebs zu besiegen ist unser Ziel.
Mit vereinten Kräften.

Wir von der Roche Pharma Onkologie arbeiten mit Leidenschaft an der Zukunft der Krebsmedizin, um den Patienten den Schrecken der Krankheit zu nehmen. Unsere jahrzehntelange Erfahrung und innovativen Forschungstechnologien sind die Basis für neue, richtungsweisende Therapien in der Onkologie. Symptome nicht nur behandeln, sondern langfristig Krebs besiegen: Das ist für uns kein Traum, es ist das Ziel.



www.roche-onkologie.de

Roche Onkologie
Die treibende Kraft



Prof. Dr. Reiner Gradinger
Prof. Dr. Volkmar Nüssler

Liebe Leserin, lieber Leser,

haben Sie sich schon einmal gefragt, was Sie sich selbst – wären Sie Krebspatient – neben einer qualifizierten medizinischen Behandlung am meisten wünschen würden? Und haben Sie schon einmal versucht, sich bei der ehrlichen Beantwortung dieser Frage von Ihrem Status als *health professional* innerlich zu lösen?

Überlegungen dieser Art haben wir uns zu stellen, wenn wir die Versorgungsqualität unserer Patienten spürbar verbessern wollen. Denn neben chirurgischer Kunst und pharmakologischer Finesse hat auch die Begleitung eines Patienten erheblichen Einfluss darauf, ob eine Therapie erfolgreich ist oder nicht. In der Kinderonkologie wird diese Einsicht schon seit etwa 20 Jahren konsequent in die Praxis umgesetzt: Das psychosoziale Team ist aus der Betreuung krebskranker Kinder gar nicht mehr wegzudenken, wie Sie der Reportage aus dem Dr.-von-Haunerschen Kinderspital auf Seite 18 entnehmen können.

Wir sind der Überzeugung, dass wir in der Erwachsenen-Onkologie von den pädiatrisch-onkologischen Kollegen diesbezüglich eine Menge zu lernen haben. Patienten sollten unseres Erachtens mehr als bisher im besten Sinne des Wortes „an die Hand genommen“ werden. Wie sich dieser Anspruch in den dem Tumorzentrum München angeschlossenen Einrichtungen realisieren ließe, ist derzeit Gegenstand wichtiger interner Diskussionen. Wir werden Sie dazu selbstverständlich auf dem Laufenden halten.

Herzlichst Ihre

Reiner Gradinger

Volkmar Nüssler

Inhalt

Schwerpunkt

Moderne Leukämiediagnostik
beim Erwachsenen 4

Projektgruppen

Bericht vom 30. San Antonio
Breast Cancer Symposium 12
Alle Projektgruppen im Überblick 27

Panorama

Nordic Walking gegen Krebs
Rudern gegen Krebs
Pilotprojekte zur Zertifizierung gestartet
Sprechstunde für Kinder
krebskranker Eltern
Ausschreibung Sturm-Stiftung
Personalien 15

Porträt

Wenn Kinder Krebs haben –
Onkologie im Dr.-von-Haunerschen
Kinderspital 18

Interview

„Man wird im Laufe der Jahre vielleicht
ein bisschen komisch“ – Gespräch mit
Dr. Irene Schmid, Christine Buchbauer
und Elisabeth Vogel 21

Prävention

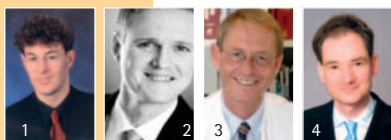
Virtuelle Koloskopie –
Schmerzlose CT-Darmspiegelung 26

Leserbrief

Anmerkungen zu „Bevacizumab ...“
sowie „Dosisdichte Therapie ...“ 28

Vorschau/Impressum 31

Moderne Leukämiediagnostik beim Erwachsenen



Bernhard Heilmeyer¹, Karsten Spiekermann², Stefan Bohlander, Christian Buske, Michaela Feuring-Buske, Stephanie Schneider, Wolfgang Hiddemann³, Jan Braess⁴

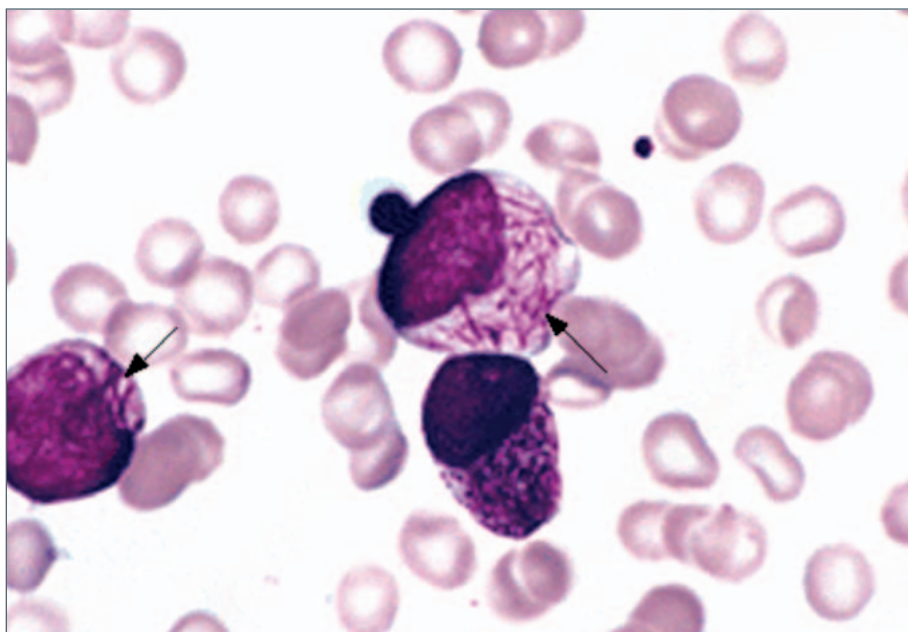
Labor für Leukämiediagnostik, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München-Großhadern, www.med3.klinikum.uni-muenchen.de

Mit dem stetig anwachsenden Wissen über Biologie, Pathogenese, Prognose und Therapie der unterschiedlichen Leukämieformen haben sich auch die Methoden zur Erst- und Verlaufsdagnostik weiter entwickelt. In den Untersuchungen kommen Methoden wie Immunphänotypisierung, Chromosomenanalyse, FISH-Analyse, PCR und DNA-Microarrays zum Einsatz. Nicht nur die Komplexität dieser Untersuchungen, sondern auch die hohe klinische Relevanz ihrer Ergebnisse erfordern ein hohes Maß an Expertise, wie sie nur in hoch spezialisierten Labors vorgehalten werden kann. In diesem Übersichtsbeitrag berichten Mitarbeiter des Labors für Leukämiediagnostik von der Medizinischen Klinik III am Klinikum der Universität München-Großhadern über ihre tägliche Arbeit.

Die Verdachtsdiagnose einer akuten oder chronischen Leukämie stützt sich in der Regel auf die klinische Symptomatik oder pathologische Veränderungen in Zahl oder Zusammensetzung der Blutzellen [1]. Auf eine solche Verdachtsdiagnose folgt bei allen Leukämieformen – mit Ausnahme der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) – eine Untersuchung des Knochenmarks mittels Aspiration. Drei Ziele werden mit der Knochenmarkuntersuchung verfolgt:

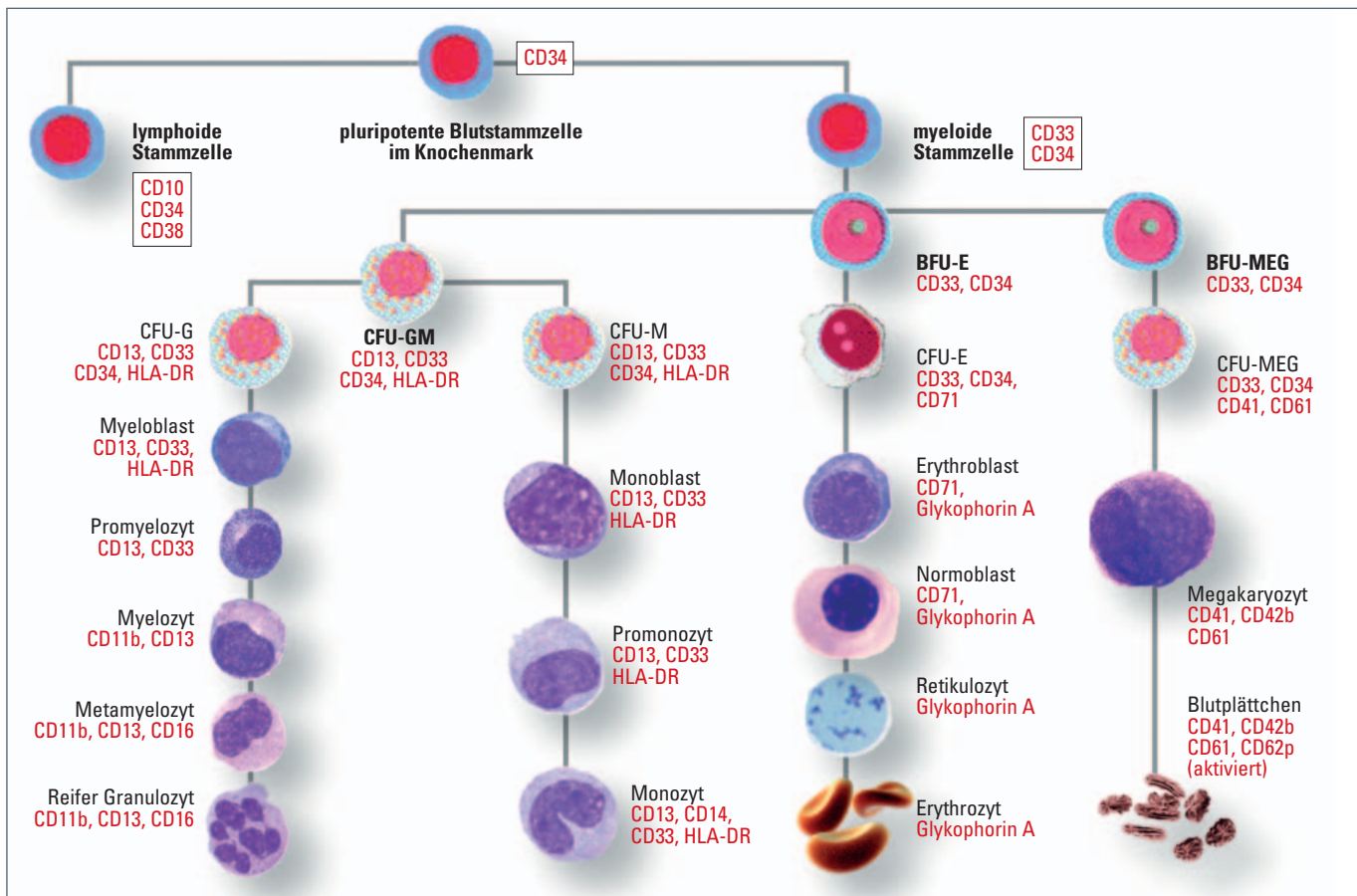
- die Diagnose soll möglichst exakt gestellt werden
- die prognostischen Faktoren sind zu eruieren
- für das gegebenenfalls notwendige Monitoring einer minimalen Rest-erkrankung (MRD) während und nach einer Therapie sollen die Grundlagen gelegt werden.

Das Knochenmarkspirat wird mit einem breiten Spektrum an diagnostischen Verfahren untersucht, die wir im Folgenden exemplarisch vorstellen.



1 : Auerstäbchen (Pfeile) im Zytoplasma von Blasten/pathologischen Promyelozyten einer akuten Promyelozytenleukämie (AML - FAB Subtyp M3)

Quelle: www.rnk-berlin.de/imarklab/index.html (modifiziert)



2: Entwicklungsabhängige Antigenmuster der verschiedenen Zelllinien im Verlauf der myeloischen Hämatopoese.

Zytomorphologie und Zytochemie

Für die zytomorphologische Beurteilung werden Ausstriche eines mit EDTA (kein Heparin!) antikoagulierten Knochenmarkaspirates panoptisch nach Pappenheim gefärbt. Anhand der im Knochenmark-Ausstrich vorhandenen Bröckel lässt sich einerseits die Zelldichte erfassen und andererseits können die drei Reihen der Hämatopoese (Erythro-, Granulo- und Megakaryopoese) einzeln und in ihrem Verhältnis zueinander beurteilt werden. Die Anzahl leukämischer Blasten entscheidet darüber, ob die Leukämie als akut (Blastenanteil >20 %) oder als chronisch einzustufen ist. Die Zytomorphologie liefert auch erste Hinweise zur Eingruppierung der Leukämie: Wenn im Blasten-Zytoplasma Auerstäbchen (Abb. 1) erkennbar sind, liegt eine myeloische (und

keine lymphatische) Leukämie vor. Weiterhin ist mit der Zytomorphologie die Diagnose morphologisch charakteristischer Subgruppen, wie der akuten myeloischen Leukämie (AML) M3 (Abb. 1), der AML M4eo oder der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) L3 (Burkitt-Typ) möglich.

Bei einer Blastenvermehrung werden zur weiteren Differenzierung obligat zytochemische Färbungen durchgeführt. Der höchste Stellenwert kommt dabei der Myeloperoxidase (POX) und der unspezifischen Esterase zu. Eine POX-Positivität der malignen Zellen weist auf deren Zugehörigkeit zur myeloischen Reihe hin. Der Nachweis von unspezifischer Esterase im blastären Zytoplasma deutet auf die Zugehörigkeit zur monozytären Reihe hin und erlaubt die Einordnung einer AML in Richtung der FAB-Gruppen M4 und M5 [2].

Zytomorphologie und Zytochemie zusammen erlauben in der großen Mehrzahl der Fälle die Diagnose einer Leukämie und deren Einordnung hinsichtlich akut vs. chronisch und myeloisch vs. lymphatisch. Diese Methodik stellt deshalb den ersten Schritt in der speziellen Diagnostik von Leukämien aus Knochenmark und Blut dar und ist richtungsweisend für den Einsatz der weiteren diagnostischen Verfahren.

Immunphänotypisierung

Ausgangsmaterial für die Immunphänotypisierung sind Zellen, die aus (mit Heparin oder EDTA) antikoaguliertem Knochenmarkaspirat oder Blut durch Ficoll-Präparation und Erythrozytenlyse gewonnen wurden. Mittels monoklonaler, fluoreszenzmarkierter Anti-

	B-Vorläuferzell-ALL				T-Linien-ALL			
	pro-B	common	prä-B	B	pro-T	prä-T	kortikale	reife
Progenitorzell-Antigene								
TdT	■	■	■	■	■	■	■	■
HLA-DR	■	■	■	■	■	■	■	■
CD10	■	■	■	■	■	■	■	■
B-Zell-Antigene								
CD19	■	■	■	■	■	■	■	■
cyCD22	■	■	■	■	■	■	■	■
cyCD79a	■	■	■	■	■	■	■	■
cyIgM	■	■	■	■	■	■	■	■
IgM	■	■	■	■	■	■	■	■
T-Zell-Antigene								
cyCD3	■	■	■	■	■	■	■	■
CD7	■	■	■	■	■	■	■	■
CD2	■	■	■	■	■	■	■	■
CD5	■	■	■	■	■	■	■	■
CD1a	■	■	■	■	■	■	■	■
CD3	■	■	■	■	■	■	■	■

Immunologische Subtypen der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) [7 (modifiziert)]

■ positiv bei >20 % der Blasten, ■ positiv bei 10 % bzw. ■ bei <10 % der Blasten. cy = zytoplasmatisches Antigen. Weiterer Subtyp: My+ALL = ALL mit Koexpression myeloischer Antigene

körper werden Zelloberflächenantigene und auch intrazytoplasmatische Antigene der gewonnenen Zellen markiert. Diese lassen sich anschließend durchflusszytometrisch auf Einzelzellniveau den unterschiedlichen Zelllinien (myeloisch, B- oder T-lymphatisch) und dem jeweiligen Differenzierungsstadium zuordnen [3].

Die Immunphänotypisierung wird bei jeder Erstdiagnose und bei Vorliegen spezifischer Marker auch im Verlauf einer akuten Leukämie eingesetzt, ebenso bei Erstdiagnose und Verlauf einer CLL.

Die Bedeutung der Immunphänotypisierung bei der AML-Diagnostik liegt in der Diagnosesicherung. Dies gilt besonders bei Fällen mit POX-Negativität in der Zytochemie, bei der therapeutisch wichtigen Abgrenzung unreifer AML (M0 oder M1) gegenüber unreifen

Lymphoblastenleukämien und bei der Diagnostik der akuten Megakaryoblastenleukämie (AML M7) [3].

Unverzichtbar ist die immunzytologische Untersuchung auch für die Diagnosestellung einer bilinearen Leukämie oder einer biphänotypischen akuten Leukämie. Die bilineare Leukämie zeichnet sich durch das Vorliegen zweier unabhängiger Blastenpopulationen aus, die zu unterschiedlichen Linien (z.B. B-lymphatisch und myeloisch) gehören. Die Blasten der biphänotypischen akuten Leukämie (BAL) tragen gleichzeitig myeloische und lymphatische Antigene.

Obligat ist die Immunphänotypisierung außerdem bei der Einteilung der ALL in ihre verschiedenen Subgruppen (vgl. Tabelle), die mit jeweils unterschiedlichen Prognosen assoziiert sind. Auch bei der CLL ist diese Analyse entscheidend für die Diagnosestellung.

Als Untersuchungsmaterial genügt peripheres Blut. Die Diagnose erfordert neben einer Leichtkettenrestriktion die charakteristische Antigenkombination CD19+/CD5+/CD23+ auf den leukämischen Zellen [4]. Daneben kann die hohe Expression des Antigens CD38 und des zytoplasmatischen Antigens ZAP70 in CLL-Zellen auf eine ungünstigere Prognose hinweisen [5].

Methoden der Zytogenetik

Neben der zytomorphologischen und immunphänotypischen Begutachtung ist die zytogenetische Untersuchung der leukämischen Population gerade bei Erstdiagnose einer akuten, aber auch einer chronischen Leukämie obligat. Die Zytogenetik kann zur Diagnosesicherung beitragen und Einblicke in die Biologie der jeweiligen Leukämie gewähren, entscheidend für die Klinik ist jedoch die meist enorme prognostische Bedeutung. Der Karyotyp der Blasten legt damit die Grundlagen für eine risikoadaptierte Therapie der akuten Leukämien. Zytogenetische Aberrationen finden sich bei 50 bis 60 Prozent der Patienten mit AML [6] und bei 60 bis 80 Prozent der Patienten mit ALL [7].

Chromosomenanalyse

Für die Chromosomenanalyse werden Leukämiezellen benötigt, die sich *in vitro* weiterhin teilen. Das bedeutet, dass das zu untersuchende Material (im Regelfall Knochenmark) mit Heparin (kein EDTA, kein Citrat!) ungerinnbar gemacht und spätestens 24 Stunden nach Entnahme im Zytogenetik-Labor angelangt sein muss. Die Knochenmarkzellen werden in der Metaphase arretiert, anschließend lysiert und fixiert, um schließlich mittels Bänderungstechniken gefärbt zu werden.



WASSER IST KOSTBAR.

Für ein Sechstel der Weltbevölkerung ist Wasser purer Luxus. Werden Sie „Partner für Wasser“ und helfen Sie dabei, dass mehr Menschen Zugang zu sauberem Wasser erhalten. Denn das sichert nicht nur ihr Überleben. Es gibt ihnen auch die Möglichkeit, Felder zu bewirtschaften und sich in Zukunft selbst zu versorgen. Spenden Sie jetzt: Konto 1115, Sparkasse KölnBonn, BLZ 380 500 00. Mehr unter www.welthungerhilfe.de/wasser oder wasser@welthungerhilfe.de



welt
hunger
hilfe

Die Chromosomenanalyse erlaubt eine Analyse des gesamten Chromosomensatzes in einem einzigen Arbeitsgang, ohne dass die gesuchten Veränderungen von vorneherein bekannt sein müssen. Sie ist aber begrenzt in ihrer Auflösung – eine Bande entspricht etwa 150 Genen – und in ihrer Sensitivität (abhängig von der Anzahl der ausgerechneten Metaphasen) und erfordert viel Erfahrung und Zeit (Abb. 3).

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Bei dieser Technik werden fluoreszenzmarkierte DNA-Sonden, die spezifische chromosomale Strukturen identifizieren, mit zellulärer DNA hybridisiert. Die Sonden lassen sich anschließend als Fluoreszenzsignale auswerten.

Interphase-FISH

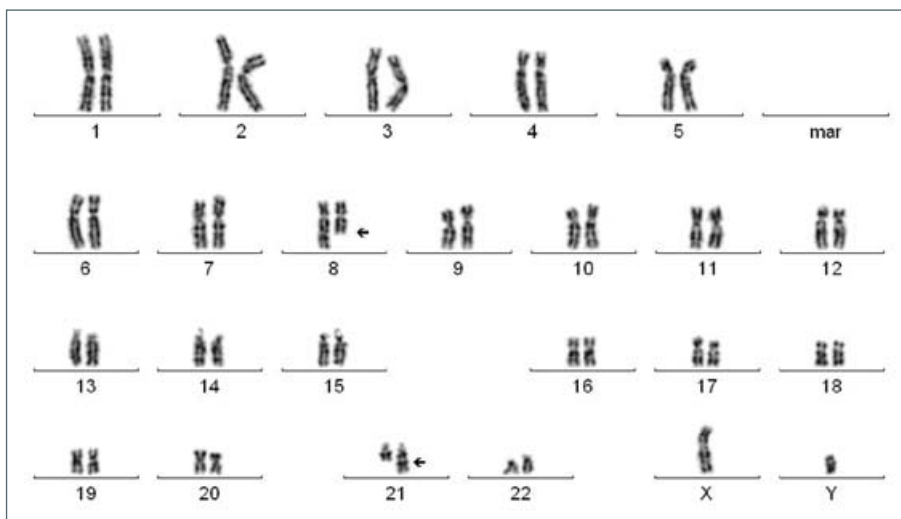
Als Ausgangsmaterial für diese Methode dient Knochenmarkaspirat oder Blut, das mit Heparin oder EDTA antikoaguliert sein kann. Ein großer Vorteil dieser Untersuchungstechnik ist, dass sie an

Interphase-Kernen durchgeführt wird, das heißt, es sind keine teilungsfähigen Zellen erforderlich (Abb. 4). Häufige Zielstrukturen von in der Routinediagnostik angewandten Sonden sind bei der

- AML: t(15;17), inv(16), t(16;16), t(8;21);
- bei der ALL: t(9;22), t(4;11), t(1;19), t(8;14);
- bei der CML: t(9;22);
- bei der CLL: del(13q), del(17p13), del(6q), del(11q), del(14q), Trisomie 12.

Mit der Interphase-FISH lassen sich gezielte Fragestellungen rasch beantworten. Innerhalb weniger Stunden nach dieser Untersuchung ist beispielsweise klar, ob die Blasten eines AML-Patienten die Translokation t(15;17) tragen. Ist das der Fall, so leidet der Patient an einer akuten Promyelozytenleukämie (APL), die sehr gut auf eine Therapie mit all-trans-Retinsäure (ATRA) anspricht. Diese Methode ist auch für Verlaufskontrollen unter der Therapie geeignet. Mit ihr lässt sich beispielsweise eine minimale Resterkrankung (MRD)

3 : Chromosomenanalyse eines männlichen AML-Patienten. Man erkennt die Umlagerung eines Teilstückes des langen Arms eines Chromosoms 8 (Pfeil) auf den langen Arm eines Chromosoms 21 (Pfeil), somit Vorliegen der Translokation t(8;21) (q22;q22).



4 : Nachweis der Translokation t(8;21) mittels Interphase-FISH. Blaue Fluoreszenz entspricht der DNA eines Interphasekerns eines AML-Blasten, rote Fluoreszenz markiert das ETO-Gen und grüne Fluoreszenz das AML-1-Gen.

nachweisen. Die Sensitivität der Methode liegt bei etwa 1/500 [3].

Metaphase-FISH

Für eine FISH auf Metaphase-Chromosomen benötigt man – ebenso wie bei der 24-Farben-FISH (s. u.) teilungsfähige Zellen, und das Probenmaterial muss mit Heparin ungerinnbar gemacht worden sein. Zusätzlich zu den DNA-Sonden, die bei der Interphase-FISH Verwendung finden, sind an Metaphase-Chromosomen Sonden einsetzbar, die spezifisch die gesamte DNA eines Chromosoms zur Darstellung bringen. Dadurch kann diese etwas aufwändigere Methode helfen, bei der konventionellen Chromosomenanalyse auftretende Unklarheiten aufzuklären.

Multicolor-FISH (24-Farben-FISH)

Mit dieser relativ neuen, nur an Metaphase-Chromosomen durchführbaren Technik gelingt es, mit einer Vielzahl von Sonden das ganze Genom so abzudecken, dass jedes Chromosom mit einer eigenen Farbmischung markiert wird (Abb. 5). Diese sehr aufwändige Technik kommt zum Einsatz, wenn Schwierigkeiten bei der Zuordnung komplexer Strukturaberrationen auftreten.

Wechseln Sie zur
neuen Initialdosis von
1 x täglich 100 mg

I was
resistant or intolerant

Früher
war ich resistent
oder intolerant.

SPRYCEL™ ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinibmesilat.

SPRYCEL™ ist außerdem angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder lymphatischer Blastenkrise der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie. (1)

Für Patienten in der chronischen Phase der CML,
die resistent oder intolerant gegenüber Imatinib sind.

I am
starting with SPRYCEL™
100 mg once daily

Heute
werde ich mit SPRYCEL™
100 mg 1 x täglich therapiert.

- Verbesserte Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit (1)
- Einfache und bequeme Dosierung

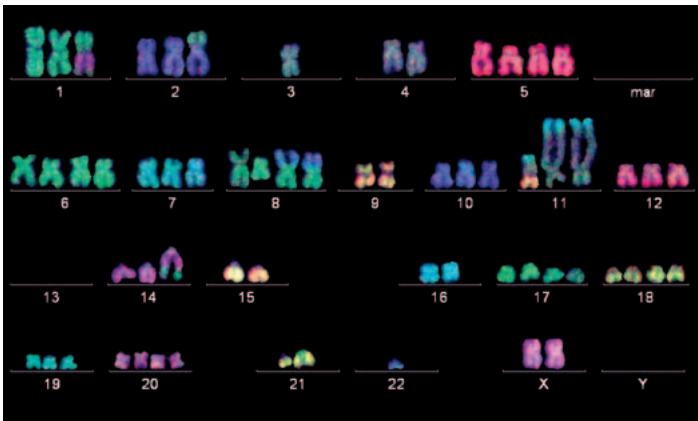
SPRYCEL™
dasatinib

(1) SPRYCEL™ Fachinformation

SPRYCEL™ 20/50/70 mg Filmtablette Wirkstoff: Dasatinib. Zusammensetzung: Arzneilich wirksame Bestandteile: Eine Tablette enthält 20 mg, 50 mg bzw. 70 mg Dasatinib (als Monohydrat). Sonstige Bestandteile: Tablettkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Magnesiumstearat. Filmschicht: Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400. Anwendungsgebiete: Für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinibmesilat. Für die Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder lymphatischer Blastenkrise der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Nebenwirkungen: **Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10):** Kopfschmerzen, Pleuraerguss, Dyspnoe, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Schmerzen im Bewegungsapparat, Hämorrhagien, Oberflächenödeme, Erschöpfung, Fieber, Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie), vorübergehende Hypokalzämie, Hypophosphatämie. **Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10):** Gewichtsverlust, Gewichtszunahme, kongestive Herzinsuffizienz/kardiale Dysfunktion, Perikarderguss, Herzrhythmusstörungen (einschließlich Tachykardie), Palpitationen, Febrile Neutropenie, Panzytopenie, Neuropathie (einschließlich peripherer Neuropathie), ZNS-Blutungen, Benommenheit, Dysgeusie, Somnolenz, Sehstörungen, Husten, Lungenödem, Lungeninfiltration, Pneumonitis, Bauchschmerzen, Gastrointestinale Blutungen, Schleimhautentzündungen (einschließlich Mukositis/Stomatitis), Kolitis (einschließlich neutropenischer Kolitis), Gastritis, Dyspepsie, Obstipation, abdominale Distension, Erkrankungen der Mundschleimhäute, Pruritus, Alopezie, Akne, trockene Haut, Nesselsucht, Hyperhidrose, Arthralgie, Myalgie, Muskelerkrankungen, Anorexie, Appetitstörungen, Infektionen (auch bakteriell, viral, fungal, unspezifisch), Pneumonie (auch bakteriell, viral und fungal), Infektionen/Entzündungen der oberen Atemwege, virale Herpesinfektion, Enterokolitis, Kontusion, Flush, Schmerzen, Asthenie, Generalisierte Ödeme, Brustschmerzen, Schüttelfrost, Depression, Schlaflosigkeit, Erhöhung des Transaminasen- oder Bilirubinspiegels. **Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen (≥ 1/1.000 bis < 1/100):** Erhöhte Kreatinphosphokinasepiegel, Myokardinfarkt, Perikarditis, ventrikuläre Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Tachykardie), Angina pectoris, Kardiomegalie, Synkope, Tremor, Amnesie, Bindehautentzündung, trockene Augen, Tinnitus, Vertigo, pulmonale Hypertension, Asthma, Pankreatitis, Ulkus des oberen Gastrointestinaltrakts, Aszites, Analissur, Dysphagie, Nierenversagen, häufiger Harndrang, Proteinurie, Dermatitis (einschließlich Ekzem), akute febrile neutrophile Dermatose, Lichtempfindlichkeit, Pigmentierungsstörung, Pannikulitis, Hautulzera, bullöse Erkrankungen, Nagelerkrankungen, palmar-plantares Erythrodyasäthesie-Syndrom, Rhabdomyolyse, Muskelschwäche, Steifheit des Bewegungsapparates, Hyperurikämie, Sepsis (auch mit tödlichem Ausgang), Tumorsyndrom, Hypertonie, Hypotonie, Thrombophlebitis, Unwohlsein, Überempfindlichkeit (einschließlich Erythema nodosum), Hepatitis, Cholestase, Gynäkomastie, unregelmäßige Menstruation, Angstgefühl, Verwirrheitszustand, Affektlabilität. **Seltene Nebenwirkungen (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000):** Myokarditis, akutes Koronarsyndrom, Erythroblastopenie („pure red cell aplasia“, PRCA), zerebrovaskulärer Insult, transitorische ischämische Attacken, Krampfanfälle, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom, Schocklunge (ARDS, acute respiratory distress syndrome), Bronchospasmus, Ösophagitis, Tendonitis, Livedo reticularis, Temperaturempfindlichkeit, Cholezystitis, reduzierte Libido. **Weitere Angaben zu Dosierung, Anwendung, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen siehe Fachinformation. Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Dasatinib ist Substrat und Inhibitor von CYP3A4. Daher besteht die Möglichkeit, dass es zu Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln kommt, die hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert werden oder die Aktivität von CYP3A4 beeinflussen. Die gleichzeitige Anwendung von Dasatinib und einem H2-Blocker, Protonenpumpeninhibitor oder Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid kann die Dasatinib-Exposition reduzieren. Vorsicht bei Patienten mit einer möglichen QTc-Verlängerung (siehe Fachinformation). SPRYCEL™ darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, außer wenn dringend erforderlich. Während der Behandlung mit SPRYCEL™ muss das Stillen eingestellt werden. **Verschreibungszustand:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge 18 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontaktadresse in Deutschland: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Sapporobogen 6-8, 80637 München, Telefon 089 12142-0, Telefax 089 12142-392. Stand: August 2007.



Bristol-Myers Squibb



5 : Darstellung eines komplex aberranten Karyotyps eines Blasten einer Patientin mit AML mittels Multicolor-FISH. Durch die chromosomenspezifische Fluoreszenzmarkierung können die äußerst komplexen, in der klassischen Chromosomenanalyse nicht mehr zuzuordnenden, chromosomalen Aberrationen dargestellt werden.

Methoden der Molekulargenetik

Für die molekulargenetische Diagnostik verwendet man als Untersuchungsmaterial in der Regel mit Heparin oder EDTA antikoaguliertes Knochenmarkaspirat, aus dem die zu untersuchende DNA beziehungsweise RNA isoliert wird. Wie bei der FISH können nur Veränderungen erkannt werden, nach denen man gezielt sucht. Die Stärke dieser Verfahren besteht darin, Gen-Umlagerungen, Punktmutationen, kleine Deletionen, Insertionen und Genamplifikationen, die in der herkömmlichen Zytogenetik oft nicht erkennbar sind, mit hoher Spezifität und Sensitivität nachzuweisen.

Polymerasekettenreaktion (PCR)

Bei der PCR werden spezifische DNA-Sequenzen exponentiell vermehrt und dann nach gelelektrophoretischer Auftrennung nachgewiesen. Auf diese Weise lassen sich viele relevante molekulare Veränderungen detektieren. In der Routinediagnostik zur Anwendung kommende Marker sind bei der AML beispielsweise: PML-RAR α , CBF β -MYH11, AML1-ETO, NPM1, FLT3-LM, FLT3-TKD, MLL-Rearrangements (zum Beispiel MLL-AF9, MLL-AF10, MLL-ENL), MLL-PTD, BCR-ABL, Jak2, C/EBP α , cKit; bei der ALL: BCR-ABL, MLL-Rearrangements (zum Beispiel MLL-AF4); bei der CML: BCR-ABL; bei der CLL: IgVH-Mutationsstatus.

Mit dem wachsenden Wissen über die prognostische [6] und damit zum Teil auch therapeutische Relevanz dieser Veränderungen, hat die PCR in neuerer Zeit zunehmende Bedeutung erlangt. Sie besitzt zudem aufgrund der hohen Sensitivität einen großen Stellenwert beim MRD-Monitoring und bei der Früherkennung von Rezidiven.

Nested PCR

Gegenüber der normalen PCR wird bei der „nested PCR“ durch einen zweiten Amplifikationsschritt die Sensitivität erhöht. Dabei wird ein weiteres Primerpaar eingesetzt, das eine weitere Amplifikation des bei der ersten Reaktion entstehenden Produktes ermöglicht. Mit einer Sensitivität von 10^{-3} bis 10^{-6} stellt die nested PCR die derzeit empfindlichste Methode für den Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD) dar [3].

Real-time-PCR

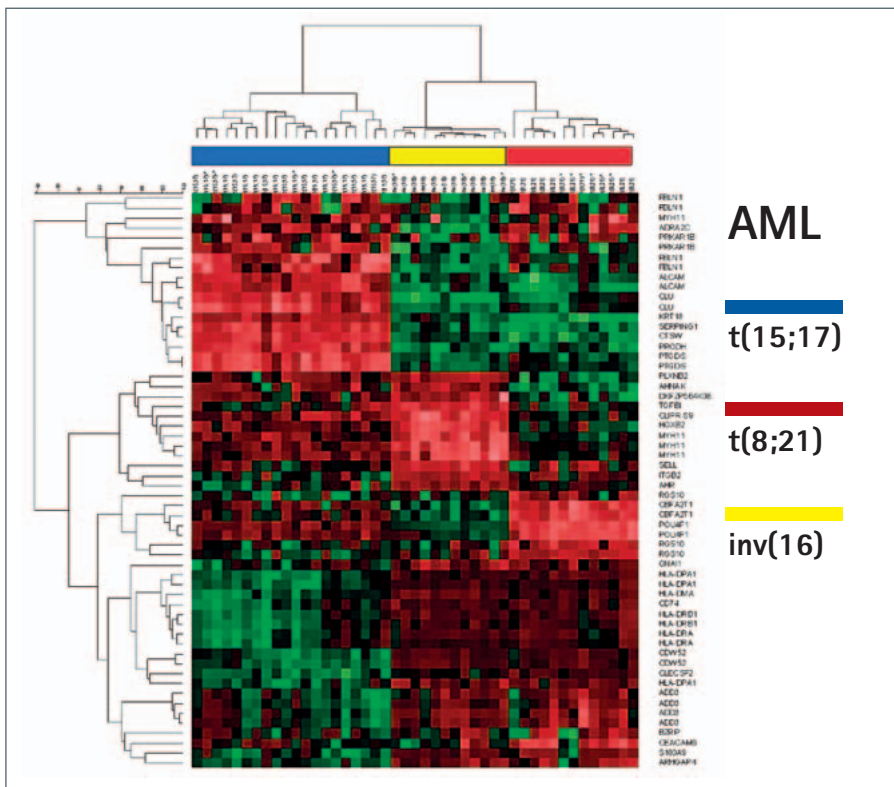
Im Gegensatz zur herkömmlichen PCR gewinnt man mit dieser Technik nicht nur die Information, ob eine spezielle molekulargenetische Veränderung vorhanden ist oder nicht, sondern kann sie auch quantitativ genau bestimmen. Zusätzlich zu den spezifischen Primern werden bei dieser Methode fluoreszenzmarkierte Sonden in den Reaktionsansatz gegeben, die während der laufenden PCR mit den sich stetig vermehrenden Amplifikationsprodukten hybridisieren und dann Fluoreszenzsignale abgeben. Mit einem speziell dafür konstruierten Gerät können diese Signale bei laufender

PCR erfasst werden. Der Zeitpunkt (PCR-Zyklus), zu dem erstmals eine Fluoreszenz detektierbar ist, korreliert mit der Zahl der nachzuweisenden Moleküle im Ausgangsmaterial. Die Sensitivität der Real-time-PCR liegt bei 10^{-2} bis 10^{-5} [3].

Zum klinischen Einsatz kommt diese Methode vor allem beim MRD-Monitoring von Leukämien, bei denen bei Erstdiagnose ein Fusionstranskript (z.B. AML1-ETO bei einer AML) nachweisbar war. Für die AML wurden in jüngster Zeit zudem quantitative Marker gefunden, wie z.B. BAALC, ERG und MN1, deren Überexpression (nicht jedoch allein das Vorhandensein) mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist [6]. Der Einzug derartiger Marker in die Routinediagnostik mittels Real-time-PCR steht kurz bevor und dürfte zu einer weiteren Diversifizierung der AML beitragen.

DNA-Microarrays

Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine neuere, noch nicht in der Routinediagnostik eingesetzte Methode, die dazu dient, die RNA-Menge sehr vieler Gene und damit deren Expression nachzuweisen. Dazu wird zunächst mRNA aus dem Untersuchungsmaterial extrahiert und nach eventuellen Aufreinigungs- und/oder Vermehrungsschritten in cDNA umgeschrieben und mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert. Diese cDNA wird auf einen Glaträger oder



6 : Darstellung eines Genexpressionsprofils durch die DNA-Microarraytechnik. Jedes kleine Quadrat markiert die Expression eines Gens, rote Visualisierung zeigt dabei eine hohe und grüne eine niedrige Expression an [8].

mit steigender Bedeutung auch molekulargenetische Methoden hinzu. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz und der zunehmenden Komplexität der Leukämiediagnostik, sollte diese in spezialisierten Labors mit hoher Expertise durchgeführt werden. Das Labor für Leukämiediagnostik in Großhadern arbeitet nicht nur für LMU-Kliniken, sondern auch für externe Auftraggeber.

Chip aufgebracht, auf dem an definierten Positionen eines Rasters („Microarray“) DNA-Sonden, die spezifischen Gensequenzen entsprechen, angeordnet sind. Sonden und cDNA werden dann miteinander auf dem Array hybridisiert. Nach der Abwaschung der nicht gebundenen cDNA-Stücke wird das Fluoreszenzsignal jeder Position des DNA-Microarrays mittels Laser ausgelesen, anschließend ausgewertet und visualisiert (Abb. 6). Auf diese Weise lässt sich in einem einzigen Arbeitsgang die Expression von tausenden bis zehntausenden von Genen analysieren. Ein solches Genexpressionsprofil (GEP) einer Blastenpopulation eines Leukämie-Patienten lässt sich nun mit GEPs von gesunden Knochenmarkzellen oder Blasten anderer leukämischer Subgruppen vergleichen. Die Ergebnisse sind vielfältig nutzbar. Sie ermöglichen:

- Identifizierung neuer Gene, die einen tieferen Einblick in die molekulare Pathogenese der Erkrankung erlauben oder Angriffspunkte für neue gezielte Therapiestrategien darstellen könnten;
- genaue Bestimmung der biologischen

Subgruppe einer Leukämie und Vorhersage von deren Prognose;

- Entdeckung neuer Subgruppen von Leukämien anhand ihrer GEPs.

So konnten von zwei unabhängigen Forschungsgruppen AMLs mit normalem Karyotyp (intermediäre Prognosegruppe) in zwei Genexpressions-Cluster unterteilt werden, die sich in ihrer Prognose signifikant unterscheiden [6]. Weitere vielversprechende Ergebnisse dieser Methode wurden jüngst publiziert [9].

Zusammenfassung

Die Identifizierung zahlreicher Faktoren, die für Biologie, Pathogenese, Prognose und Therapie der verschiedenen Leukämien relevant sind, erfordert den Einsatz einer breiten Palette diagnostischer Methoden bei Erstdiagnose und im weiteren Verlauf der Erkrankung. Neben der Zytomorphologie mit Zytochemie, die richtungweisend für den Einsatz der weiteren Diagnoseverfahren ist, bildet die Zytogenetik heute einen obligaten Bestandteil der Diagnostik. Ergänzend kommen Immunphänotypisierung und

Literatur

1. Fritsch S, Metzler K, Hiddemann W, Buske C. Diagnose und Therapie der akuten myeloischen Leukämie. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131:2401-6.
2. Heilmeier B, Buske C, Spiekermann K, Bohlander S, Feuring-Buske M, Hiddemann W, Braess J. Diagnostik, Klassifikation und Prognosefaktoren der akuten myeloischen Leukämie. Med Klin 2007; 102:296-308.
3. Haferlach T, Diem H, Diebold J, et al. Allgemeine Diagnostik. In: Hiddemann W, Haferlach T, Hrsg. Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome, Manual des Tumorzentrums München, 2. Aufl. München-Wien-New York: Zuckschwerdt, 2003:1-16.
4. Bergmann M, Nerl C, Röhnisch T, et al. Lymphozytische Lymphome. In: Dreyling M, Hrsg. Maligne Lymphome, Manual des Tumorzentrums München, 8. Aufl. München-Wien-New York: Zuckschwerdt, 2008:66-90.
5. Kay NE, O'Brien SM, Pettitt AR, Stilgenbauer S. The role of prognostic factors in assessing 'high-risk' subgroups of patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2007;21:1885-91.
6. Mrozek K, Marcucci G, Paschka P, Whitman SP, Bloomfield CD. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? Blood 2007;109:431-48.
7. Lipp T, Schneller F, Adorf D, et al. Akute lymphatische Leukämie (ALL) beim Erwachsenen. In: Hiddemann W, Haferlach T, Hrsg. Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome, Manual des Tumorzentrums München, 2. Aufl. München-Wien-New York: Zuckschwerdt, 2003:49-76.
8. Haferlach T. Labordiagnostik bei Leukämien und Lymphomen. Bremen-London-Boston: Uni-Med, 2005:129
9. Ramiro G, Stefano V, Chang-Gong L, et al. MicroRNA signatures associated with cytogenetics and prognosis in acute myeloid leukemia. Blood 2008: Epub ahead of print.

Halbierung der Mortalität des Mammakarzinoms in den letzten 30 Jahren

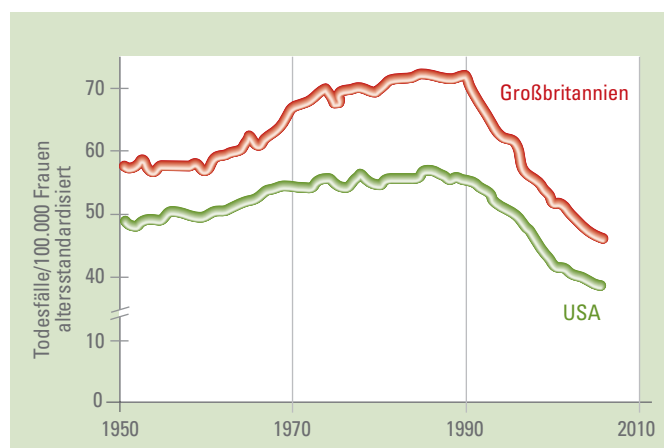
Bericht vom 30. San Antonio Breast Cancer Symposium 2007

Sir Richard Peto präsentierte auf dem 30. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) im Dezember letzten Jahres neue Daten der globalen Oxford Metaanalyse der *Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group* (EBCTCG) zur Therapie des frühen primären Mammakarzinoms.

Die Daten von 350.000 Patientinnen aus 400 Studien erlauben den Statistikern nicht nur sehr verlässliche Aussagen zu Therapieeffekten im allgemeinen, sondern auch die Detektion sehr moderater, aber dennoch bedeutsamer Unterschiede, die in Einzelstudien nicht sichtbar werden.

Zur Strahlentherapie nach Mastektomie stellte Sir Richard Peto Daten zur Effektivität in Abhängigkeit vom axillären Lymphknotenstatus vor. Der Nutzen einer adjuvanten Post-mastektomie-Bestrahlung bei Patientinnen mit mindestens 4 Lymphknotenmetastasen ist mit einem absoluten 15-Jahres-Gesamtüberlebensvorteil von 6,9 % sehr gut belegt und daher die Grundlage für allgemeine Leitlinienempfehlungen. Aber auch bei Patientinnen mit nur 1-3 axillären Lymphknotenmetastasen konnte die Metaanalyse einen Gesamtüberlebensvorteil von 7,6% nachweisen. Die Autoren empfehlen deshalb eine adjuvante Strahlentherapie bei allen nodalpositiven Patientinnen.

Zur modernen taxanhaltigen Chemotherapie stellte Sir Richard Peto interessante Rechenmodelle zur Effektivität vor. Da moderne Taxantherapien in der adjuvanten Situation bisher nur gegen anthrazyklinhaltige Schemata getestet wurden, ist die direkte Einschätzung des absoluten Überlebensvorteils durch diese Chemotherapieform bislang nicht möglich gewesen. Durch die statistische Kombination der einzelnen Therapievorteile verschiedener Chemotherapieschemata konnten Peto et al. in der Altersgruppe 50 bis 69 Jahre eine Hazard-Ratio von 0,66 ($2p = 0,00002$) berechnen, das heißt, eine Senkung der Mortalitätswahrscheinlichkeit um 34 % durch eine taxanhaltige Chemotherapie. Abschließend betonte Sir Richard Peto, dass es gelungen ist, die Mortalität des Mamma-



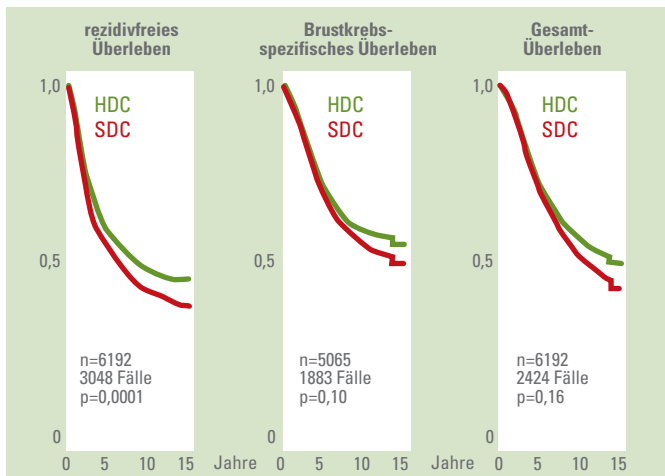
1 : Altersstandardisierte Entwicklung der Mortalität bei Brustkrebs in Großbritannien und in den USA zwischen 1950 und 2004. Quelle: Mortalitäts- und Bevölkerungsdaten der Weltgesundheitsorganisation und der Vereinten Nationen.

karzinoms in den vergangenen 30 Jahren zu halbieren. Dem Anstieg der Mortalität bis Anfang der 1990er Jahre folgt seither ein steiler Abfall der Brustkrebssterblichkeit (Abb. 1).

Chemotherapie neu zu bewerten?

Ein großer Teil der Beiträge und Hauptvorträge des SABCS 2007 beschäftigte sich mit dem Stellenwert verschiedener Chemotherapieschemata in der adjuvanten Therapie.

In einer von Berry et al. vorgestellten Metaanalyse zur Effektivität einer adjuvanten Hochdosischemotherapie wurden die Daten von 6.210 Patientinnen aus 15 Studien ausgewertet. Zwar konnte im Gesamtkollektiv ein krankheitsfreier Überlebensvorteil mit einer Hazard Ratio von 0,85 (95% CI 0,81-0,94; $p = 0,0001$) signifikant durch den Einsatz einer Hochdosischemotherapie nachgewiesen werden. Allerdings zeigten sich das fernmetastasenfreie ($p = 0,10$) und das Gesamtüberleben ($p = 0,16$) davon unbeeinflusst (Abb. 2). Es konnte



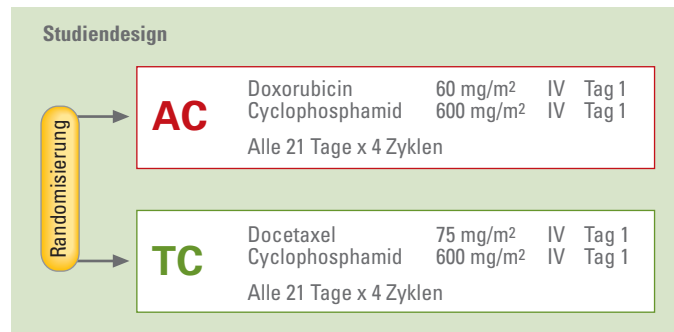
2 : Überlebenskurven zum adjuvanten Einsatz einer Hochdosischemotherapie

ferner in der Subgruppenanalyse kein Kollektiv herausgearbeitet werden, welches mehr vom Einsatz einer Hochdosischemotherapie profitiert hat.

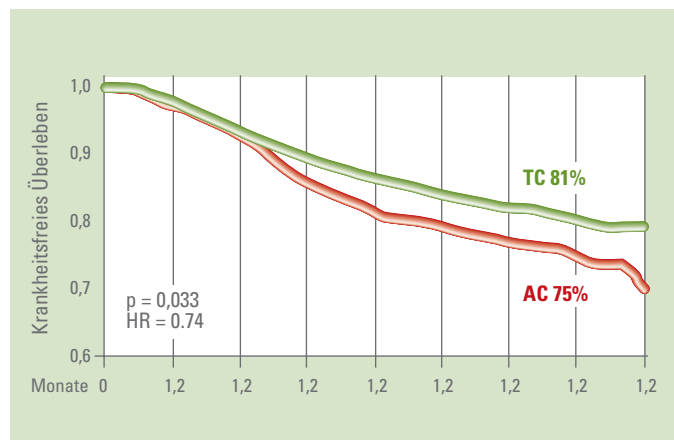
Zwei Hauptbeiträge widmeten sich dem Stellenwert der Taxane in der Adjuvanz. Im TACT Trial wurden 4.162 Patientinnen zwischen einer anthrazyklinbasierten Chemotherapie (8 x FE60C oder E-CMF) und einer taxanbasierten Chemotherapie (4 x FE60C, gefolgt von 4 x Docetaxel 100) randomisiert. Erstaunlicherweise fand sich weder beim rezidivfreien Überleben (HR 0,67, $p = 0,62$), noch beim Gesamtüberleben (HR = 0,98, $p = 0,76$) ein nachweisbarer Vorteil durch den Einsatz des Taxans.

In einer anderen Studie von Jones et al. (US Oncology 9735) wurde eine adjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen AC mit 4 Docetaxel 75-Cyclophosphamid verglichen (Abb. 3). Während die Ergebnisse der Gesamtstudie bereits 2006 im Journal of Clinical Oncology (24: 5381-5387) publiziert worden waren, fokussierten die in San Antonio vorgestellten Resultate auf Patientinnen ab 65 Jahren. Ähnlich wie bei der Gesamtstudie fand sich auch bei den älteren Patientinnen sowohl ein signifikanter rezidivfreier ($p = 0,033$, Abb. 4), als auch Gesamtüberlebensvorteil ($p = 0,032$). In dem anschließend von Dennis Slamon gehaltenen Referat wurde die Frage nach der Rolle der Anthrazyklone auch bei den HER2-negativen Patientinnen thematisiert und zu Studien mit anthrazyklinfreien Regimen aufgerufen.

G. von Minckwitz (GBG) stellte in einem weiteren Hauptvortrag Ergebnisse aus der deutschen Geparquattro-Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie vor. In dieser Studie wurden 1.421 Patientinnen nach 4 Zyklen AC-Chemothera-



3 : Design der US Oncology 9735 Studie



4 : Rezidivfreies Überleben in der US Oncology 9735 Studie

pie bei klinischem Ansprechen zwischen: Docetaxel 100 mg/m² für 4 Zyklen (EC-Doc) oder Docetaxel 75 mg/m² für 4 Zyklen simultan verabreicht mit Capecitabin 1800 mg/m² Tag1-14 (EC-DocX) oder Docetaxel 75 mg/m² für 4 Zyklen gefolgt von Capecitabin 1800 mg/m² Tag1-14 (EC-Doc-X) randomisiert. Während die Hinzunahme von Capecitabine zu häufigen Dosisreduktionen von Docetaxel und zu einer höheren Toxizität führte, konnten in der Gesamtgruppe nicht mehr pathologische Komplettremissionen beobachtet werden, als im Therapiearm ohne Capecitabine. Nur Patientinnen mit einem cT4-Karzinom profitierten von dem zusätzlichen Zytostatikum.



Der Autor dieser Beiträge Prof. Dr. W. Janni ist Vorsitzender der Projektgruppe Mammakarzinome.

Wolfgang.Janni@med.uni-muenchen.de

Tel: 089 - 5160 - 4250 / -41111

GEMEINSAM STARK GEGEN KREBS

 BAYERISCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.



Am 18. Mai in Oberstaufen Nordic Walking gegen Krebs

Am 18. Mai 2008 veranstaltet der Förderverein für die Patienten der Schlossbergklinik Oberstaufen e.V. auf Initiative der Stiftung „Leben mit Krebs“ und mit Unterstützung der Oberstaufen Tourismus Marketing sowie des Sportclubs Thalkirchdorf die Benefizveranstaltung „Nordic Walking gegen Krebs“.

Zielsetzung ist, möglichst vielen Patienten den Einstieg in eine regelmäßige sportliche Betätigung zu erleichtern. Der Erlös aus den Startgebühren und den Spenden kommt dem Förderverein für die Patienten der Schlossbergklinik Oberstaufen e.V. zur Durchführung von Sportprogrammen und Musiktherapien sowie zur psychosozialen Betreuung für Krebspatienten zu Gute.

Das Zentrum der Benefizveranstaltung befindet sich am Musikpavillon im Staufepark. Ab 10 Uhr gehen die Läuferinnen und Läufer auf die 2,5 Kilometer bzw. 6 Kilometer langen Nordic-Walking-Strecken. Dabei geht es nicht um die schnellsten Zeiten, gelaufen wird frei nach dem Motto „dabei sein ist alles“. Jung und Alt, Familien, Betriebe, Vereine oder Laufgruppen sollen die Bewegung und das Miteinander in freier Natur erleben. Alle Teilnehmer erhalten als Erinnerungsgeschenk ein T-Shirt und eine Medaille. Die Teilnahmegebühren betragen für Erwachsene 15 Euro, für Kinder und Jugendliche 5 Euro, für Familien 30 Euro und für Gruppen ab 10 Personen je 12 Euro.

Anmeldungen und weitere Informationen bei Andrea Presser von der Oberstaufen Tourismus Marketing, Telefon: 08386/9300-0.



Rudern gegen Krebs

am 19. Juli 2008

Wenn Sie sich nicht nur für Nordic Walking, sondern auch für Wassersport im Allgemeinen und Rudern im Besonderen interessieren, sollten Sie sich schon heute Samstag, den 19. Juli 2008 im Kalender markieren. An diesem Tag veranstaltet die Stiftung „Leben mit Krebs“ in Kooperation mit dem Tumorzentrum München zum zweiten Mal die Aktion „Rudern gegen Krebs“ am Starnberger See.

Weitere Infos im Internet: www.rudern-gegen-krebs.de.
Anmeldungen sind ab sofort möglich unter www.ekfs.eu oder direkt unter ekfs@drkroener.de.

Angebote der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.

Sport nach Krebs ist eine offene Gruppe für Krebspatienten und ihre Angehörigen. Treffpunkt ist das Städtische Willi-Graf-Gymnasium, Borschtallee 26, 80796 München. Die Gruppe trifft sich – außer in den bayerischen Schulferien – jeweils donnerstags von 18.00 Uhr bis 19.30 Uhr.

Im **offenen Atelier für Menschen mit Krebs** können Betroffene kreativ werden. Das Atelier befindet sich in der Mohr-Villa in der Situlistr. 73-75 in 80939 München und ist montags von 17.30 Uhr bis 21.30 Uhr und mittwochs

von 10.00 Uhr bis 14.00 Uhr geöffnet. Anfragen bitte per E-mail an alexandra.hopf@med.uni-muenchen.de.

Die **Selbsthilfegruppe für jüngere Frauen mit Brustkrebs** trifft sich jeweils am letzten Donnerstag im Monat von 18.30 Uhr bis 20.30 Uhr im Gruppenraum der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V. in der Nymphenburgerstr. 21a. Ansprechpartnerin ist Anja Koop (selbst Betroffene), Tel. 089-55052302, E-mail: anja_koop@gmx.de. Die nächsten Termine: 29.05.2008, 26.06.2008, 31.07.2008

Pilotprojekte gestartet Zertifizierung von Organzentren

■ Wie bereits berichtet, wird das Tumorzentrum München in Kooperation mit dem TÜV Süd noch in diesem Jahr mit der Zertifizierung von Darmzentren beginnen. Mittlerweile steht fest, dass sich an der Pilotphase fünf Kliniken beteiligen. Drei davon sind große Münchner Institutionen.

Die Messlatte für die Zertifizierung durch das TZM liegt ähnlich hoch wie bei der Deutschen Krebsgesellschaft. Hier wie dort bilden die S3-Leitlinien zum Kolorektalen Karzinom die Richtschnur für die fachlichen Anforderungen. Allerdings weist das TZM-Verfahren einige Besonderheiten auf. So sind von der zuständigen Projektgruppe zusätzliche *Standard Operation Procedures* (SOPs) und Behandlungspfade erarbeitet worden, die TZM-zertifizierte Zentren künftig in Form eines so genannten *Pocket Guides* erhalten.

Modularer Aufbau

Das Zertifizierungsverfahren ist darüber hinaus modular aufgebaut. Für zentrale Abteilungen wie Radiologie, Strahlentherapie oder Pathologie bedeutet das, dass ein einziger Anforderungskatalog für alle im Hause zertifizierten Organzentren ausreichen wird.

Alle vom TZM zertifizierten Zentren werden außerdem von der engen Kooperation mit dem Tumorregister München (TRM) profitieren: Im Rahmen einer kooperativen Dokumentation können Daten in Form von Dokumenten und Formularen oder auch online eingegeben werden. Das gesamte Auswertungsverfahren inklusive Benchmarking übernimmt das TRM. In jeweils geschützten Internetbereichen haben die einzelnen Zentren dann Zugriff auf ihre eigenen Daten.

Enge Kooperation mit dem Tumorregister München

Die Kooperation mit dem TRM erspart Personal- und Sachkosten, weil die Datenhaltung an das TRM delegiert wird, ohne dass die Zentren die Hoheit über ihre Daten verlieren. Auf diese Weise wird die in allen Zertifizierungsroutinen geforderte externe Qualitätssicherung bei der Datenhaltung garantiert.

Fazit: Wer sich durch das TZM zertifizieren lässt, kann sicher sein, einen sehr hohen Qualitäts- und Servicestandard bei vergleichsweise niedrigem Aufwand zu erhalten. Darüber hinaus wird jedes TZM-zertifizierte Zentrum Teil eines großen

Netzwerkes, das sich bei Budgetverhandlungen mit Kostenträgern besser positionieren können als einzelne Zentren.

Sollten Sie Fragen oder Anregungen zur Zertifizierung von Organzentren haben, wenden Sie sich bitte werktags zwischen 9.00 Uhr und 13.00 Uhr an die Zertifizierungsstelle des TZM unter Telefon 089-5160-7690.

kurz berichtet



„Kinder krebskranker Eltern leisten Schwerstarbeit“ –

So lautet der Titel einer Fortbildung am 5. Juli im Klinikum Großhadern (Hörsaal VIII, 11.00 Uhr). Angesprochen sind Psychotherapeuten, Psychiater und Ärzte, die sich auf die Betreuung von Kindern spezialisiert haben. Den zentralen Vortrag hält PD Dr. med. Georg Romer, Kinder- und Jugendpsychiater am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf. Weitere Auskünfte über Frau Serap Tari von lebensmut e.V. (Tel.: 089-7095 4903).

■ Die Projektgruppe „Endokrine Tumoren“ wird ihr neues, in zweiter Auflage erschienenes Manual am 16. Juli 2008 im Rahmen eines Symposiums im Hörsaal III des Klinikums Großhadern vorstellen. Weitere Informationen sind bei PD Dr. med. Christoph Auernhammer erhältlich (christoph.auernhammer@med.uni-muenchen.de).

■ Die Projektgruppe „Urogenitale Tumoren“ hat einen neuen stellvertretenden Projektgruppenleiter: Herr Dr. M. Seitz von der Urologischen Klinik im Klinikum Großhadern löst Herrn PD Dr. D. Zaak in dieser Funktion ab.

■ Die in der Klinik Bad Trissl durchgeführten **interdisziplinären Konsile** finden in diesem Jahr an folgenden Terminen statt: 7. Mai, 11. Juni, 16. Juli, 17. September, 15. Oktober und 12. November. Weitere Informationen zu den einzelnen Konsilen finden Sie im Internet unter www.klinik-bad-trissl.de, und zwar unter „Aktuelles“ oder unter „Veranstaltungen“.

Sprechstunde für Kinder krebskranker Eltern

■ Mitte Januar dieses Jahres eingeführt, hat sich ein neues Angebot des Bereiches Psycho-Onkologie der Medizinischen Klinik III am Klinikum Großhadern bereits fest etabliert: die individuelle psychologische Betreuung von Kindern, deren Eltern an Krebs erkrankt sind.

Prinzipiell beginnt eine solche Betreuung mit einem Elterngespräch. Im einfachsten Fall erhalten die Eltern dabei Tipps, wie sie ihr Kind über die Erkrankung von Mutter oder Vater aufklären können.



Dipl.-Psych. Verena Hümmeler betreut Kinder krebskranker Eltern

Stellt sich bei diesem Gespräch heraus, dass das Kind weiteren Unterstützungsbedarf hat, kann eine Kurzzeit-

therapie sinnvoll sein. Im

Rahmen dieser Therapie unterstützt eine ausgebildete Kinder- und Jugendtherapeutin Eltern und Kinder im Dialog oder betreut später die Kinder auch allein. Sollte sich weiterer Betreuungsbedarf ergeben, wird die Familie an niedergelassene Therapeuten weiter vermittelt.

Das Angebot dieser „Kindersprechstunde“ ist nicht beschränkt auf Patienten der Universitätsklinik München-Großhadern, sondern richtet sich an alle betroffenen Münchner Eltern, die Hilfe für ihre Kinder suchen. Finanziert wird das Angebot durch Drittmittel in enger Kooperation mit dem Verein lebensmut e.V.

Weitere Auskünfte und Terminvereinbarungen sind möglich im Sekretariat des Bereichs Psycho-Onkologie, Tel.: 089-7095-4919.



Ausschreibung der Münchner Sturm-Stiftung

■ Die Dr. Sepp und Hanne Sturm-Gedächtnisstiftung gewährt alljährlich Zuwendungen zur Förderung der Krebsforschung an gemeinnützige Institutionen sowie an Einzelpersonen.

Gefördert werden vorzugsweise klinische Forschungsprojekte, deren Zielsetzung die unmittelbare Verbesserung der Patientenversorgung ist. Berücksichtigt werden können klinische Projekte aus den Bereichen Diagnostik, Therapie und Nachsorge krebskranker Patienten. Apparativtechnische Verbesserungen oder Neuerungen können nur gefördert werden, wenn sie eine klare Fragestellung und ein wissenschaftliches Begleitprogramm mit konkreter Formulierung des Forschungsziels beinhalten. Grundlagenforschung und andere Projekte ohne direkten Patientenbezug werden nicht gefördert.

Ein Ortsbezug zu München als Heimatstadt der Stifter wird begrüßt, ist aber nicht Bedingung für die Förderung. Über die Vergabe der Mittel entscheidet das Kuratorium der Stiftung voraussichtlich im Sommer dieses Jahres.

Formlose Anträge mit einer kurzen aussagekräftigen Beschreibung von Zweck, Inhalt beziehungsweise Vorgehen und Kosten des geplanten Forschungsvorhabens bitten wir bis zum 21. Mai 2008 in achtfacher Ausfertigung an folgende Adresse zu senden:

*Landeshauptstadt München
Referat für Gesundheit und Umwelt, RGU-GVP
Sturm-Stiftung, Herrn Krakau
Bayerstrasse 28 a
80335 München*

Weitere Auskünfte erteilt die Stadtdirektorin des Referates für Gesundheit und Umwelt, Frau Rothenbacher-Scholz, unter 089-233-47501 oder der Geschäftsführer der Sturm-Stiftung, Herr Krakau, unter 089-233-47545.



Wenn Kinder Krebs haben

Onkologie im Dr.-von-Hauerschen Kinderspital

Patienten und ihre Familien werden von einem medizinischen und einem psychosozialen Team betreut

von Ludger Wahlers

Viel Farbe, viel Holz, eine Menge Spielsachen und hübsche Sitzcken im Miniaturformat. Der Tagesklinik-Raum der onkologisch-hämatologischen Abteilung im Dr.-von-Hauerschen Kinderspital erinnert auf den ersten Blick an einen gut sortierten Kindergarten. Bei näherem Hinsehen erst entdeckt man das für die professionelle Patienten-Betreuung notwendige Gerät: Infusionsständer, Monitore, Medikamentenpumpen, alles Utensilien, die in dieser Umgebung zunächst wie Fremdkörper wirken.

Verabredet bin ich an diesem Donnerstagmorgen mit Christine Buchbauer, die mich durch die Abteilung führt. Die Sozialpädagogin arbeitet seit fünf Jahren im psychosozialen Team der Abteilung für Onkologie und Hämatologie. Für sie und ihre Kolleginnen und Kollegen sind Spielzeug und lebensbedrohliche Erkrankung schon lange kein Gegensatz mehr, sie gehören zu ihrem Arbeitsalltag schlicht dazu. Trotzdem lässt sie das Schicksal ihrer Patienten nicht kalt: „Auch mich berührt es nach wie vor, wenn Kinder an Krebs erkranken.“

Allerdings bedeute das nicht, dass ihre Arbeit von Tragik, Trauer und Depressionsbewältigung geprägt sei, ganz im Gegenteil: „Unsere Patienten sind dem Leben zugewandt, sie sind wach und neugierig.“ Durch die Aufenthaltsdauer von etwa einem halben bis zu einem dreiviertel Jahr entstehe eine Beziehung zu jedem einzelnen Patienten, die sie oder ihn durch die gesamte Behandlungszeit trage. Und in dieser Zeit erleben Patienten wie Betreuer gemeinsam das ganze Spektrum menschlicher Gefühle.

Etwa 100 Neuaufnahmen verzeichnet die onkologisch-hämatologische Abteilung des Kinderspitals jährlich, 70 Prozent der Patienten leiden an soliden Tumoren, der Rest an Leukämien oder anderen hämatologischen Krankheiten. Das Alter der Patienten liegt zwischen weniger als einem und 18 Jahren, in Ausnahmefällen können auch junge

Erwachsene behandelt werden. Die medizinische Versorgung übernehmen vier Oberärzte und eine wechselnde Zahl von ärztlichen Assistenten, dazu Pfleger und Schwestern.

75 Prozent der Kinder werden geheilt

Wir treffen auf Dr. Irene Schmid. Sie ist Oberärztin der Bettenstation und kommissarische Leiterin der gesamten Abteilung. Seit mehr als 20 Jahren ist sie in der Abteilung aktiv, „immer nah am Patienten und deshalb weniger zielstrebig auf die eigene Karriere ausgerichtet“, bemerkt sie schmunzelnd. Sie ist stolz auf die bemerkenswerte Erfolgsbilanz: „Etwa 75 Prozent der Kinder können wir heute wirklich heilen; als ich hier angefangen habe, konnten wir Heilung bestenfalls bei jedem zweiten Kind erreichen.“ Für die engagierte Oberärztin ist dieser Erfolg ganz wesentlich nicht nur dem medizinischen Fortschritt, sondern der Arbeit des psychosozialen Teams zu verdanken: „Professionelle Patientenbegleitung gilt in der Erwachsenen-Onkologie hier und dort ja noch als eine Art Paramedizin, in der Kinder-Onkologie sind professionelle Patientenbegleiter aber überhaupt nicht mehr wegzudenken.“ Vor allem ihre Rolle als Vermittler zwischen Arzt und Patient respektive dessen Familie sei nicht hoch genug einzuschätzen.

Einen tieferen Einblick in die Behandlung und Begleitung krebskranker Kinder geben Dr. Irene Schmid, Christine Buchbauer und Elisabeth Vogel im Gespräch mit der TZM-News ab Seite 20.



Zeitverträge bedingen hohe Fluktuation

Neben Christine Buchbauer sind im psychosozialen Team zwei weitere SozialpädagogInnen, zwei PsychologInnen, zwei Erzieherinnen und eine Kunsttherapeutin aktiv. SozialpädagogInnen und PsychologInnen begleiten die jungen Patienten und ihre Familien von der Diagnose bis zur Nachsorge, auch noch nach der Entlassung aus der Klinik. Auch die hinterbliebenen Familienmitglieder eines verstorbenen Patienten betreuen sie weiter. Die Erzieherinnen und die Kunsttherapeutin sind mit der konkreten Betreuung der Kinder auf den jeweiligen Stationen betraut.



Ist also alles wunderbar in der onkologisch-hämatologischen Abteilung des Dr.-von-Haunerschen Kinderspitals? „Uns geht es gut“, bestätigt Dr. Schmid die sich in ihrer Arbeit offensichtlich wohl fühlt. Auf der Bettenstation, in der Abteilung für Transplantation und in der Tagesklinik werde exzellente Arbeit geleistet. Dies sei letztlich aber nur möglich Dank der Unterstützung finanzstarker Elterninitiativen und anderer Drittmittel-Geber.



„Mit den von Krankenkassen und Universität gewährten Budgets allein könnten wir nicht so arbeiten, wie wir das heute tun“, unterstreicht Elisabeth Vogel, die zwischenzeitlich zu unserer Gesprächsrunde dazu gekommen ist. Die Sozialpädagogin ist eine der wenigen Festangestellten im psychosozialen Team. Wenn sie einen Wunsch frei hätte, würde sie dafür sorgen, dass die Kollegen im psychosozialen Team mehr als nur Fünfjahres-Verträge bekämen; denn der mehr oder weniger ständige personelle Umbruch fordere Zeit und Energie, die alle Teammitglieder lieber in ihre Arbeit am Patienten investieren würden.



Rudern für einen guten Zweck

Die Benefiz-Regatta „Rudern gegen Krebs“, wurde bereits 2005, 2006 und 2007 in Mainz und 2007 auch in Starnberg mit großem Erfolg durchgeführt. Die positive Resonanz motiviert uns die Regatta 2008 bundesweit zu veranstalten.



Rudern gegen Krebs®

Die Austragungsorte in 2008 sind:

Mainz, Starnberg, Neuruppin & Wiesbaden

Das Projekt „Sport und Krebs“

Der Erlös der Regatta dient zur Förderung des Projektes „Sport und Krebs“ der Stiftung Leben mit Krebs. Im Rahmen dieses Projektes wird für Krebspatienten, die durch die Erkrankung an sich, oder durch Chemo- oder Strahlentherapie in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind, ein sportmedizinisches Trainingsprogramm angeboten und durchgeführt. Studien belegen, dass die Patienten durch die sportlichen Aktivitäten einen deutlichen Zugewinn an körperlicher Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Motivation für den Kampf gegen die Erkrankung erhalten.



Unterstützen Sie einen guten Zweck

Die Regatta bietet Ihnen die Möglichkeit durch sportlichen Einsatz eine gute Sache zu unterstützen. Gerudert wird im Gig-Vierer mit jeweils 4 Booten pro Rennen, über eine 500m-Strecke. Auch wenn Sie nicht aktiv mitrudern können, freuen wir uns auf Ihre Unterstützung durch Sach- und Preisspenden.



Stiftung 
Leben mit Krebs

Wilhelmstr. 14 · 65185 Wiesbaden
Tel.: 06 11 /360 80-23
info@rudern-gegen-krebs.de
www.rudern-gegen-krebs.de

Kontakt/Anmeldungen

► **Mainz** **22.06.08**
Mainzer Ruder-Verein 1878 e.V.
Am Winterhafen 1, 55116 Mainz
Matthias Schömann-Fink
Tel. 06 11/360 80-23
info@stiftung-leben-mit-krebs.de

► **Starnberg** **19.07.08**
Dr. Gabriele Kröner
Postfach 58, 82328 Berg
Tel.: 0 81 51 / 555 12 62
ekfs@drkroener.de

► **Neuruppin** **06.09.08**
Neuruppiner Ruder Club e.V.
Antje Schulz
Regattastraße 16, 16816 Neuruppin
Tel.: 01 62 / 7 85 93 98
nrc-antje@t-online.de

► **Wiesbaden** **13.09.08**
„Best of 2008“
Stiftung Leben mit Krebs
Wilhelmstr. 14, 65185 Wiesbaden
Matthias Schömann-Fink
Tel. 06 11/360 80-23
info@stiftung-leben-mit-krebs.de

► **In Planung:**
- Köln
- Dresden
- Hamburg

„Man wird im Laufe der Jahre vielleicht ein bisschen komisch“

Über die Arbeit in der onkologisch-hämatologischen Abteilung des Dr.-von-Hauerschen Kinderspitals – Ein Gespräch mit Frau Dr. Irene Schmid, Christine Buchbauer und Elisabeth Vogel



■ *Frau Dr. Schmid, kann die Erwachsenen-Onkologie eigentlich von der Kinder-Onkologie etwas lernen?*

Schmid: Durchaus. Denn was will ich als Patient? Ich möchte nicht nur medizinisch qualifiziert behandelt werden. Ich will Aufklärung über meine Krankheit, möchte in gewisser Weise an die Hand genommen werden und trotzdem so selbstständig wie möglich leben. Ich möchte während und auch nach Abschluss der Behandlung wissen, wohin ich mich wenden kann, wenn ich Probleme habe. All das bieten wir in der Kinder-Onkologie, in der Erwachsenen-Onkologie ist diese Art der ganzheitlichen Betreuung – vorsichtig ausgedrückt – noch nicht wirklich verbreitet. Das ist übrigens der Grund dafür,

warum wir auch ältere Jugendliche noch hier auf der Kinderstation behandeln. Sie haben in einer Kinderklinik nachgewiesenermaßen eine größere Chance auf einen dauerhaften Therapieerfolg.

■ *Warum ist die Begleitung der Patienten in der Erwachsenen-Onkologie schlechter? Liegt es am fehlenden Geld?*

Schmid: Unter Umständen. Aber insgesamt glaube ich, dass Mediziner mit dem Thema Patientenbegleitung häufig nicht wirklich etwas anzufangen wissen. Dass da neben dem Arzt jemand ist, der einen sehr vertrauten Zugang zum Patienten hat und auch eine wichtige Vermittlerfunktion übernehmen kann. Das erscheint manchen Kolleginnen und Kollegen nicht so wichtig.

von links nach rechts:

Christine Buchbauer, Dr. Irene Schmid, Elisabeth Vogel

■ *Verstehen Sie diese Haltung?*

Schmid: Ja und nein. Selbstverständlich ist die Arzt-Patienten-Beziehung unendlich wichtig für die Behandlung. Aber sie muss nicht zwangsläufig exklusiv sein. Auch andere Betreuer sollten mit den Patienten vertraut sein. Die Patientenbegleitung durch unser psychosoziales Team ist für mich als Ärztin sehr wichtig. Das fängt im Diagnosegespräch schon an. Ich überbringe die schlechte Nachricht, kann fachlich erklären, was passiert ist. Aber in dem

Augenblick erreiche ich die Eltern häufig schon gar nicht mehr; die sitzen da und sind geschockt. Dann gehe ich raus; denn ich bin in gewisser Weise die „Böse“, die zuständige Betreuerin oder der zuständige Betreuer bleibt aber sitzen.

■ *Und was passiert dann?*

Buchbauer: Das kommt ganz auf die Menschen an. Manche wollen reden, manche sind einfach nur still. Dann bleiben wir auch sitzen, sind ruhig, halten sozusagen gemeinsam aus. Wir hören zu oder holen auch einen Kaffee, gehen unter Umständen auch ganz raus, wenn wir merken, dass die Eltern zunächst allein sein wollen. Wir sind aber immer zur Stelle, wenn die Familien signalisieren, dass sie Unterstützung benötigen.

Um das mitzubekommen, müssen Sie ein Vertrauensverhältnis zur ganzen Familie aufbauen. Wie macht man das?

Buchbauer: Indem wir professionelle Hilfen anbieten. Der einfachste Zugang ist häufig eine fundierte Sozialberatung. Was steht den Familien an Unterstützung zu? Wo müssen Anträge gestellt werden? Wie sollen Schule und Mitschüler informiert werden? Was genau teilt man dem Arbeitgeber mit? Wir nehmen baldmöglichst aktiv Kontakt mit der Familie auf und bieten ihr an, diese und ähnliche Fragen zu besprechen. Im Laufe der Zeit, manchmal aber auch schon im Erstkontakt, geht es natürlich auch um andere, persönlichere Dinge.

■ *Was meinen Sie genau?*

Vogel: Wichtig für den Behandlungserfolg ist, dass das kranke Kind seine Familie als möglichst stabiles System erlebt. Das heißt, unsere Aufgabe besteht darin, die Ressourcen dieser Familie einzuschätzen und gegebenenfalls zu aktivieren. Und da sind wir im ganz persönlichen Bereich. Wie belastbar ist die Beziehung der Eltern? Wie werden die Ge-

schwister mit der Erkrankung fertig? Werden zusätzliche Beratungsangebote benötigt? All das können wir umso fruchtbarer besprechen, je besser sich die Beziehung zur Familie gestaltet.

Buchbauer: Wir wollen die Familie stützen und stabilisieren, damit sie das kranke Kind möglichst gut begleiten kann. Bei zusätzlichen Beratungsangeboten sind wir sehr vorsichtig. Wir versuchen möglichst nicht zu viele „Baustellen“ gleichzeitig aufzumachen, denn das kann Familien in der derzeitigen Krisensituation auch verunsichern.

■ *Vorhin war von Ihrer Vermittlerfunktion die Rede. Sprechen Sie mit den Patienten und ihren Eltern auch über Medizinisches?*

Vogel: Da sind die Übergänge natürlich fließend. Einige Eltern kommen zu uns und wollen Hilfe, weil sich ihr Kind während der Chemotherapie „verändert“, weil es aggressiv wird. Andere wollen wissen, was wir von alternativen Therapieverfahren halten. Ganz offenbar sind die Hemmschwellen der Eltern uns gegenüber niedriger als gegenüber den Ärzten. Wir sind deshalb häufig auch Vermittler für medizinische Fragen.

■ *Die Frage nach alternativen Therapien spiegelt ja letztlich das Bedürfnis der Eltern, möglichst alles für ihr Kind zu tun. Ist das nicht ohnehin ein zentrales Thema? Den Eltern immer wieder klar zu machen, dass ihr Kind optimal versorgt wird?*

Schmid: Das ist richtig. Gerade zu Beginn einer Behandlung wollen Eltern wissen, welche Qualität die Versorgung bei uns hat. Wir verweisen dann regelmäßig auf die Leitlinien der GPOH*, nach denen nicht nur wir, sondern alle pädiatrisch-onkologischen Zentren in Deutschland arbeiten. Für jede Krebserkrankung wird in Deutschland grundsätzlich eine einheitliche Therapie durchgeführt. Wir arbeiten demnach nach einheitlichen und regelmäßigen

überprüften Standards. Das betonen wir in den ersten Eltern-Gesprächen, und das nimmt den Eltern eine Menge Druck.

■ *Kommt es auch vor, dass Eltern die Behandlung hier abbrechen und mit ihren Kindern eine andere Klinik aufsuchen?*

Schmid: Wenn Eltern zweifeln, dann sind Gespräche notwendig in Zusammenarbeit mit dem psychosozialen Team. Falls die Zweifel nicht ausgeräumt werden können, ermutigen wir zu einem Konsil, sprich: zum Einholen einer Zweitmeinung. Nur in ganz seltenen Fällen entziehen uns die Eltern ihr Vertrauen. Eine onkologische Betreuung beziehungsweise Behandlung funktioniert nur, wenn man sich gegenseitig vertraut.



■ *Vorhin haben Sie die Unterschiede zwischen Kinder- und Erwachsenen-Onkologie betont. Gibt es auch Gemeinsamkeiten?*

Schmid: Ja, natürlich. Die Kombinations-Chemotherapien sind im Laufe der letzten Jahre deutlich besser geworden. Auch in der Kinder-Onkologie kommt jetzt langsam die Kombination von Chemotherapie mit Antikörpern oder Tyrosinkinase-Inhibitoren. Allerdings ist die Neigung der pharmazeutischen Industrie, diesbezüglich Studien bei Kindern zu initiieren eher gering ausgeprägt, da die Fallzahlen zu niedrig sind und Studien damit lange Laufzeiten haben. Und das ist durchaus ein Problem.

■ *Weil es nicht ausreicht, bei Kindern einfach eine niedrigere Dosis zu nehmen?*



Schmid: So kann man es sagen. Kinder reagieren auf Therapien häufig anders als Erwachsene. Ein praktisches Beispiel: Das

hepatozelluläre Karzinom, kurz HCC, lässt sich beim Erwachsenen mit herkömmlichen Chemotherapeutika nicht bekämpfen, der Tumor reagiert nicht auf Zytostatika. Deshalb ist das neu eingeführte Sorafenib ja so ein Durchbruch in der Erwachsenen-Onkologie. Anders bei HCC-Kindern: Deren Tumoren reagieren auch auf Chemotherapeu-

Maßstäbe individuell setzen. Dann können auch wir besser beurteilen, inwieweit wir unsere Arbeit „mit Erfolg“ tun.

■ *Aber das können Sie doch nicht ganz allein.*

Buchbauer: Nein, deshalb arbeiten wir im Team. Unser Team ist das wichtigste professionelle Instrument, das wir haben. Dort geht es sehr kollegial, immer wieder aber auch sehr kritisch zu. Wir tauschen uns in kollegialen Beratungen intensiv aus und kontrollieren uns in gewisser Weise auch gegenseitig. Wir achten auch darauf, dass wir nicht

delt werden, ist ganz klar. Aus dem Grund sind wir als Team immer wieder aufgefordert, uns mit den Eltern auseinanderzusetzen, unsere Überzeugungen zu formulieren und auch zu vertreten.

■ *Die meisten Mitglieder des psychosozialen Teams haben nur Zeitverträge mit maximal fünfjähriger Laufzeit; die Fluktuation ist also vergleichsweise groß. Gleichzeitig betonen Sie, dass die Stabilität im Team für Ihre Arbeit besonders wichtig ist. Wie kriegen Sie das hin?*

Buchbauer: Indem wir bei der Auswahl neuer Teammitglieder sehr kritisch vorgehen und uns auch die entsprechende Zeit dafür nehmen.

■ *Was heißt das genau?*

Vogel: Die Arbeit ist grundsätzlich nichts für Berufsanfänger. Entscheidend ist außerdem die Motivation: Wenn da jemand den „ach so armen Kindern“ helfen will, ist er hier nicht richtig.

Buchbauer: Wir setzen einige Basisqualifikationen voraus wie beispielweise Selbstreflexion, Kritik- und Teamfähigkeit. Die Auseinandersetzung mit der eigenen Person ist ein wichtiges Kriterium, da es hier doch immer wieder an existentielle Fragestellungen geht, die einen auch selber betreffen können. Ganz genau hinschauen müssen wir deshalb, wenn Bewerber selbst mal an Krebs erkrankt waren oder wenn sie eigene Kinder haben.

■ *Wie sieht das auf ärztlicher Seite aus?*

Schmid: Jeder Arzt, der hier arbeitet, muss nicht nur pädiatrisch qualifiziert sein, sondern auch eine Menge aushalten können. Es ist sicherlich für jeden Arzt eine ganz besondere Situation, wenn ein Kind auf der Station stirbt.

■ *Bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten und auch bei den Eltern geht es in Gesprächen sicher häufig auch um Spiritualität, um Religion, um Jenseitigkeit. Wie reagieren Sie darauf?*

„Kinder reagieren auf Therapien häufig anders als Erwachsene“

tika, und somit kann eine Kombination mit Sorafenib noch bessere Ergebnisse erzielen. Eine entsprechende Studie zu initiieren, kostet allerdings viel Zeit, Geld und Mühe.

■ *Wie sieht es bei Ihnen mit Therapie-Optimierungsstudien aus?*

Schmid: Da haben wir eine bedauerliche Gemeinsamkeit mit der Erwachsenen-Onkologie. Seit der letzten Novelle des Arzneimittelgesetzes sind die Therapie-Optimierungsstudien auch bei uns so gut wie unmöglich geworden. Umso wichtiger sind für uns die *Investigator Sponsored Studies*.

■ *Mediziner nutzen viele Instrumente, um den Erfolg ihrer Behandlung zu kontrollieren. Dem psychosozialen Team nutzen Röntgen- oder Ultraschall-Aufnahmen und Blutuntersuchungen zur Beurteilung ihrer Arbeit nur wenig. Ist das Ergebnis oder besser der Erfolg Ihrer unterstützen Arbeit wirklich messbar?*

Vogel: Dazu müsste man Erfolg in der psychosozialen Arbeit überhaupt definieren. Entscheidend ist, dass wir bei und mit jeder Familie die Ziele und

zu nah an die Patienten heran gehen. Wir können Empathie geben, wir können sogar gemeinsam weinen, aber wir müssen ein Mindestmaß an Distanz wahren, um diese Arbeit machen zu können. Wir sind in einem ständigen Prozess von sich einlassen und sich abgrenzen.

■ *Wie werden Sie dabei unterstützt?*

Vogel: Wenn Sie jetzt auf eine mögliche Supervision seitens der Klinik anspielen, dann muss ich Sie enttäuschen. Offiziell ist die vom Budget her nicht vorgesehen. Wir nehmen Dank der Unterstützung durch die Elterninitiativen aber Team- und auf Wunsch auch Einzel-Supervisionen in Anspruch.



■ *Nutzen die Eltern ihre Position als Geldgeber aus?*

Buchbauer: Ein direkter Einfluss auf die Behandlung einzelner ist prinzipiell nicht möglich. Dass die Elterninitiativen aber ein elementares Interesse daran haben, dass die Kinder optimal behan-

„Auch unsere Patienten gehen *aktiv* mit dem Thema Tod um“

Buchbauer: Ganz aktiv. Ich lasse mich soweit darauf ein, wie ich es für mich selbst tun kann. Das heißt, ich führe Gespräche über Sinn, Leben nach dem Tod etc. Dabei bekomme ich selber immer wieder neue Impulse und meine eigenen Vorstellungen verändern sich auch. Je länger ich hier arbeite, um so größer wird mein Erfahrungsschatz, und

ich kann vieles davon in die Begleitung mit einfließen lassen. Für mich ist wichtig, den Weg der Familie mitzugehen – und dabei authentisch zu bleiben.

■ *Können Sie ein praktisches Beispiel geben?*

Buchbauer: Eine verwaiste Mutter hat mir von ihrer Überzeugung erzählt, dass die Seele ihres Sohnes nach dem Tod sozusagen durch das Weltall flitzt. Für mich eine sehr schöne Vorstellung, die ich vielleicht nicht unbedingt teilen muss, über die ich jedoch bereits des Öfteren mit anderen verwaisten Eltern gesprochen habe. Es ist Sache jedes Einzelnen, das davon anzunehmen, was für ihn passt. Viele andere Eltern berichten darüber, dass sie Kontakt zur ihren Kindern haben, dass die Kinder in einer anderen Welt auf sie warten und sie regelmäßig Zeichen erhalten. Entscheidend ist, dass die Eltern mit diesen Vorstellungen ihren eigenen Weg der Trauer gehen und wir sie dabei begleiten.

Vogel: Auch unsere Patienten gehen aktiv mit dem Thema Tod um. Nehmen Sie beispielsweise den vierjährigen Jungen, der ein Schiff bastelt. Im Spiel sitzt er ganz allein in diesem Schiff, aber er ist nicht traurig, dass er allein ist. Das Schiff fährt immer weiter und weiter. Und zwei Tage später stirbt dieser Junge.

■ *Wissen Kinder, wenn sie sterben werden?*

Schmid: Das ist individuell unterschiedlich. Manchmal geschieht es, dass wir nicht merken wollen, dass das Kind nicht mehr kann. Das Kind hat dann für sich den Kampf schon aufgegeben. Und unsere Pflicht ist es, das zu erkennen.

■ *Ist dieses Aufgeben immer eindeutig? Kann man das nicht missverstehen?*

Schmid: Das ist eindeutig. Wir haben dann die nicht immer leichte Aufgabe, mit den Eltern zu reden, um sie und uns alle gemeinsam vorzubereiten: auf die Begleitung des Kindes bei seinem Sterben.

■ *Stimmt demnach das Klischee, dass das sterbende Kind weniger Angst vor dem Tod hat als die Angehörigen?*

Buchbauer: Das kann natürlich vorkommen. Ich habe es beispielsweise schon einmal erlebt, dass ein fünfjähriges Mädchen kurz vor ihrem Tod zu ihren Eltern sagt: „Ihr braucht keine Angst haben, da wo ich hinkomme, wird es mir gut gehen“. Es ist natürlich traurig, so etwas zu hören, denn es bedeutet etwas Unausweichliches. Andererseits hat es etwas ungemein Tröstliches.

■ *Welche Rolle spielt der Tod in Ihrer täglichen Arbeit?*

Buchbauer: In der täglichen Arbeit keine so große wie oft erwartet, da wir hier den Klinikalltag mit der Familie bestreiten und der von vielen anderen Dingen geprägt ist. Tritt dann eine Palliativsituation ein, geht es oft weniger um den Tod, sondern um die Angst vor dem Sterben.



■ *Können Ihre Patienten ihre letzten Stunden und Tage auch zuhause verbringen?*

Vogel: Das ist in den meisten Fällen so. Und wir tun alles, um den Kindern und ihren Familien den Abschied zu

Hause zu ermöglichen. Wenn ein Kind in der Klinik stirbt, bekommen die Eltern hier die Zeit zum Abschied nehmen, die sie brauchen.

■ *Das hört sich recht dramatisch an.*

Buchbauer: Nur dass kein falscher Eindruck entsteht: Die Arbeit hier ist nicht nur traurig und bedrückend. Unsere Kinder sind dem Leben zugewandt. Wir spielen, lachen, wir haben Spaß miteinander, kurz: Wir bauen Beziehungen auf. Was wir hier mitbekommen, ist die gesamte Bandbreite des Lebens, und das ungeschminkt und authentisch.

■ *Wie viele Patienten respektive Familien betreuen Sie jeweils?*

Vogel: Zeitgleich immer ungefähr 20 bis 25. Aber da man zu vielen Familien noch sehr lange Zeit zumindest sporadisch Kontakt hat, ist die wirkliche Zahl sehr viel größer.

■ *Kommt da nicht irgendwann der Punkt, an dem man sagt: Jetzt reicht's?*

Buchbauer: Nicht wirklich, auch wenn es manchmal schon an den eigenen Kraftreserven zehrt. Manchmal nerven einen eher die bewundernden Blicke des privaten Umfelds, wenn man hört, wie „selbstlos“ und „aufopferungsvoll“ die eigene Arbeit doch ist. Davon kann keine Rede sein, da es meiner Meinung nach ein Gleichgewicht von Geben und Nehmen ist und mir meine Arbeit einfach neben all der Schwere auch sehr viel Freude macht.

Schmid (schmunzelt): Man wird aus der Sicht Außenstehender im Laufe der Jahre vielleicht auch ein bisschen komisch. Die Arbeit verändert die Perspektive auf das eigene Leben. Die Maßstäbe werden andere. Das ist nicht immer nur positiv, weil man unter Umständen kein wirkliches Interesse mehr daran hat, zum Beispiel Smalltalk auf Partys zu machen. Aber wir haben mittlerweile alle gelernt, ganz gut damit zu leben.



welt
hunger
hilfe



IHRE SPENDE WIRKT.

Weil sie vorhandene Kräfte aktiviert und die Grundlagen für ein selbstbestimmtes Leben schafft. So reichen schon ein einfacher Pflug und etwas verbessertes Saatgut aus, um Ernten entscheidend zu verbessern. Unterstützen auch Sie diese besonders nachhaltige Form der Partnerschaft und sorgen Sie damit für sichtbare Veränderung. Spenden Sie jetzt: Sparkasse KölnBonn, Konto 1115, BLZ 370 501 98. Mehr unter www.powered-by-you.de **Welthungerhilfe – Der Anfang einer guten Entwicklung**

Virtuelle Koloskopie: Schmerzlose CT-Darmspiegelung

In Deutschland zur Darmkrebsvorsorge noch nicht zugelassen, in den USA aber bereits im Einsatz

*Dr. med. Anno Graser,
Abteilung für Klinische
Radiologie, Klinikum
Großhadern der
Universität München*



*Dr. med. Frank T. Kolligs,
Medizinische Klinik II,
Klinikum Großhadern der
Universität München*



Die US-amerikanische Krebsgesellschaft (ACS) hat in ihren Anfang März 2008 aktualisierten Empfehlungen die CT-Untersuchung des Dickdarms und die herkömmliche Darmspiegelung als gleichwertig anerkannt. In Deutschland dagegen ist die Darmspiegelung per Computertomographie (CT) als Methode zur Darmkrebsvorsorge nach wie vor nicht anerkannt, obwohl mittlerweile überzeugende Studienergebnisse vorliegen.

Wenn es nach Dr. Anno Graser und Dr. Frank Thomas Kolligs ginge, dann würde die sanfte Variante der Darmspiegelung auch in Deutschland schnellstmöglich zugelassen. Graser ist Radiologe und Kolligs Gastroenterologe am Klinikum Großhadern der Universität München. Die beiden haben im Rahmen der Münchner Darmkrebs-Vorsorge-Studie beide Methoden an 360 Studienteilnehmern miteinander verglichen. Das heißt, die Probanden

absolvierten zunächst eine CT-Untersuchung und wurden dann herkömmlich mit einem Endoskop untersucht. Das beeindruckende Ergebnis: 97 Prozent aller mehr als einen Zentimeter großen Darmpolypen lassen sich auch mit dem neuen Verfahren identifizieren. Die kleinsten im hoch auflösenden CT erkennbaren polypösen Strukturen sind etwa 3 Millimeter groß. Die vollständigen Ergebnisse der Studie werden demnächst in einem internationalen Journal veröffentlicht werden.

Akzeptanz der Darmkrebsvorsorge steigern

Graser und Kolligs sind davon überzeugt, dass die neue Technologie dazu beitragen kann, die Akzeptanz der Darmuntersuchung im Rahmen der Vorsorge stark zu verbessern. Zwar sei auch in der Öffentlichkeit bekannt, dass Jahr für Jahr 71.000 Männer und Frauen an Darmkrebs erkranken und jährlich darüber hinaus 30.000 Darmkrebspatienten sterben. Trotz dieser Zahlen habe sich die Darmspiegelung herkömmlichen Zuschnitts bisher nicht durchsetzen können. Kolligs dazu: „Seit Einführung des systematischen Darmkrebs-Screening im Oktober 2002 haben wir es geschafft, etwa elf bis zwölf Prozent der über 55-Jährigen zur Teilnahme zu bewegen.“ Ein für die Gesamtbevölkerung messbarer Vorsorgeeffekt würde sich jedoch erst bei einer Teilnehmerquote von ungefähr 30 Prozent einstellen, erläuterten die beiden Forscher im Rahmen eines Pressegesprächs in München.

Mit der CT-Darmspiegelung können, so die Meinung von Graser und Kolligs,

solche Zahlen erreicht werden. Denn mit der CT-Darmspiegelung lässt sich die für viele äußerst abschreckende Prozedur der herkömmlichen Darmspiegelung – konkret das Einschleiben eines Untersuchungsschlauches in den After – vermeiden.

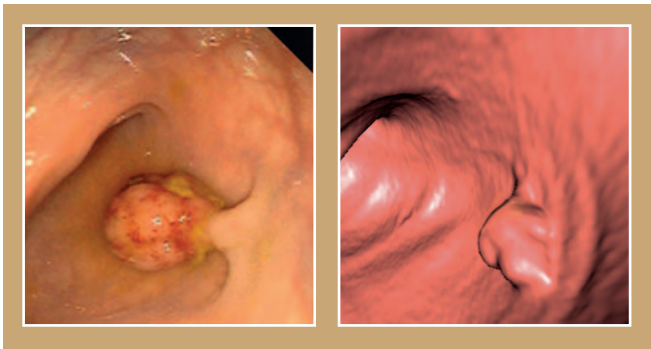
Aufwändige Vorbereitung, sekundenschnelle Untersuchung

Die Vorbereitung auf die auch Kolonographie oder virtuelle Koloskopie genannte CT-Untersuchung des Dickdarms ist allerdings genauso aufwändig wie bei der herkömmlichen Darmspiegelung. „Der Darm muss entleert und möglichst ‚sauber‘ sein, die Abführprozedur am Vortag der Untersuchung können wir dem Patienten also nicht ersparen“, sagte Graser in München. Auch die Befüllung mit Luft oder Kohlendioxid unmittelbar vor der Untersuchung ist notwendig, damit sich die Dickdarmröhre komplett entfaltet und jeder Quadratzentimeter der Darmschleimhaut sichtbar gemacht werden kann.

Die eigentliche CT-Untersuchung dagegen läuft in sehr kurzer Zeit ab. Während der routinierte Untersucher bei der herkömmlichen Darmspiegelung das Endoskop etwa 20 bis 30 Minuten lang durch den Dickdarm bewegt, reichen bei der Computertomographie zwei Aufnahmen, eine von vorne und eine von hinten. Jede dieser Aufnahmen nimmt etwa 5 bis 7 Sekunden in Anspruch.

Strahlenbelastung: Nutzen überwiegt das Risiko

Ein möglicher Nachteil der virtuellen Koloskopie ist die Strahlenbelastung



Vergleich von konventioneller und virtueller Koloskopie: Dargestellt ist jeweils dieselbe polypöse Struktur. Quelle: Vortrag vor Münchner Medizin-Journalisten am 11. März 2008

durch die Computertomographie. Sie beträgt Graser zufolge bei jeder Untersuchung etwa 12 Milli-Sievert (mSv) bei alten Geräten, 8 bis 9 mSv bei den heute standardmäßig eingesetzten Computertomographen und etwa 4 mSv bei modernsten Geräten. Zum Vergleich: Die natürliche Umgebungsstrahlung liegt je nach Standort bei etwa 3 bis 4 mSv pro Jahr. Angesichts dieser Zahlen, so sind sich Graser und Kolligs einig, überwiegt der Nutzen das Risiko des Verfahrens. Voraussetzung allerdings sei, unterstrich Frank Kolligs, dass die CT-Darmspiegelung nur bei nachweislich qualifizierten Radiologen durchge-

führt wird, die über eine moderne Ausstattung verfügen. Sollten bei einer CT-Darmspiegelung verdächtige Polypen gefunden werden, muss der Patient sich anschließend einer konventionellen Darmspiegelung unterziehen; denn nur mit diesem Verfahren ist es möglich, Polypen aus dem Darm zu entfernen. Bei der Münchner Vorsorgestudie war das Kolligs zufolge ungefähr bei jedem fünften Studienteilnehmer der Fall.

Eine Alternative zur CT-gestützten Kolonographie bietet möglicherweise die Untersuchung mit Magnetresonanztomographen (MRT). Diese Geräte

kommen komplett ohne Strahlenbelastung aus, allerdings dauert jede Untersuchung etwa 15 Minuten. Die MRT könne derzeit noch nicht die überlegene Bildschärfe der CT-Untersuchung erreichen, betonte Graser, und nur mit modernsten Hochfeld-Geräten sei diese Untersuchung überhaupt möglich.

Neue Pilotstudie mit Magnetresonanztomographie (MRT)

Die beiden Wissenschaftler führen derzeit eine Pilot-Studie durch, in der die MRT-Darmuntersuchung mit der herkömmlichen Koloskopie verglichen wird.

Wer an dieser Studie teilnehmen möchte, kann sich direkt per E-mail melden unter anno.graser@med.uni-muenchen.de oder frank.kolligs@med.uni-muenchen.de.

Das Studiensekretariat ist montags bis donnerstags von 9.00 bis 14.00 Uhr besetzt und erreichbar unter 089-7095-5298.

Endokrine Tumoren

Herr Prof. Dr. B. Goeke
ingrid.lanzendoerfer@med.uni-muenchen.de

Gastrointestinale Tumoren

Frau PD Dr. Ch. Bruns
christiane.brunns@med.uni-muenchen.de

Hirntumoren

Herr Prof. Dr. J.-C. Tonn
joerg.christian.tonn@med.uni-muenchen.de

Knochentumoren / Weichteilsarkome

Herr Prof. Dr. R. Issels
rolf.issels@med.uni-muenchen.de

Kopf-Hals-Malignome

Herr Dr. Dr. Gerson Mast
gerson.mast@med.uni-muenchen.de

Leukämien und MDS

Herr Prof. Dr. W. Hiddemann
wolfgang.hiddemann@med.uni-muenchen.de

Maligne Lymphome

Herr Prof. Dr. M. Dreyling
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Maligne Melanome

Herr Prof. Dr. M. Volkenandt
matthias.volkenandt@med.uni-muenchen.de

Maligne Ovarialtumoren

Frau Prof. Dr. B. Schmalfeldt
barbara.schmalfeldt@lrz.tum.de

Mammakarzinome

Herr Prof. Dr. Wolfgang J. Janni
wolfgang.janni@med.uni-muenchen.de

Multiple Myelom

Herr Prof. Dr. R. Bartl
reiner.bartl@med.uni-muenchen.de

Psycho-Onkologie

Frau Dr. P. Heußner
pia.heussner@med.uni-muenchen.de

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Herr Prof. Dr. H. Ostermann
helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Herr Prof. Dr. R. M. Huber
pneumologie@med.uni-muenchen.de

Urogenitale Tumoren

Herr PD Dr. U. Treiber
u.treiber@lrz.tu-muenchen.de

Uterusmalignome

Herr PD Dr. Ch. Dannecker
christian.dannecker@med.uni-muenchen.de

Projektgruppen

„Mitteilungen des Tumorzentrums München als **neutrale Berichterstattung** profilieren“

Leserbrief zu „Bevacizumab in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms“ sowie „Dosisdichte Therapie beim Mammakarzinom“ in TZM-News 3/2007

Untch und Konecny berichten über mehrere Studien zur Wirkung von Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom. Es sollte jedoch ergänzt werden, dass die von ihnen in erster Linie zitierte E2100-Studie in der inzwischen vorliegenden endgültigen Publikation zwar die zitierte signifikante Verbesserung der Ansprechrate ($p < 0,001$) und des progressionsfreien Überlebens um 5,9 Monate ($p < 0,001$), aber keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens ergab (26,7 Monate unter Paclitaxel/Bevacizumab versus 25,2 Monate unter Paclitaxel Monotherapie; $p = 0,16$) (1). Die Nebenwirkungen von Bevacizumab waren moderat, zerebrovaskuläre Ischämien traten allerdings unter diesem Medikament in 1,9 % der Fälle, in der Kontrollgruppe dagegen nicht auf. Das *Oncology Drug Advisory Committee* der FDA empfahl im Dezember 2007 auf Grund dieser Daten keine Zulassung von Bevacizumab zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Überraschenderweise erteilte die FDA im Februar 2008 trotzdem die entsprechende Zulassung für Bevacizumab in der relativ hohen Dosis von 10 mg/kg alle 14 Tage. Diese Dosis ist auch in Europa für metastasierte Mammakarzinome zugelassen und verursacht in Deutschland Kosten von ca. 5000,- Euro pro Monat bzw. bei Gabe bis zur Progression von 60.000,- Euro pro Patientin

und damit mehr als 1000,- Euro pro gewonnenen Lebenstag; dies sollte nicht als definitives Gegenargument gesehen werden, ist jedoch der Erwähnung wert. Das Wirkungs/Nebenwirkungs- beziehungsweise Kosten/Nutzenverhältnis von Paclitaxel/Bevacizumab wurde in den USA unter anderem in einem Editorial der New York Times kritisch diskutiert (2).

Zu den im zweiten Artikel von Herrn Untch referierten Daten über die dosisdichte adjuvante Therapie des Hochrisiko-Mammakarzinoms mit G-CSF- und Erythropoietin-Gabe ist zu ergänzen, dass Erythropoietin ein in der letzten Zeit immer kritischer diskutiertes tumorstimulierendes Potential besitzt (3) und G-CSF in Kombination mit Chemotherapie die Rate an Sekundär-Leukämien und -Myelodysplasien verdoppelt (4). Über diesbezügliche Nebenwirkungen der Kombination aus G-CSF und Erythropoietin gibt es keine harten Daten. Nach dem von Herrn Untch zitierten Abstract von Möbus et al. beim ASCO-Meeting 2007 (5) ist nach 62 Monaten Nachbeobachtung unter dosisdichter Therapie das Gesamtüberleben deutlich besser; eine detaillierte Analyse der Toxizitäten und Todesursachen steht dabei noch aus. Fraglich ist jedoch, ob es eine monatlich 2000 Euro teure Erythropoietin-Therapie wert ist, die Rate der transfundierten Patientinnen wie in diesem Abstract berichtet um 15 % zu senken und dabei einen Hb-Abfall von 12,8 auf 10,7 g/dl zu vermeiden. Dagegen steht nach einer aktuellen Übersicht über Erythropoietin

bei Tumorpatienten eine Steigerung des Thromboserisikos um 57 % und der Sterblichkeit um 10% (6). Diese ergänzenden Daten, die Untch und Konecny z.T. noch nicht zur Verfügung standen, scheinen mir durchaus sinnvoll, um Mitteilungen des Tumorzentrums München als neutrale Berichterstattung zu profilieren und von Umsatz steigernden Publikationen abzugrenzen.

PD Dr. Michael Fink

90768 Fürth

Der Erstautor der beiden angesprochenen Beiträge, Prof. Dr. med. Michael Untch, gibt dazu folgende Stellungnahme ab:

Sehr geehrter Herr Dr. Fink,

vielen herzlichen Dank für Ihre Kommentare in Bezug auf unseren Artikel in den TZM News, Ausgabe November 2007, zu den beiden Themen:

1. Bevacizumab bei metastasiertem Mammakarzinom und

2. Einsatz von G-CSF und Erythropoietin im Rahmen dosisdichter adjuvanter Therapieprotokolle beim Hochrisikomammakarzinom.

■ Sie beziehen sich auf die Phase III – Studie der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG 2100). In dieser Studie wurden prospektiv 722 Brustkrebs-

Leserbrief

patientinnen mit metastasierter Erkrankung randomisiert behandelt. Die Studie wurde vom *National Cancer Institute* gesponsert. Die Patientinnen wurden randomisiert entweder mit Paclitaxel mono oder mit der Kombination von Paclitaxel und Avastin 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen bis zur Krankheitsprogression behandelt. Die Dosierung von Paclitaxel war 90 mg/m² wöchentlich (s. Miller KD et al., Eur J Cancer 2006; 46: Suppl. 4). Alle Patientinnen waren mit Anthrazyklinen in der adjuvanten Situation vorbehandelt. Dies trifft auf die Mehrheit der in Deutschland adjuvant chemotherapeutisch vorbehandelten Patientinnen ebenfalls zu. Die meisten dieser Patientinnen haben, wenn sie eine adjuvante Chemotherapie bekommen haben, eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie bekommen.

Der primäre Endpunkt der Studie war progressionsfreies Überleben. Das Ansprechen wurde nach Recist-Kriterien nach jedem dritten Zyklus überprüft. Die aktuelle Publikation der Daten zeigt ein medianes progressionsfreies Überleben im Kombinationsarm von 11,4 Monaten verglichen mit 6,11 Monaten im Paclitaxel-Monoarm mit einem hochsignifikanten p-Wert von 0,0001. Die Hazard Ratio betrug 0,51. Das Gesamtansprechen betrug 29,9 vs. 13,8 Monate zu Gunsten des Avastin-Kombinationsarmes.

In der ersten Vorstellung auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2005 (s. Miller KD et al., Eur J Cancer 2006,

46: Suppl. 4) wurde eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Hinzunahme von Bevacizumab zur Chemotherapie gezeigt (Hazard Ratio 0,67, p=0,01). In der neuesten Analyse mit 275 Ereignissen wurde ein Trend in Bezug auf ein besseres Überleben gezeigt (28,4 vs. 24,5 Monate, Hazard Ratio 0,84, p=0,12). Eine Zulassung für Bevacizumab plus Paclitaxel erfolgte durch die Europäische Zulassungsbehörde am 28.03.2007, maßgeblich basierend auf den Erkenntnissen aus der ECOG-2100-Studie. Zusätzlich wurden dabei auch die Studien E 2100 und AVF 0776 G sowie AVG 2119 berücksichtigt. Eine erneute Publikation der Daten erfolgte im *European Journal of Cancer*. Der primäre Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben (im Angelsächsischen progression free survival, PFS). Zurzeit können die Daten auch unter www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/Avastin-AR-H-582-II-08.pdf abgerufen werden.

In dem *European Public Assessment Report* (EPAR) beträgt das progressionsfreie Überleben 13,3 Monate für die Kombination Paclitaxel und Bevacizumab vs. 6,7 Monate Paclitaxel-Monotherapie. Eine 67-prozentige relative Risikoreduktion für die Progression bedeutet für den klinischen Alltag eine Bereicherung unserer therapeutischen Möglichkeiten für Brustkrebspatientinnen, die mit Anthrazyklinen vorbehandelt sind. Für diese Patientinnen stellt die Kombination Bevacizumab und Paclitaxel eine sehr gute therapeuti-

sche Alternative dar. In dem EPAR der European Medicine Agency findet sich auf S. 3 folgende Angabe zu den primären Studienzielen der E2100-Studie:

"The primary objective of the Pivotal Phase III Study E2100 was: to evaluate the efficacy of paclitaxel in combination with bevacizumab compared with paclitaxel alone in patients with chemotherapy naïve locally recurrent or metastatic breast cancer as measured by progression free survival (originally it was time to treatment failure, but this was changed by an amendment requested by the FDA).

The secondary objectives were: to evaluate the objective response rate, duration of response, and overall survival in patients with chemotherapy naïve, locally recurrent or metastatic breast cancer treated with paclitaxel in combination with bevacizumab compared with paclitaxel alone.

to evaluate the toxicity of paclitaxel in combination with bevacizumab compared with paclitaxel alone.

to compare the quality of life (functional assessment of cancer therapy – breast (FACT-B) of patients treated with paclitaxel plus bevacizumab as first line therapy of metastatic breast cancer."

Die Behauptung, dass es keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens ergab, ist richtig. Dies war jedoch kein primärer Endpunkt der Studie.

Literatur

1. Miller, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2666-76.
2. Editorial: The high cost of a cancer drug. *The New York Times* vom 10.3.2008.
3. Tefferi A. Pharmaceutical erythropoietin use in patients with cancer: is it time to abandon ship or just drop anchor? *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1316-8.
4. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:196-205.
5. Moebus V, Lück H, Thomssen C, et al. The impact of epoetin-alpha on anemia, red blood cell transfusions, and survival in breast cancer patients treated with dose-dense sequential chemotherapy: Mature results of an AGO phase III study (ETC trial). *J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl. June 20):abstr. 569.
6. Bennett CL et al: Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299:914-24.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Kombination aus Bevacizumab und Paclitaxel eine therapeutische Bereicherung in der Behandlung von Patientinnen mit einer metastasierten Brustkrebskrankung darstellt. Diese sollte den individuellen Patientinnenwünschen wie auch der Krankheitssituation der Patientin angepasst werden. Das Gebot der Effektivität sollte auf gar keinen Fall dem Gebot der Wirtschaftlichkeit untergeordnet werden, sondern mit diesem in einem objektiven Disput stehen.

■ Der zweite Kritikpunkt bezieht sich auf den Einsatz von knochenmarkstimulierenden Faktoren G-CSF und Erythroproetin im Rahmen von Therapieprotokollen in der adjuvanten Therapie von Brustkrebspatientinnen. Zunächst wird der Punkt der Sekundär-Leukämien und myelodysplastischen Syndrome angesprochen.

Zusammenfassend sei nochmals klar darauf hingewiesen, dass die dosisdichte, dosisintensivierte Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen an Hand von Daten aus prospektiv randomisierten Studien auch in die neueste Version 2008 der Deutschen Therapieleitlinien beim Mammakarzinom Eingang gefunden hat (www.ago-online.org). Hierbei hat die deutsche Studienlandschaft international wesentlich dazu beigetragen, diesen neuen Standard zu etablieren. Die Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien aus USA und Deutschland haben einen signifikanten Benefit in Bezug auf das Gesamtüberleben von Brustkrebspatientinnen gezeigt.

Die sekundären hämato-onkologischen Komplikationen lassen sich an Hand prospektiv randomisierter Studien wie folgt zusammenfassen:

In der kanadischen dosisdichten Studie von Burnell et al. lag das AML/ALL-Risiko insgesamt knapp unter 1 %

(s. Burnell M. et al (2006) Breast Cancer Res Treat 100, Suppl 1, Abstract 53). In der Analyse von 6 adjuvanten NSABP-Mammakarzinomstudien mit Doxorubicin und Cyclophosphamid zeigte sich nach der Verabreichung von 2 bis 4 Zyklen Cyclophosphamid in einer Dosierung von 2.400 mg/m² eine kumulative AML/MDS-Inzidenz nach 5 Jahren von 1 % im Vergleich von 0,2 % unter Standard-AC-Therapie (relatives Risiko 2,38, p=0,006; s. Smith R et al. (2003) J Clin Oncol 21: 1195-1204).

Aus der amerikanischen SEER-Datenbank (Surveillance Epidemiology and End Results) ergab sich bei 5.510 über 65-jährigen Mammakarzinompatientinnen folgende Langzeittoxizität (s. Hershman D et al (2007) J Natl Cancer 99: 196-205): Von 906 Patientinnen, die G-CSF erhielten, wurde bei 16 (1,77 %) eine AML oder ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) festgestellt. Im Vergleich dazu traten diese Erkrankungen bei 48 (1,04 %) der insgesamt 4604 Frauen ohne G-CSF-Support auf. Eine AML oder MDS innerhalb von 48 Monaten nach Mammakarzinomdiagnose fand sich damit bei 1,8 % der Patientinnen unter G-CSF oder GM-CSF-Therapie verglichen mit 0,7 % der Patientinnen ohne G-CSF/GM-CSF-Therapie (Hazard Ratio 2,59). Die Autoren dieses Artikels schlussfolgern, dass der Gebrauch des G-CSF mit einem verdoppelten AML/MDS-Risiko verbunden war, auch wenn das absolute Risiko niedrig blieb.

Einem Editorial-Beitrag von Touw und Bontenbal zu Folge sprechen diese Daten dafür, dass die Verabreichung von G-CSF bei Patientinnen mit zyklischer oder idiopathischer Neutropenie nicht leukämogen an sich wirkt, jedoch bei Betroffenen mit schwerer kongenitaler Neutropenie und erworbenen Mutation des G-CSF kodierenden Gens zur Entwicklung einer leukämischen Progression beitragen kann (s. Touw IP, Bonten-

bal M (2007) J Natl Cancer Inst 99: 183-186). Da es sich bei den vorliegenden Studien lediglich um retrospektive Untersuchungen handelt, ist die potentielle Assoziation zwischen der G-CSF-Verabreichung und der Entwicklung einer AML/MDS derzeit nicht als überzeugend, sondern als Hypothese einzustufen.

In der medianen 5-Jahres-Auswertung der dosisdichten, dosisintensiven neo-adjuvanten AGO-Studie wurde kein Fall eines MDS bzw. einer Leukämie gemeldet (s. Untch M et al. (2007) Breast Cancer Res Treat: Abstr. 5052). Das gilt auch für die GeparTrio-Studie, in der keine Leukämie bzw. MDS-Fälle nach 6 oder 8 Zyklen TAC beobachtet wurden (s. v. Minckwitz et al. SABCS 2006, Abstract 42).

Zusammengefasst ist nach derzeitiger Datenlage das AML und MDS-Risiko unter dosisdichter Therapie zwar erhöht, liegt aber bei maximal 1 %. Dagegen steht ein absoluter Benefit für das Überleben, der mindestens bei 7 bis 9 % liegt.

■ Fazit: Bei Hochrisiko-Mammakarzinompatientinnen bietet die dosisdichte Chemotherapie in der adjuvanten und primär systemischen Behandlung eine effektive Option und kann heute als Standard angesehen werden. Im Vergleich zur konventionellen Therapie lassen sich höhere Remissionsraten, eine signifikant bessere Tumorverkleinerung sowie eine höhere Rate Brust erhaltender Operationen erzielen. Zudem sind sowohl die Rezidiv- als auch die Mortalitätsraten signifikant niedriger. Darüber hinaus nimmt die dosisdichte Behandlung ein Drittel weniger Zeit in Anspruch.

Der Kritik am Einsatz von Erythroproetin schließen wir uns an. Es ist der deutschen Studienlandschaft im Rahmen prospektiv randomisierter Proto-

kolle der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zu verdanken, dass wir nunmehr über gute Daten zum Einsatz von Erythropoetin im adjuvanten und neoadjuvanten Einsatz verfügen.

In den dosisdichten Studienprotokollen von Möbus et al. wurde keine erhöhte Rate von Rezidiven, Metastasierung und Todesfällen durch den Einsatz von Erythropoetin festgestellt (s. Untch M et al. (2005) J Clin Oncol 23 No 165:613). In der PREPARE-Studie der AGO wurde bei über 700 Patientinnen, bei denen prospektiv randomisiert Darbepoetin eingesetzt wurde, ein numerischer Überschuss an Rezidiven, Metastasen und Todesfällen im Darbepoetin-Arm festgestellt. Das primäre Studienziel, erhöhte Rate an Remissionen, wurde erreicht. Die Untersuchung in Bezug auf den Einsatz von Darbepoetin bedarf eines längeren Follow-up. Hier scheint die Anhebung des Hämoglobins auf über-physiologische Werte das wesentliche Problem in Bezug auf Rezidive, Metastasen und Todesfälle zu sein. Dies muss im Laufe der nächsten Monate und Jahre näher untersucht werden.

Die deutschen gynäkologisch-onkologischen Studiengruppen widmen sich diesem Problem kritisch-wissenschaftlich. Aus diesem Grunde sollte der Einsatz von Erythropoetin-stimulierenden Faktoren im Rahmen onkologischer Therapieprotokolle beim Mammakarzinom nicht unkritisch erfolgen. Die Diskussion sollte unabhängig von ökonomischen Zwängen geführt werden.

Mit freundlichen Grüßen
Prof. Dr. med. M. Untch



*Chefarzt der Frauenklinik,
Leiter des Interdisziplinären
Brustzentrums
Helios Klinikum Berlin-Buch*

Vorschau auf Heft 1/2008

Endokrine Tumoren

Ob Tumoren der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse, der Nebenniere oder der Hypophyse; ob multiple endokrine Neoplasien oder neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes: Die Projektgruppe „Endokrine Tumoren“ hat alle diese Entitäten auf den neuesten Stand gebracht. In der nächsten Ausgabe veröffentlichen wir eine Übersicht.

Psychoziale Unterstützung

Krebspatienten benötigen weit mehr als „nur“ eine qualifizierte chirurgische, strahlentherapeutische oder medikamentöse Behandlung. Wie steht es um die psychosoziale Unterstützung von Patienten und ihren Angehörigen im Tumorzentrum München? – Eine kritische Bestandsaufnahme.

Qualitätsmanagement und Evidence Based Medicine

Prozessbeschreibungen, Verfahrensanweisungen, Arbeitsanweisungen, Standard Operating Procedures und Erhebungsbögen einerseits, Evidenz Grad A, B oder C, andererseits – was ist wirklich nötig, um Qualität in der Medizin messbar und damit auch vergleichbar zu machen?

Impressum

TZM-News

ISSN: 1437-8019

© 2008 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, Landsberger Str. 480 a, 81241 München
Fon: 089-820737-0, Fax 089-820737-17
e-Mail: TZM-News@lukon.de

Anzeigen

Manfred Just (089-820737-0)

Herausgeber

Geschäftsführender Vorstand
des Tumorzentrums München

Vorsitzender

Prof. Dr. med. R. Gradinger, Ärztlicher
Direktor des Klinikums rechts der Isar der
Technischen Universität München

1. stellvertretender Vorsitzender

Prof. Dr. med. K.-W. Jauch, Direktor der
Chirurgischen Klinik, Klinikum Großhadern
der Universität München

2. stellvertretender Vorsitzender

Prof. Dr. med. U. Löhns, Pathologisches
Institut der Universität München

Geschäftsführender Sekretär

Prof. Dr. med. Ch. Peschel, Direktor der
3. Medizinischen Klinik der Technischen
Universität München

Schatzmeister

Prof. Dr. med. V. Heinemann, Medizinische
Klinik und Poliklinik III, Klinikum Groß-
hadern der Universität München

Koordinator

Prof. Dr. med. V. Nüssler,
Tumorzentrum München, Geschäftsstelle:
Pettenkoflerstraße 8 a, 80336 München
Fon: 089-5160-2238, Fax: 089-5160-4787
e-Mail: tzmuenchen@med.uni-muenchen.de
web: www.tumorzentrum-muenchen.de

Redaktion

Prof. Dr. med. V. Nüssler (verantwortlich),
Anita Sauer, Hermann Werdeling,
Ludger Wahlers

Bildnachweis

Titelbild, Seite 8, Abb. 3 und 4, Seite 10,
Abb. 5, Seite 11, Abb. 6: Dr. med. Bernhard
Heilmeier für das Labor für Leukämie-
diagnostik an der Medizinischen Klinik III
der Universität München-Großhadern;
Seite 15: Stiftung „Leben mit Krebs“;
Seite 17: Zentrum für Psycho-Onkologie,
München-Großhadern;
Seiten 19, 21, 23, 24: Ludger Wahlers;
Seite 26: Dr. Anno Graser, Dr. Frank T. Kolligs;
Seite 27: Dr. Anno Graser.
Alle Grafiken: Charlotte Schmitz

Grafik-Design, Illustration

Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Druck

DDH DigitalDruckHilden, 40723 Hilden



HELIOS
Schlossbergklinik
Oberstaufen

Schloßstraße 27+29
87534 Oberstaufen
Telefon: 08386/701-0
Fax: 08386/701-718

www.helios-kliniken.de

Kompetenz in Medizin

Früherkennung, Diagnostik, Behandlung und Rehabilitation

Eine Tumorerkrankung verändert das Leben des Betroffenen und der Angehörigen.

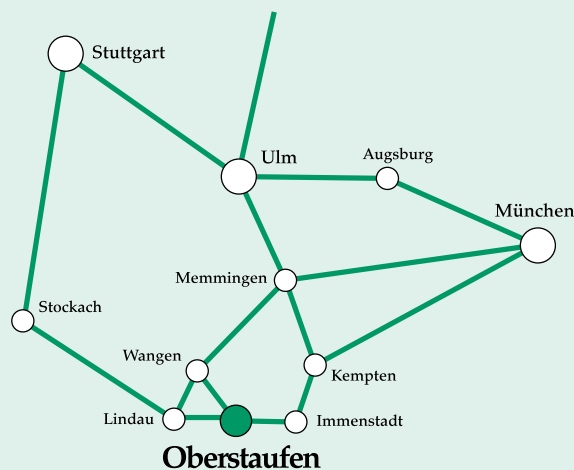
Die Schlossbergklinik im heilklimatischen Kurort Oberstaufen im Allgäu bietet ein umfassendes Betreuungsspektrum von der Früherkennung über Tumordiagnostik, Behandlung, Rehabilitation bis hin zur lindernden Behandlung.

Dabei verfolgt sie einen ganzheitlichen Ansatz: ein auf jeden einzelnen Patienten abgestimmtes Behandlungs-Konzept schließt auch kompetente sozialpädagogische und psychologische Betreuung ein.

Als akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilian-Universität München verfügt die Schlossbergklinik über modernste Diagnostik und Behandlungswege (u. a. Hyperthermie und Bestrahlung unter aktuellen wissenschaftlichen Gesichtspunkten).

Die Rehabilitationseinrichtung im selben Haus widmet sich auf höchstem Niveau den Folgen der Tumorbehandlung durch gezielt ausgewählte Programme.

Anfahrt:



Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. med. Thomas Licht
Chefarzt Innere
Chefarzt Rehabilitation
Tel. 08386/701635

Prof. Dr. med. Gerhard Rauthe
Chefarzt Gynäkologie
Ärztlicher Direktor
Tel. 08386/701633

Aufnahmesekretariat:
Frau Julia Schäfle
Tel. 08386/701601

Ausführliches Informationsmaterial erhalten Sie unter unserer kostenlosen Hotline: 0800/4862463

