

# Neues aus Wissenschaft und Lehre

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010

*Heinrich Heine*

HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press



**Neues aus  
Wissenschaft und Lehre  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
2010**



**Neues aus  
Wissenschaft und Lehre  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010**

Herausgegeben vom Rektor  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper

Konzeption und Redaktion:  
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth

**d|u|p**

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010  
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer  
Titelbild: Blick in den Konrad-Henkel-Hörsaal  
Redaktionsassistenz: Sonja Seippel  
Beratung: Friedrich-K. Unterweg  
Satz: Friedhelm Sowa, L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X  
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg  
Gesetzt aus der Celeste  
ISBN 978-3-940671-71-4

## Inhalt

<b>Vorwort des Rektors</b> .....	11
<b>Hochschulrat</b> .....	13
<b>Rektorat</b> .....	15
<b>Medizinische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	19
SASCHA FLOHÉ und JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bessere Schwerstverletztenprognose in Deutschland – von der <i>Damage-Control</i> -Chirurgie bis zum Traumanetz .....	23
PETER FEINDT und ARTUR LICHTENBERG Neue Wege – alte Ziele: Was macht moderne Herzchirurgie im Jahr 2010 aus? .....	31
STEFANIE RITZ-TIMME, ULRIKE BRUNENBERG-PIEL, VOLKER WEUTHEN, ULRICH DECKING, ALFONS HUGGER und MATTHIAS SCHNEIDER O.A.S.E.: Raum und Symbol für eine neue Lern- und Lehrkultur an der Medizinischen Fakultät .....	51
ANDREAS HIPPE, ANJA MÜLLER-HOMEY und BERNHARD HOMEY Chemokine im Tumor-Mikromilieu .....	65
WOLFRAM TRUDO KNOEFEL und JAN SCHULTE AM ESCH Die Förderung der Leberproliferation durch therapeutische Applikation von CD133-positive Knochenmarkstammzellen vor erweiterter Leberresektion .....	85
S. ROTH, P. ALBERS, W. BUDACH, A. ERHARDT, R. FENK, H. FRISTER, H. E. GABBERT, N. GATTERMANN, U. GERMING, T. GOECKE, R. HAAS, D. HÄUSSINGER, W. JANNI, W. T. KNOEFEL, G. KOBBE, H. W. MÜLLER, C. OHMANN, D. OLZEN, A. SALEH und B. ROYER-POKORA Aktuelle Entwicklungen in der interdisziplinären Krebstherapie .....	111
JOHANNES SIEGRIST und ANDREA ICKS Gesundheit und Gesellschaft – eine neue Initiative an der Medizinischen Fakultät .....	141
THOMAS BEIKLER Parodontitis – Einblicke in eine unterschätzte Biofilmerkranung .....	159
MATTHIAS SCHOTT Autoimmune und maligne Schilddrüsenerkrankungen .....	179

JENS SAGEMÜLLER

- Der Neubau der Krankenhausapotheke  
des Universitätsklinikums Düsseldorf ..... 193

### **Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät**

*Dekanat* ..... 213

SABINE ETGES und PETER WESTHOFF

- Biodiversität – Vielfalt des Lebens  
Die Vielfalt der Pflanzen und ihre Zukunft ..... 217

EVELYN VOLLMEISTER, ELISABETH STRATMANN und  
MICHAEL FELDBRÜGGE

- Langstreckentransport im Mikroorganismus *Ustilago maydis* ..... 235

HELMUT RITTER, MONIR TABATABAI und GERO MAATZ

- Funktionsmaterialien in der Dental- und Augenheilkunde ..... 249

VLADA B. URLACHER und KATJA KOSCHORRECK

- Biokatalyse für die selektive Oxidation ..... 265

HEIKE BRÖTZ-OESTERHELT und PETER SASS

- Molekulare Antibiotikaforschung – Neue Leitstrukturen  
und Wirkmechanismen gegen multiresistente Bakterien ..... 283

FRANK MEYER und REINHARD PIETROWSKY

- Risikopotential der exzessiven Nutzung von Online-Rollenspielen:  
Fortschritte in der klinischen Diagnostik ..... 295

HOLGER GOHLKE

- Strukturbasierte Modellierung der  
molekularen Erkennung auf multiplen Skalen ..... 311

### **Philosophische Fakultät**

*Dekanat* ..... 329

FRANK LEINEN

- Mexiko 1810 – 1910 – 2010:  
Entwicklungen, Perspektiven, Problemfelder ..... 333

SHINGO SHIMADA

- Zum Konzept von Natur im Japanischen – das Eigene und das Fremde.  
Eine Skizze..... 355

GERHARD SCHURZ

- Wie wahrscheinlich ist die Existenz Gottes?  
Kreationismus, Bayesianismus und das Abgrenzungsproblem ..... 365

RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG

- Liegt der Rheinschatz in Düsseldorf? ..... 377

PETER INDEFREY	
Wie entsteht das gesprochene Wort? .....	391
HARTWIG HUMMEL	
Europa als Friedensprojekt: Der internationale Masterstudiengang <i>European Studies</i> an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	401
SUSANNE BRANDT und BEATE FIESELER	
Zum Projekt „Studierende ins Museum“ .....	411
GABRIELE GLOGER-TIPPELT	
Warum wir Bindung brauchen – Empirisches Wissen und einige Mythen	427
<b>Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	445
NADINE MÜLLER und BERND GÜNTER (Dekan)	
Kunstvermittlung und Marketing für Kunst – ein interdisziplinäres Fachgebiet .....	449
<b>Gastbeitrag</b>	
CHRISTOPH INGENHOVEN	
Rede anlässlich der Eröffnungsfeier des Oeconomicum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 30. November 2010 .....	463
RAIMUND SCHIRMEISTER	
Der MBA Gesundheitsmanagement als innovativer Weiterbildungsstudiengang .....	469
STEFAN SÜSS	
Fassaden, Mythen und Symbole? Wie Managementkonzepte eingesetzt und bewertet werden .....	481
JUSTUS HAUCAP	
Eingeschränkte Rationalität in der Wettbewerbsökonomie .....	495
HANS-THEO NORMANN	
Experimentelle Ökonomik für die Wettbewerbspolitik.....	509
RÜDIGER HAHN	
Corporate Responsibility in betriebswirtschaftlicher Diskussion – Kritische Reflexion und Begründungsgrundlagen unternehmerischer Gesellschaftsverantwortung .....	525
<b>Juristische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	541
RALPH ALEXANDER LORZ	
Die neue Blaupause für Europa Der Vertrag von Lissabon und seine wesentlichen Neuerungen.....	543

CHRISTIAN KERSTING Wettbewerb der Rechtskulturen: Der Kampf um das beste Recht.....	557
ANDREAS FEUERBORN, SUSANNE LEITNER und SUSANNE SCHILLBERG Fünf Jahre integrierter Grundstudienkurs Rechtswissenschaften Düsseldorf/Cergy-Pontoise – eine erfolgreiche Basis für den neuen deutsch-französischen Aufbaustudienkurs im Wirtschafts-, Arbeits- und Sozialrecht .....	583
JOHANNES DIETLEIN und FELIX B. HÜSKEN Spierschutz im gewerblichen Automatenpiel Rechtsprobleme der Bauartzulassung neuartiger Geldspielgeräte .....	593
CHRISTIAN KERSTING Zur Zweckmäßigkeit eines Entflechtungsgesetzes .....	613
<b>Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.</b>	
OTHMAR KALTHOFF Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.....	625
<b>Private Stiftungen und die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ESTHER BETZ Ziele und Arbeit der Anton-Betz-Stiftung der Rheinischen Post .....	631
<b>Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
DIETER HÄUSSINGER und RALF KUBITZ Klinische Forschergruppe KFO 217 „Hepatobiliärer Transport und Lebererkrankungen“ .....	637
<b>Sofja Kovalevskaja-Preisträger</b>	
PHILIPP ALEXANDER LANG Wie man virale Infektionen untersuchen kann.....	649
<b>Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
AXEL GÖDECKE und URSULA KESSEN Strukturierte Promotion an der Medizinischen Fakultät: Die <i>Medical Re- search School Düsseldorf</i> .....	661
CHRISTIAN DUMPITAK, ANDREAS WEBER und CHRISTEL MARIAN Shaping the Future of Doctoral Training: iGRAD – Interdisciplinary Graduate and Research Academy Düsseldorf ..	671

SIGRUN WEGENER-FELDBRÜGGE, RÜDIGER SIMON und ANDREAS P. M. WEBER iGRAD-Plant – An International Graduate Program for Plant Science „The Dynamic Response of Plants to a Changing Environment“ .....	679
<b>Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
M. BEURSKENS, S. KEUNEKE, M. MAHRT, I. PETERS, C. PUSCHMANN, A. TOKAR, T. VAN TREECK und K. WELLER Wissenschaft und Internet .....	693
<b>Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
CORD EBERSPÄCHER Kennen Sie Konfuzius? Über 300 Konfuzius-Institute verbreiten chinesische Kultur und Sprache weltweit – das Düsseldorfer Institut gehörte zu den ersten .....	705
<b>Ausstellungen</b>	
STEFANIE KNÖLL Narren – Masken – Karneval Forschungsprojekt und Ausstellung der Graphiksammlung „Mensch und Tod“ .....	721
<b>Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ULRICH KOPPITZ, THORSTEN HALLING und JÖRG VÖGELE Geschichten und Geschichtswissenschaft: Zur Historiographie über die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	739
<b>Forum Kunst</b>	
STEFAN SCHWEIZER Gartenkunst als Städtebau Zur Konvergenz der Disziplinen im Diskurs um den sozialhygienischen Beitrag urbaner Grünanlagen 1890–1914 .....	759
<b>Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ROLF WILLHARDT Chronik 2010 .....	783

## Prof. Dr. Stephan Roth

Stephan Roth ist ehemaliger Oberarzt an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Studium der Medizin in Münster und Wien. Subintern in Chicago. Studium der Humanbiologie in Marburg, Schwerpunkt Biochemie, Facharzt für Innere Medizin und für Strahlentherapie. 1986 Mildred-Scheel-Stipendiat in Dijon für die interstitielle Therapie. 1989 Berufung auf C3-Professur am Universitätsklinikum Düsseldorf. Herausgeber von sieben Büchern und Autor von 102 Veröffentlichungen. Forschungsschwerpunkte: Zervixkarzinom, Interstitielle Therapie, Präoperative Radiotherapie beim Mammakarzinom. Initiator von bisher sieben Symposien „Klinische Onkologie“ seit 1994.



## Prof. Dr. Peter Albers

Peter Albers ist Direktor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte umfassen „testikuläre Keimzelltumoren“, „metastasierte Urothelkarzinome“ und die „Mikrometastasierung organbegrenzter Prostatakarzinome“. Er hat 170 Originalartikel (peer-reviewed), vornehmlich in urologischer Onkologie, publiziert sowie 20 Reviews und zwei Bücher. Klinische Schwerpunkte sind das Prostata-, Blasen-, Nieren- und Hodenkarzinom, die benigne Prostatahyperplasie sowie Harnsteinleiden. Er ist Vorstandsmitglied der Deutschen Krebsgesellschaft und Kongresspräsident für das Jahr 2012. Er war Past-Sprecher und ist Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Krebsgesellschaft, Mitglied des Scientific Office (Video Committee) der European Association of Urology, sowie Chairman der EAU Testis Cancer Guidelines Group.



## Prof. Dr. Wilfried Budach

Wilfried Budach absolvierte von 1978 bis 1985 das Studium der Humanmedizin an den Universitäten Heidelberg und Kiel. 1985 erfolgte die Approbation als Arzt, 1986 die Promotion an der Universität Kiel. Von 1986 bis 1991 arbeitete er als Assistenzarzt im Radiologischen Zentrum der Universität Essen, 1991 erfolgte die Zulassung als Arzt für Radiologie. Von 1991 bis 1992 hatte er ein DFG-Forschungsstipendium (15 Monate) am Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA. Anschließend arbeitete er von 1992 bis 1995 als Facharzt in der Abteilung für Strahlentherapie an der Universität Essen. Im Juni 1995 habilitierte er sich im Fach Radiologische Onkologie. Von 1995 bis 2004 arbeitet er als Leitender Oberarzt der Klinik für Radioonkologie am Universitätsklinikum Tübingen, seit 1996 auch als Arzt für Strahlentherapie. Seit Oktober 2004 ist er Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Seine Schwerpunkte sind Kopf-Hals-Tumoren, Mammakarzinome, Weichteilsarkome und Lungentumoren. Das umfangreiche Publikationsverzeichnis von Wilfried Budach umfasst über 160 Arbeiten. Er ist Mitherausgeber verschiedener onkologischer Zeitschriften.



## Prof. Dr. Andreas Erhardt

Andreas Erhardt wurde am 30. September 1966 in Bussolengo (Verona/Italien) geboren und studierte von 1987 bis 1988 Biochemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Von 1988 bis 1995 absolvierte er das Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen und promovierte mit einer experimentellen Doktorarbeit bei Prof. Dr. Gerlich am Institut für Medizinische Virologie der Justus-Liebig-Universität Gießen.



Von 1995 bis 2003 arbeitete er als Arzt im Praktikum an der Medizinischen

Poliklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen bei Prof. Dr. Federlin und als Arzt im Praktikum und Assistenzarzt an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bei Prof. Dr. Häussinger. 2002 folgte die Facharztanerkennung für Innere Medizin. Ab 2003 arbeitete er als Oberarzt an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bei Prof. Dr. Häussinger.

2003 habilitierte sich Andreas Erhardt mit einer Studie zum Thema „Zur Klinik und Zellbiologie der Hepatitis B- und C-Infektion“. Er erhielt die Venia Legendi für Innere Medizin. Seit 2005 arbeitet er als Leitender Oberarzt der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bei Prof. Dr. Häussinger. 2005 erfolgte die Schwerpunktbezeichnung Gastroenterologie; 2007 die Zusatzbezeichnung medikamentöse Tumortherapie und Labordiagnostik. 2010 wurde er zum außerplanmäßigen Professor ernannt.

## Priv.- Doz. Dr. Roland Fenk

Während seines Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians Universität in München promovierte Roland Fenk am Max-Planck Institut für Neurobiology in Martiensried über die spezifische Antikörperantwort humaner B-Zellen am Modell der Myasthenia gravis. Seit 1999 ist er als Assistent, seit 2008 als Oberarzt in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf tätig. In der Tradition der Westdeutschen Myelomstudienengruppe baute er dort den klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkt



„Multiples Myelom“ weiter aus und beschäftigte sich mit Studien zur autologen und allogenen Blutstammzelltransplantation sowie der zellulären Therapie mit dendritischen Zellen. Im Auftrag der Deutschen Krebshilfe forschte er über die Bedeutung der molekularen minimalen Resterkrankung. Im Jahr 2006 und 2008 erwarb er die Facharztanerkennung für Innere Medizin beziehungsweise Hämatologie und Onkologie und habilitierte 2009 zum Thema Multiples Myelom.

## Prof. Dr. Helmut Frister

Helmut Frister hat in Bonn Rechtswissenschaften studiert und die juristischen Staatsexamina vor dem Oberlandesgericht Köln beziehungsweise dem Landesjustizprüfungsamt in Düsseldorf abgelegt. Die Dissertation zum Thema „Schuldprinzip, Verbot der Verdachtsstrafe und Unschuldsvermutung“ wurde mit dem Bonner Universitätspreis ausgezeichnet. 1993 habilitierte sich Frister mit einer Arbeit über „Das voluntative Schuld-element“ ebenfalls in Bonn. Es folgten Lehrstuhlvertretungen in Münster und Regensburg, eine Professur für Strafrecht an



der Universität in Dresden und zum Wintersemester 1994/1995 die Berufung auf den Lehrstuhl für Strafrecht und Strafprozessrecht in Düsseldorf. Frister ist Geschäftsführender Direktor des Instituts für Rechtsfragen der Medizin der Juristischen Fakultät, Mitglied der Ethikkommission der Düsseldorfer Medizinischen Fakultät sowie des Ethikrats des Düsseldorfer Universitätsklinikums. 2007 wurde er für seine Forschungen mit dem Reinhard und Emmi-Heynen-Preis ausgezeichnet.

## Prof. Dr. Helmut E. Gabbert

Helmut E. Gabbert, Jahrgang 1950, ist seit März 2006 Stellvertretender Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Düsseldorf und Direktor des Institutes für Pathologie.

Nach dem Studium der Medizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz promovierte er 1974 zum Dr. med. und erhielt 1975 die Approbation. 1980 erfolgte die Facharztanerkennung für das Fach Pathologie, für das er sich 1983 am Universitätsklinikum in Mainz habilitierte.

Nach einer Rufannahme auf eine C3-Professur am Universitätsklinikum in Mainz im Jahre 1987 erhielt Helmut E. Gabbert 1992 einen Ruf auf den Lehrstuhl für Pathologie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, den er zugunsten einer Rufannahme nach Düsseldorf ablehnte. Dort ist Helmut E. Gabbert seit 1992 Lehrstuhlinhaber und Direktor des Institutes für Pathologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Seit 1996 ist Helmut E. Gabbert Mitglied in der Kommission für ärztliche Behandlungsfehler NRW. In den Jahren 2000 bis 2004 war er Mitglied im Vorstand der Deutschen Krebsgesellschaft, wo er auch heute noch in verschiedenen Kommissionen tätig ist. Im Jahr 2004 wurde er zum Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Pathologie gewählt.

Helmut E. Gabbert war über viele Jahre Mitglied des Fakultätsrates der Medizinischen Fakultät, langjähriger Vorsitzender der Forschungskommission der Medizinischen Fakultät und in den Jahren 2000 bis 2006 Vorsitzender der Klinikums(Direktoren)-Konferenz des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Helmut E. Gabbert verfügt über ein umfangreiches Publikationsverzeichnis und ist Mitglied im Editorial Board vieler nationaler und internationaler onkologischer Fachzeitschriften. Er ist im Board of Directors der International Society of Gastroenterological Carcinogenesis, der European Association for Cancer Research, der American Association for Cancer Research sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. Er ist Vice-Editor in Chief der Fachzeitschriften *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *Gastric Cancer*, *Virchows Archiv, Pathology – Research and Practice*, *Viszeralchirurgie* und *Onkologie*.

Helmut E. Gabberts Forschungsschwerpunkte sind die Tumorinvasion, die Metastasierung, Gastrointestinale Carcinogenese und Prognosefaktoren.



## Prof. Dr. Norbert Gattermann

Norbert Gattermann hat in Düsseldorf, London und Boston Medizin studiert und wurde in Düsseldorf promoviert und habilitiert. Er ist Arzt für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und internistische Onkologie. Nach der Habilitation setzte er seine Arbeit als Oberarzt an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie (Direktor: Prof. Dr. R. Haas) fort und war dort von 2000 bis 2008 Stellvertretender Klinikdirektor. Norbert Gattermann wurde

2007 zum Geschäftsführenden Leiter des Universitätstumorzentrum (UTZ) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ernannt.

Der Schwerpunkt seiner wissenschaftlichen Tätigkeit liegt auf dem Gebiet der myeloischen Neoplasien, insbesondere der Präleukämien (myelodysplastische Syndrome) und ihrer epigenetischen Behandlung. Darüber hinaus untersucht er den molekularen Pathomechanismus der sideroblastischen Anämie und beschäftigt sich intensiv mit dem klinischen Problem der transfusionsbedingten Eisenüberladung.



## Prof. Dr. Ulrich Germing

Ulrich Germing wurde 1965 in Dortmund geboren. Seit 1989 ist er Mitglied der Arbeitsgruppe „Myelodysplastische Syndrome“, seit 2000 Teilprojektleiter im Kompetenznetz Akute und Chronische Leukämien „Prognoseevaluation bei Patienten mit MDS“. Er habilitierte sich 2001 im Fach Innere Medizin. 2002 war er Gründungsmitglied der Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen MDS Arbeitsgruppe. Darüber hinaus arbeitet er seit 2004 im European Leukemia Net mit und ist seit 2007 Mitglied im Clinical Advisory Conference der WHO für die



Klassifikation myeloischer Neoplasien. Seit 2008 ist er Stellvertretender Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie.

Ulrich Germing ist Mitglied im Editorial Board der Zeitschrift *Haematologica/The Hematology Journal* und (Ko-)Autor von 173 im *Pubmed* gelisteten Publikationen. Wissenschaftlicher Schwerpunkt seiner Arbeit sind die Diagnostik, Klassifikation, Prognose und Therapie der Myelodysplastischen Syndrome.

Ulrich Germing ist verheiratet und hat zwei Söhne.

## Prof. Dr. Timm Oliver Goecke

Timm Oliver Goecke, geboren am 7. Oktober 1946 in Tübingen (Baden-Württemberg), studierte bis zum Abschluss des Physikums Medizin in Würzburg und legte dann das medizinische Staatsexamen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ab. Er promovierte mit einer Zwillingstudie bezüglich Diabetes mellitus am Institut für Humangenetik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Seine Medizinalassistentenzeit verbrachte er am Universitätsklinikum Düsseldorf. Nach der Approbation war er erneut am Institut für Humangenetik in Düsseldorf im Bereich der Mutageneseforschung tätig.



Er nahm an einem Training in medizinischer Genetik am Johns Hopkins Hospital Baltimore, USA, teil und baute eine genetische Beratungsstelle im Rahmen einer Förderung durch das Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes NRW mit auf.

Neben klinisch genetischer Betreuung und Beratung von Patienten und Familien mit syndromalen Erkrankungen stellen die Diagnostik und Beratung bei familiären Krebserkrankungen einen wichtigen Teil seiner ärztlichen Tätigkeit dar. Ein Schwerpunkt seines wissenschaftlichen Interesses bezieht sich auf die verschiedenen Formen des erblichen Darmkrebses und auf familiären Brust- und/oder Eierstockkrebs.

## Prof. Dr. Rainer Haas

Rainer Haas studierte von 1975 bis 1982 Humanmedizin an der Universität Heidelberg. Er promovierte 1982 und arbeitete anschließend bis 1983 als Assistenzarzt an der II. Medizinischen Klinik der Universität Mainz in der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel. 1984 setzte er seine Facharztausbildung an der Medizinischen Klinik und Poliklinik V, Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie, fort. Von 1984 bis 1985 folgte ein Forschungsaufenthalt als Stipendiat der Deutschen Krebshilfe am Ontario Cancer Institut, Toronto (Kanada). 1986 kehrte er nach Heidelberg an die Medizinische Klinik und Poliklinik V zurück.



Rainer Haas habilitierte sich 1991 und erhielt die Venia Legendi für Innere Medizin. 1994 folgte ein Gastarzaufenthalt am Fred Hutchinson Cancer Institute in Seattle, Washington (USA). 1995 war er Kommissarischer Leiter der klinischen Kooperationseinheit „Molekulare Hämatologie und Onkologie“ am deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. 1997 wurde er zum außerplanmäßigen Professor ernannt. Er war von 1996 bis 1999 Kommissarischer Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik V der Universität Heidelberg. Von 1998 bis 1999 war er nach Berufung von Prof. Dr. Ho Leitender Oberarzt. Rainer Haas ist seit 1999 Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

## Prof. Dr. Dieter Häussinger

Dieter Häussinger wurde am 22. Juni 1951 in Nördlingen (Bayern) geboren. Von 1970 bis 1976 studierte er Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1976 wurde er zum Dr. med. promoviert und arbeitete von 1979 bis 1994 als Assistent/Oberarzt an der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg im Breisgau. 1984 habilitierte er sich und erhielt die Venia Legendi für das Fach Innere Medizin. Von 1985 bis 1990 war er Heisenbergstipendiat, 1988 außerplanmäßiger Professor. Von 1991 bis 1994 hatte er die Schillingprofessur des Deutschen Stifterverbands inne. Er war Gastprofessor an den Universitäten Frankfurt und Siena.



1989 erhielt Dieter Häussinger den Thannhauser-Preis, 1991 den Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis. Seit 1994 ist er ordentlicher Professor für Innere Medizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie.

1995 erhielt er den Ehrenpreis des Deutschen Druidenordens, 2001 wurde er Ehrenmitglied der Ungarischen Gesellschaft für Gastroenterologie und erhielt die Géza-Hetényi-Medaille. 2002 wurde ihm der Dr. Robert Pflieger-Forschungspreis verliehen.

Dieter Häussinger war von 1998 bis 2002 Dekan der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Von 2000 bis 2007 war er Mitglied des Wissenschaftsrates (Medizinausschuss). Von 1997 bis 2000 war er Mitglied des Senatsausschusses der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Sonderforschungsbereiche; seit 2007 betreut er deutsch-israelische Projekte. Er ist seit 2002 Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und seit 2004 der Akademie der Wissenschaften und Künste NRW; Präsidiumsmitglied seit 2010. Seit 2010 ist er Senator der Wissenschaftsgemeinschaft Leibniz. Darüber hinaus ist er seit 2000 Sprecher des Sonderforschungsbereichs 575 „Experimentelle Hepatologie“ und seit 2008 der Klinischen Forschergruppe 217 „Hepatobiliärer Transport“.

Dieter Häussinger übt vielfältige Beirats- und Kuratoriumstätigkeiten aus, unter anderem am Max-Planck-Institut Dortmund, bei der Boehringer Ingelheim Stiftung, der Lucie-Bolte-Stiftung, der Ansmann Stiftung, bei den Dahlem Konferenzen, beim IZKF Erlangen sowie beim Deutschen Institut für Ernährungsforschung. Er erhielt zahlreiche Auszeichnungen, darunter der Eppendorf-Preis, der Windaus-Preis sowie der Heinrich-Wieland-Preis.

Seine Forschungsgebiete sind die Allgemeine Zell- und Molekularbiologie, die klinische und experimentelle Leberforschung sowie die Infektionsforschung.

## Prof. Dr. Wolfgang Janni

Wolfgang Janni is currently full professor and director of the Department Obstetrics and Gynecology of the Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Germany. He has been appointed to this position in October 2008, after working as deputy director of the Department Obstetrics and Gynecology of the Ludwig-Maximilians-University Munich.



Wolfgang Janni has been appointed Junior Professor of the Department for Gynaecology and Obstetrics of the General Hospital of the Ludwig-Maximilians-University, Munich, in June 2003. Following several internships in major medical institutions, including the Yale University, the University of Michigan and New York University, Wolfgang Janni received his medical training at the Ludwig-Maximilians-University in Munich. He is board certified gynaecologist, with board certified subspecialties in gynaecological oncology and breast cancer, as well as perinatal medicine.

His research received numerous international awards, including those of ASCO, AACR and SABCS. He is author and co-author of 125 publications in peer-reviewed journals, including the NEJM, JCO and CANCER, and is member of several editorial boards of renowned peer reviewed journals.

## Prof. Dr. Wolfram Trudo Knoefel

Nach Ausbildung an den Universitäten Hamburg, Lausanne und Harvard Medical School sowie klinischer und wissenschaftlicher Tätigkeit an den Universitätskliniken der Ludwig-Maximilians-Universität München, der Harvard Medical School und der Universität Hamburg ist Wolfram Trudo Knoefel seit 2003 Inhaber des Lehrstuhls für Allgemeine und Viszeralchirurgie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Er leitet dort die Chirurgische Klinik (A). Seine klinischen Schwerpunkte liegen in der onkologischen, hepatobiliären, endokrinen Transplantations- und Thorax-Chirurgie. Seine wissenschaftlichen Arbeiten befassen sich vornehmlich mit den Grundlagen dieser klinischen Schwerpunkte. Hier sind vor allem die Leberregeneration, die minimale Tumorzell dissemination, die Charakterisierung und Definition molekularer Marker bei onkologischen Erkrankungen und die Mikrozirkulationsforschung zu nennen. Darüber hinaus führt Wolfram Trudo Knoefel zahlreiche klinische Studien zur Etablierung neuer Therapieverfahren in diesen Bereichen durch.



## Priv.- Doz. Dr. Guido Kobbe

Guido Kobbe ist Facharzt für Innere Medizin mit der Zusatzbezeichnung Hämatologie und internistische Immunologie und seit dem Jahr 2002 Oberarzt und Leiter des Blutstammzelltransplantationsprogramms der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Nach dem Medizinstudium in Düsseldorf, Wien und New York begann er 1994 seine ärztliche Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Klinik von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schneider. Im Jahr 2005 erfolgte die Habilitation über den Einsatz Hämatopoietischer Stammzellen zur Therapie hämatologischer Neoplasien. Er ist Mitglied der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), sowie der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) und beschäftigt sich vorwiegend mit Fragen der klinischen Stammzellforschung.



## Prof. Dr. Christian Ohmann

Christian Ohmann ist promovierter Mathematiker, habilitiert im Fach „Theoretische Chirurgie“ und ist seit 1993 außerplanmäßiger Professor an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Christian Ohmann leitet seit 1999 das Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Christian Ohmann vertritt das Deutsche KKS-Netzwerk in dem EU-geförderten Projekt „European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN)“. Er ist Mitglied des Vorstands des Deutschen Netzwerks für Versorgungsforschung e. V. (DNVF) und Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats HTA des DIMDI.



## Prof. Dr. Dirk Olzen

Dirk Olzen wurde am 15. Mai 1949 in Wuppertal geboren. Nach dem Studium der Rechtswissenschaften promovierte er im Jahre 1975 an der Ruhr-Universität-Bochum über die Bedeutung des „wirtschaftlichen Eigentums“ für die privatrechtliche Störerhaftung. 1983 erfolgte die Habilitation zu dem Thema: „Die vorweggenommene Erbfolge“. Seit 1989 ist er Mitherausgeber der *Juristischen Rundschau (JR)*. Nach Lehrtätigkeiten an den Universitäten Bochum und Hamburg ist er seit 1994 Inhaber des Lehrstuhls für Bürgerliches Recht und Zivilprozessrecht an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sowie Direktor des 1999 gegründeten Dr. med. Micheline Radzyner-Instituts für Rechtsfragen der Medizin. Von 1998 bis 2000 war er zudem Dekan der Juristischen Fakultät. Die Schwerpunkte seiner Publikationen liegen im Bürgerlichen Recht, im Medizinrecht und im Zivilprozessrecht. Daneben kann er auf zahlreiche Vorträge zu dem Themenbereich Patientenverfügung verweisen.



## Prof. Dr. Brigitte Royer-Pokora

1974 Abschluss des Studiums mit Promotion zum Dr. rer. nat. Anschließend bis 1978 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Max-Planck-Institut für Virusforschung, Tübingen. Danach war sie acht Jahre an der Harvard Medical School tätig, von 1979 bis 1981 als Research Associate und von 1981 bis 1984 als Instructor am Dana Farber Cancer Institute Boston, Department of Pathology, Harvard Medical School. Anschließend, von 1984 bis 1986, als Instructor am Children's Hospital, Boston, Department of Hematology, Harvard Medical School.

Nach der Rückkehr nach Deutschland war sie Arbeitsgruppenleiterin im Institut für Humangenetik der Universität Heidelberg, habilitierte sich 1993 und erhielt die *Venia Legendi* in Humangenetik. 1996 erhielt sie einen Ruf auf eine C3-Stelle als Arbeitsgruppenleiterin am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin. 1997 wurde sie auf eine C4-Professur als Lehrstuhlinhaberin an das Institut für Humangenetik und Anthropologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf berufen. Sie erhielt für Ihren Aufenthalt in den USA ein Forschungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und war Coprincipal Investigator bei einem NIH RO1 Grant. Für ihre Forschungsprojekte wurden ihr mehrere Preise verliehen. Ihre wissenschaftliche Arbeit wurde bisher durch zahlreiche DFG-Projekte, mehrere Krebshilfe-Projekte, der Sander Stiftung, der Elterninitiative e. V. und zwei BMBF-Projekte gefördert.

Sie ist Mitglied in mehreren Fachgesellschaften, wie zum Beispiel der Deutschen Krebsgesellschaft, der American Society of Human Genetics, der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik und dem Berufsverband der Humangenetiker und der American Association for Cancer Research.

Sie ist als Gutachterin für die DFG, die Krebshilfe, den Schweizer National Fonds, den Fonds der Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Österreich und The Israel Science Foundation sowie für elf Fachzeitschriften tätig.



**S. ROTH, P. ALBERS, W. BUDACH, A. ERHARDT, R. FENK,  
H. FRISTER, H. E. GABBERT, N. GATTERMANN, U. GERMING,  
T. GOECKE, R. HAAS, D. HÄUSSINGER, W. JANNI,  
W. T. KNOEFEL, G. KOBBE, H. W. MÜLLER, C. OHMANN,  
D. OLZEN, A. SALEH und B. ROYER-POKORA**

## **Aktuelle Entwicklungen in der interdisziplinären Krebstherapie**

### **Einleitung**

Für die optimale Behandlung eines an Krebs erkrankten Patienten sind eine individuelle ärztliche Erfahrung und eine systematische Behandlung innerhalb von Studien wesentliche Voraussetzungen, um die Therapie langfristig für möglichst viele Patienten bezüglich Effektivität und Lebensqualität zu optimieren. In den vergangenen Jahren wurden am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) an der Krebsbehandlung beteiligten Kliniken, zahlreiche multimodale Behandlungskonzepte überprüft und neue Erkenntnisse in definitive Therapieverfahren umgesetzt (Abb. 1). Im März 2009 veranstaltete das UTZ zum sechsten Mal eine internationale Fortbildung zum Thema „Klinische Onkologie“.<sup>1</sup> 75 Referenten berichteten über aktuelle Entwicklungen.

Fortschritte können durch klinische Arzneimittelprüfungen erzielt werden, bei denen die Wirkung von neuen Medikamenten am Menschen untersucht wird. Durch diese sogenannten Therapieoptimierungsstudien sollen bereits etablierte Therapien weiter verbessert werden. In einem medizinrechtlichen Begleitsymposium, gemeinsam mit dem Institut für Rechtsfragen der Medizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktoren: Univ.-Prof. Dr. Helmut Frister und Univ.-Prof. Dr. Dirk Olzen) wurden juristische, medizinische, wirtschaftliche und ethische Grundlagen diskutiert. Nach dem Deutschen Krebskongress in Berlin war es wiederum die zweitgrößte interdisziplinäre Krebsfortbildung im deutschsprachigen Raum. Die Höhepunkte dieser Veranstaltung sollen in diesem Beitrag schlaglichtartig zusammengefasst werden.

### **Mammakarzinom**

#### **Differenzierter Einsatz der nicht-invasiven und minimal-invasiven Mammadiagnostik**

In dem wöchentlichen, interdisziplinären Kolloquium der Universitätsfrauenklinik wird jeder ambulante, zur Operation anstehende oder in der Nachsorge befindliche

<sup>1</sup> Vgl. <http://www.uni-duesseldorf.de/tumorzentrum/> (23.12.2010).



Abb. 1: Neubau des Operativen Zentrums II des Universitätsklinikums Düsseldorf, das 2011 eingeweiht wird.

Patient mit einem Brustkrebs gemeinsam von Frauenärzten, Pathologen, diagnostischen Radiologen und Strahlentherapeuten besprochen. Alle bildgebenden Verfahren der Mammadiagnostik werden zum Einsatz gebracht: Mammographie, Sonographie und Kernspinnmammographie (Abb. 2).<sup>2</sup> Reihenvorsorgeuntersuchungen sind wichtig, da weniger als 50 Prozent der Tumore mit einer Größe zwischen 10 und 15 Millimeter tastbar sind, wie Priv.-Doz. Andreas Saleh (Institut für Radiologie) ausführte. Die Prävalenz von Brustkrebs beträgt bei  $\leq 40$ -jährigen Frauen mit Tastbefund nur 1 Prozent. Die Sonographie ist hier die Bildgebung der ersten Wahl, da das dichte Drüsenparenchym für sie eher ein Vorteil ist, während die Sensitivität der Mammographie dadurch reduziert wird.

### **Molekulare Bildgebung mit Positronentomographie (PET) beim Mammakarzinom**

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter Verwendung des Glukoseanalogons 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-D-glucose (18F-FDG) hat im Bereich der Primärtumordiagnostik derzeit aufgrund der begrenzten räumlichen Auflösung bei kleinen Tumoren noch keinen Vorteil gegenüber der konventionellen Diagnostik erlangt. Im Bereich der Diagnostik axillärer Lymphknoten zeichnet sich aufgrund der hohen Spezifität der 18F-FDG-PET bei auffälligem Befund eine Alternative zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ab, wie Univ.-Prof. Hans-Wilhelm Müller (Nuklearmedizinische Klinik des UKD) berichtete. Zusätzliche Vorteile der FDG-PET sind im Bereich des posttherapeutischen Ganzkörperstaging erkennbar.

<sup>2</sup> Vgl. Saleh *et al.* (2005).

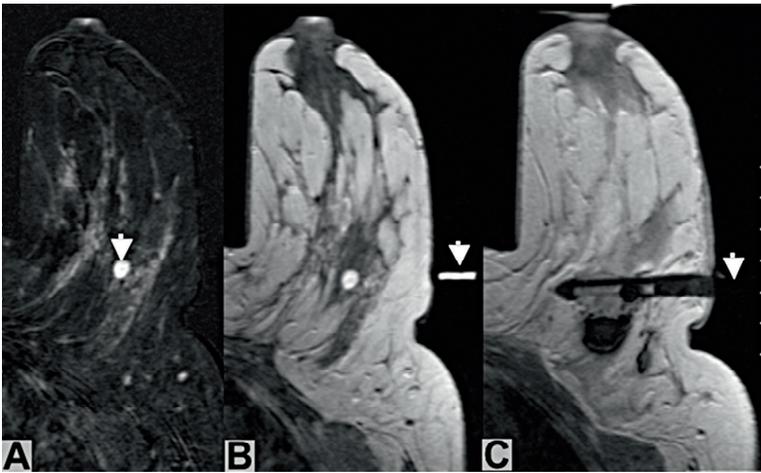


Abb. 2: MR-gesteuerte Vakuumbiopsie eines 6 Millimeter großen runden Herdes im dorsalen Brustdrittel. Im Subtraktionsbild (A) ist der Herd mit einem Pfeil markiert. Das unsubtrahierte Bild nach Kontrastmittelgabe (B) zeigt den signalintensiven, anreichernden Herd, dessen Position mit einem Fiducial (Pfeil) auf der Haut markiert wurde. Die Kammer der 8G-Biopsienadel stellt sich relativ signalreich gegenüber der Signalauslöschung der Nadel (Pfeil) dar. Histologisch zeigte sich ein invasiv-duktales Karzinom (Priv.-Doz. Dr. Andreas Saleh und Univ.-Prof. Ulrich Mödder, Institut für Radiologie des UKD).

### Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom: vom Hormonrezeptor zum Genchip

Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren haben bei der Beurteilung eines Mammakarzinoms inzwischen große Bedeutung erlangt. Während Prognosefaktoren der möglichst genauen Vorhersage des Krankheitsverlaufes dienen, lassen prädiktive Faktoren jene Therapiestrategien identifizieren, die besonders effektiv sind. Neben klassischen prognostischen Parametern wie Nodalstatus, Tumorgröße oder *Grading* haben in den letzten Jahren auch neuere, ebenfalls vom Pathologen zu bestimmende Parameter, wie der Hormonrezeptorstatus und die HER2-Expression an Bedeutung gewonnen. Darüber hinaus werden in bestimmten Tumorstadien auch die uPA/PAI-1 Expression und der Genchip untersucht. In der S3-Leitlinie für das Mammakarzinom wird ein Genchip aber noch nicht empfohlen.<sup>3</sup>

### BRCA1/2: Genetische Grundlagen und klinische Betreuung von Frauen mit erblichem Mamma- und Ovarialkarzinomrisiko

Eine Spezialambulanz am UKD, die Tumorrisikosprechstunde, steht für Personen aus Familien mit Brust- und/oder Eierstockkrebs zur Verfügung. Zusammen mit den Fachdisziplinen Gynäkologie, Humangenetik, Diagnostische Radiologie, Psychoonkologie und Pathologie bildet sie seit 1999 eines der zwölf Zentren des deutschlandweiten Verbundprojektes „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“, das, unterstützt durch die Deut-

<sup>3</sup> Vgl. Kreienberg (2008).

sche Krebshilfe e. V., ein interdisziplinäres Beratungs- und Betreuungskonzept entwickelt hat. Die Mehrheit der Mammakarzinome ist sporadischen Ursprungs, während 5 bis 10 Prozent erblich bedingt sind. Über die Stammbaumanalysen kann das Erkrankungsrisiko und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mutationsträgerschaft errechnet werden. Die Einschlusskriterien für eine molekulargenetische Analyse besteht zum Beispiel, wenn in einer Linie der Familie mindestens zwei Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon eine vor dem 51. Lebensjahr oder mindestens zwei Frauen an Brust- und/oder Eierstockkrebs.<sup>4</sup> Etwa 30 bis 40 Prozent der Familien mit Einschlusskriterien sind mit Mutationen in den Brustkrebs-Genen BRCA1 und BRCA2 assoziiert. BRCA-Mutationsträgerinnen tragen ein lebenslanges Erkrankungsrisiko von 60 bis 80 Prozent für Brustkrebs und von 20 bis 40 Prozent für Eierstockkrebs. Die derzeit in Deutschland im Rahmen einer evaluationsgebundenen Kostenübernahme durch die Krankenkassen getragene intensiviertere Früherkennung für Frauen mit einem mindestens dreifach erhöhten Erkrankungsrisiko für Brustkrebs beziehungsweise einer Mutationsträger-Wahrscheinlichkeit von mindestens 20 Prozent umfasst eine halbjährliche klinische und sonografische Untersuchung sowie die jährliche Mammografie (ab dem 30. Lebensjahr) und Kernspin-Mammografie (25. bis 55. Lebensjahr).

Nach der Primärtherapie sind die Patientinnen mit der Frage konfrontiert, ob wegen des Risikos eines kontralateralen Mamma- oder eines Ovarialkarzinoms ein intensiviertes, engmaschiges Früherkennungsprogramm oder eine antihormonelle Therapie ausreichen, oder ob die beidseitige Mastektomie und die beidseitige Salpingoophorektomie erfolgen sollen, welche das Erkrankungsrisiko erheblich reduzieren. Das Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms hängt vom Alter bei Erstdiagnose sowie dem beteiligten BRCA-Gen ab. Dieses Risiko sollte bei der Behandlungsplanung berücksichtigt werden.<sup>5</sup>

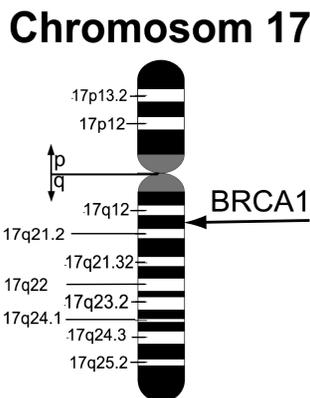


Abb. 3: Die Lage des BRCA1-Gens auf Chromosom 17

<sup>4</sup> Vgl. Albrecht (2008).

<sup>5</sup> Vgl. Graeser *et al.* (2009).

### **Signifikanter Überlebensvorteil durch eine präoperative Radiochemotherapie beim Brustkrebs von zwei bis fünf Zentimeter Durchmesser**

Die Sequenz von Radiochemotherapie und Operation wurde beim lokal fortgeschrittenen sowie nicht primär brusterhaltend operablen Mammakarzinom bei 644 Patientinnen von Prof. Stephan Roth (Klinik für Strahlentherapie des UKD) verglichen: 319 waren präoperativ bestrahlt und 329 postoperativ. Während im Gesamtkollektiv der Unterschied im Zehnjahresüberleben nicht signifikant war, zeigt sich bei Karzinomen mit einem Durchmesser von 2 bis 5 Zentimetern (= cT2) ein hochsignifikanter ( $p = 0,0434$ ) Unterschied von 13,4 Prozent zugunsten einer präoperativen Radiochemotherapie.<sup>6</sup> Diese Ergebnisse sind Ausgangspunkt einer von der Strahlenklinik (Univ.-Prof. Wilfried Budach) und der Frauenklinik des UKD (Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Janni) geleiteten deutschen Studie, deren Förderung bei der Deutschen Krebshilfe vorgesehen ist.

### **Linearbeschleuniger für eine intraoperative Elektronenbestrahlung beim Mammakarzinom**

In der Frauenklinik des UKD steht dank großzügiger Spenden ein Linearbeschleuniger für eine intraoperative Elektronenbestrahlung beim Mammakarzinom ab Anfang 2011 klinisch zur Verfügung (Abb. 4).<sup>7</sup> Die partielle Brustbestrahlung, *Partial breast irradiation* (PBI), ersetzt nicht die Gesamtbrustbestrahlung für die brusterhaltende Therapie, wie Prof. Wilfried Budach (Direktor der Klinik für Strahlentherapie des UKD) ausführte. Sie kann aber für gut definierte Subgruppen von Patienten mit einem niedrigen Risiko eines Lokalrezidivs als eine neue Brusttherapiestrategie angesehen werden.<sup>8</sup> Denn die PBI hat zu ermutigenden vorläufigen Ergebnissen hinsichtlich der lokalen Kontrolle und der kosmetischen Ergebnisse geführt. Diese Ergebnisse jedoch noch als vorläufig angesehen werden, da eine Langzeitvorlaufkontrolle nicht vorliegt und die Rate der Rezidive im Tumorbett beziehungsweise innerhalb der behandelten Brust deshalb nicht überschaubar ist.<sup>9</sup>

### **Innovationen in der Therapie des primären und des metastasierten Mammakarzinoms**

Zur kurativen Therapie des *primären* Mammakarzinoms sind derzeit die zytostatische Therapie, die endokrine Therapie und die zielgerichtete Antikörpertherapie notwendige Instrumente. Über die Innovationen der adjuvanten Systemtherapie, vor allem zum Einsatz der Anthrazykline, Taxane und des Trastuzumab referierte Univ.-Prof. Wolfgang Janni (Direktor der Universitätsfrauenklinik).

Die Rolle der Anthrazykline steht gegenwärtig wegen der mit ihnen verbundenen Kardiotoxizität auf dem Prüfstand.

Denn bei HER2-positiven Patientinnen stellt die zielgerichtete Behandlung mit dem Antikörper Trastuzumab die wohl kostenintensivste, aber für bestimmte Patientinnen

<sup>6</sup> Vgl. Roth *et al.* (2010).

<sup>7</sup> Vgl. Budach und Roth (2009).

<sup>8</sup> Vgl. Smith *et al.* (2009).

<sup>9</sup> Vgl. Ruch *et al.* (2009).



Abb. 4: Linearbeschleuniger für die intraoperative Strahlentherapie in der Universitätsfrauenklinik

auch effektivste Innovation in der Therapie des Mammakarzinoms dar. Da jedoch die Kombination von Trastuzumab mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie das Risiko einer Kardiotoxizität etwas erhöht, wurde die Wirksamkeit von Trastuzumab in Kombination mit einer anthrazyklinfreien Chemotherapie verglichen.<sup>10</sup> Dabei zeigten sich im anthrazyklinfreien Arm weniger Grad-3- und Grad-4-Toxizitäten. Daher stellt die Kombination von Docetaxel mit Carboplatin und Trastuzumab eine neue Option in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bei HER2-positiven Patientinnen dar.

Bei HER2-negativen Patientinnen startete Prof. Janni die SUCCESS-Studie gemeinsam mit den Universitätsfrauenkliniken Hamburg, Erlangen-Nürnberg, München und anderen Krankenhäusern. Die SUCCESS-Studie vergleicht einen Anthrazyklin-freien mit einem Anthrazyklin-haltigen Arm. Bisher nahmen über 1.000 Patientinnen an der Studie teil.<sup>11</sup>

Bei dem metastasierten Mammakarzinom wird neben einer langen Zeit, in der die Erkrankung nicht wieder auftritt, vor allem eine gute Lebensqualität ohne eine belastende Therapie angestrebt. Die Therapiemodalität der Wahl für alle rezeptorpositiven Patientinnen, die nicht wegen einer rasch fortschreitenden Erkrankung mit massiver

<sup>10</sup> Vgl. Costa *et al.* (2010) sowie Russell *et al.* (2010).

<sup>11</sup> Vgl. Rack *et al.* (2010).

Symptomatik einer Chemotherapie bedürfen, ist die endokrine Therapie. Aromatasehemmer können bei HER2-positiver Erkrankung mit Trastuzumab kombiniert werden. Im nächsten Therapieschritt kann bei der Tamoxifen-naiven Patientin Tamoxifen zur Anwendung kommen.

### **Neue extra- und intrazelluläre Signalmodulatoren mit therapeutischer Relevanz in der gynäkologischen Onkologie**

Bei der Behandlung maligner Erkrankungen in der Gynäkologie gewinnen Behandlungsformen an Bedeutung, deren Wirksamkeit auf der spezifischen Aktivierung oder Inhibition von Zielmolekülen maligner Zellen beruht. Die Signalwege des programmierten Zelltodes (Apoptose), der Gefäßneubildung maligner Tumoren (Neo-Angiogenese), der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren, des Zellzyklus sowie weitere Signalwege haben zu vielversprechenden Therapieansätzen im Rahmen der molekularen Medizin geführt.

## **Lymphome und Leukämien**

### **Pathohistologische Klassifikation**

Maligne Lymphome sind eine Krebsform, bei der die Immunzellen bösartig entarten. Sie machen 6,3 Prozent aller neoplastischen Erkrankungen aus. Die pathohistologische Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome ist ein fortschreitender Prozess. Es entstehen immer wieder neue Konzepte, neue Entitäten und neue molekulare Stoffwechselwege, die in die Klassifikation implementiert werden müssen. Über drei Jahrzehnte stand sich, insbesondere von angloamerikanischer und deutscher Seite, eine völlig kontroverse Diagnostik dieser malignen Lymphome gegenüber. Die Folge war, dass eine einheitliche Lymphomkrankheit fälschlich in unterschiedliche Lymphomformen unterteilt und völlig unterschiedliche Lymphomformen zu einer Lymphomkrankheit zusammengefasst wurden. Dies behinderte die auf sie ausgerichtete Therapie. Den entscheidenden Durchbruch stellten die europäisch-amerikanische Klassifikation von 1994<sup>12</sup> und die daraus resultierende WHO-Klassifikation von 2001 dar<sup>13</sup>.

### **Molekulare Überwachung der Therapie bei niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen in Düsseldorf**

Die Studiengruppen im deutschen Kompetenznetz „Maligne Lymphome“ führen eine Vielzahl von Therapieoptimierungsstudien durch, um die Heilungschancen der Patienten zu vergrößern oder ihre Lebensqualität zu verbessern.

Nachdem in der Therapie niedrig maligner Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) in den letzten Jahrzehnten mit den verschiedensten Chemotherapiestrategien keine entscheidenden Fortschritte erreicht wurden, konnte in der deutschen Studie zur Therapie niedrig maligner NHL (Leiter: Univ.-Prof. Mathias Rummel, Giessen) erstmals durch den Einsatz des CD20-Antikörpers Rituximab eine Verbesserung der Prognose dieser Er-

---

<sup>12</sup> Vgl. Armitage *et al.* (1998).

<sup>13</sup> Vgl. Jaffe *et al.* (2009).

krankungen erzielt werden (Abb. 5).<sup>14</sup> Da Bendamustin anstelle des bisherigen Standards Cyclophosphamid, Oncovin und Prednison verwendet wird, lassen sich zudem die Nebenwirkungen vermindern.<sup>15</sup>

Die Medizinische Klinik des UKD, Hämatologie, Onkologie und Immunologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Rainer Haas) ist für das molekulare Monitoring in dieser Studie zuständig (Labor: Univ.-Prof. Haas und Dr. Zohren).<sup>16</sup> Follikuläre und Mantelzell-Lymphome sind in bis zu 90 Prozent der Fälle durch spezifische reziproke chromosomale Translokationen gekennzeichnet. Der molekulargenetische Nachweis dieser spezifischen Translokationen unterstützt nicht nur die Primärdiagnose, sondern stellt auch ein sensitives Verfahren zur Verlaufsbeobachtung der Krankheitsaktivität dar, welche den herkömmlichen Untersuchungstechniken fehlt.

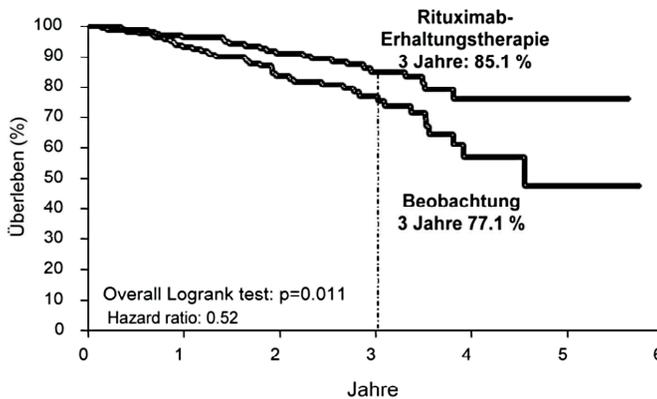


Abb. 5: Die Wirksamkeit von Rituximab bei niedrig malignen NHL zeigte sich in der EORTC-20981-Intergrup-Phase-III-Studie; vgl. van Oers *et al.* (2006).

### Verbesserte interdisziplinäre Strategie bei aggressiven NHL

Die Entität der aggressiven, hochmalignen NHL muss prinzipiell als eine Systemerkrankung aufgefasst werden. Die Chemotherapie, insbesondere das CHOP-Regime in Kombination mit dem CD20-Antikörper Rituximab, ist das wichtigste Element in den aktuellen Behandlungskonzepten. Vor dem Hintergrund guter alleiniger systemischer Behandlungsergebnisse muss sich die Rolle der Strahlentherapie einer Neubewertung unterziehen. Während in der heutigen „Rituximab-Ära“ Patienten mit günstiger Prognose ohne Bulk-Befall und kompletter Remission nach systemischer Therapie möglicherweise keine Radiotherapie benötigen, scheint diese jedoch in definierten Situationen einen zusätzlichen und unverzichtbaren Vorteil zu bringen.<sup>17</sup> Dazu zählen grundsätzlich die adjuvante Bestrahlung der initialen Bulk-Region bei jungen Patienten mit ungünstiger

<sup>14</sup> Vgl. Rummel *et al.* (2008).

<sup>15</sup> Vgl. Cheson und Rummel (2009).

<sup>16</sup> Vgl. Zohren (2009).

<sup>17</sup> Vgl. Rube *et al.* (2001) sowie Pfreundschuh *et al.* (2008b).

Prognose und der Bulk-Region bei älteren Patienten mit lediglich partieller Remission nach Chemotherapie sowie die Strahlentherapie von Extranodalbefällen.<sup>18</sup> Dies prüft die aktuelle UNFOLDER-Studie der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (Prof. Dr. Christian Rübe und Prof. Michael Pfreundschuh, Hamburg).<sup>19</sup> Gleichzeitig ermöglicht die verbesserte Technik, immer kleinere Areale gezielt zu bestrahlen und die Toxizität der Strahlung zu vermindern.

Bei diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen stellt die Kombination dreier Ansätze, Verkürzung des Behandlungsabstandes des CHOP von drei auf zwei Wochen (CHOP-14), Stammzellsupport und Zugabe von Rituximab, den größten Meilenstein in der Behandlung der aggressiven Lymphome dar, wie Prof. Lorenz Trümper (Göttingen) ausführte. Die Strategie der entsprechenden RICOVER-60-Studie, die den bedeutenden Therapiefortschritt nachweist, wird in der Medizinischen Klinik des UKD verfolgt.<sup>20</sup>

### **Zehn Jahre Düsseldorfer Studien zur Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation beim Multiplen Myelom**

Die Therapie des Multiplen Myeloms (MM) hat sich im letzten Jahrzehnt deutlich gewandelt. Die Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Blutstammzelltransplantation (ABSCT) und die Therapie mit Thalidomid haben zu einer Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten geführt. Wegen des teratogenen Potenzials von Thalidomid, das unter dem Namen „Contergan“ bekannt wurde, wurde dieses Medikament in den sechziger Jahren weltweit vom Markt genommen. Im Jahre 1999 ließ sich jedoch bei etwa 30 Prozent einer Gruppe von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM durch das Thalidomid eine anhaltende Remission erzielen. Die „neuen Substanzen“ Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib haben in den letzten zehn Jahren zu einer bedeutenden Verbesserung der Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom geführt. Neben diesen klinischen Erfolgen hat die Entwicklung dieser Substanzen das Multiple Myelom zu einer Modellerkrankung werden lassen, in der einerseits zytotoxische Effekte durch neue Wirkmechanismen erforscht wurden, andererseits ebenso die essenziellen Interaktionen der Tumorzellen mit ihrem umliegenden Mikromilieu beleuchtet wurden.<sup>21</sup> Dies zeigte sich in nunmehr drei Generationen Düsseldorfer Studien zur Primärtherapie des MM mit Hochdosistherapie. Die erste HDT-Studie der Westdeutschen Myelomstudien-gruppe unter Düsseldorfer Vorsitz wurde im Jahr 1997 begonnen.<sup>22</sup> Im Jahre 2001 folgte eine monozentrische Studie mit der Bortezomib/Dexamethason/Bendamustin-Eskalationstherapie. Die Ansprechrate betrug 86 Prozent (Abb. 6).<sup>23</sup> In dem Versuch, die Wirksamkeit zu steigern und die Toxizität zu vermindern, kristallisierten sich aus dieser Substanzgruppe des Thalidomid das Lenalidomid als Wirkstoff für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM heraus.<sup>24</sup> Die Wirksamkeit dieses Präparats wird in der seit 2009 laufenden multizentrischen, nationalen Lenal-Main-Studie, die von Düs-

---

<sup>18</sup> Vgl. Roth *et al.* (1984).

<sup>19</sup> Vgl. Fleckenstein *et al.* (2009).

<sup>20</sup> Vgl. Pfreundschuh *et al.* (2008a) sowie Trümper *et al.* (2008).

<sup>21</sup> Vgl. Kobbe *et al.* (1999).

<sup>22</sup> Vgl. Heyll *et al.* (1997).

<sup>23</sup> Vgl. Fenk *et al.* (2007)

<sup>24</sup> Vgl. Dimopoulos *et al.* (2007).

seldorf aus geleitet wird, geprüft. Eine Stammzellmobilisierung mit Pegfilgastim verringerte dabei die Nebenwirkungen der Transplantation.<sup>25</sup> Eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid hingegen resultierte in einem verlängerten ereignisfreien und Gesamtüberleben.

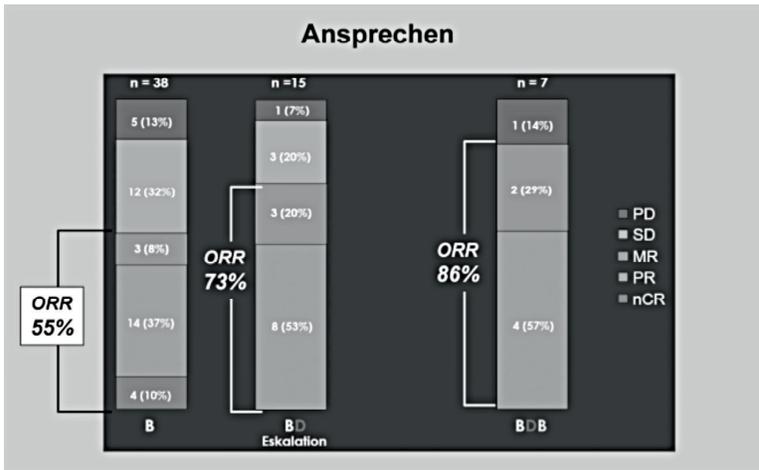


Abb. 6: Bei Patienten mit einem rezidierten Multiplen Myelom konnte in der Düsseldorfer Myelomstudie die Ansprechrate durch eine Eskalationstherapie von nur Bortezomib (B) oder Bortezomib und Dexamethason (BD) auf die Dreierkombination Bortezomib, Dexamethason und Bendamustin (BDB) bis 86 Prozent gesteigert werden; vgl. Fenk *et al.* (2007).

### Molekular zielgerichtete Therapie der chronisch myeloischen Leukämie

Die chronisch myeloische Leukämie (CML) ist eine maligne Blutstammzellerkrankung, deren charakteristisches Merkmal eine reziproke Translokation der Chromosomen 9 und 22 ist, die zur Entstehung des Philadelphia-Chromosoms (Ph) führt. Durch diese Translokation kommt es zur Bildung des bcrabl-Onkogens, welches, aufgrund einer gesteigerten Tyrosinkinaseaktivität, die pathophysiologisch entscheidende Rolle bei der leukämischen Transformation der Blutstammzelle spielt. Die allogene Blutstammzell-Transplantation nach myeloablativer Konditionierung gilt bei der Behandlung von Patienten mit CML als kurativ. Eine neue Ära in der Therapie von Patienten mit CML begann 1998 mit der Einführung einer neuen molekularen Therapieform, der Hemmung des bcr-abl-Proteins durch den Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib. Die Düsseldorfer Arbeitsgruppe um Priv.-Doz. Frank Neumann und Univ.-Prof. Rainer Haas (Medizinische Klinik, Hämatologie des UKD) konnte zeigen, dass bei einer quantitativen Bestimmung der bcr-abl-mRNA und einer davon abhängigen Dosierung von Imatinib oder der Umstellung auf eine andere Therapie eine *major molecular remission* bei 20 von 31 Patienten mit einer *De-novo*-CML erzielt wird.<sup>26</sup>

<sup>25</sup> Vgl. Fenk *et al.* (2006).

<sup>26</sup> Vgl. Neumann *et al.* (2008).

## Myelodysplastisches Syndrom:

### International größtes Register und deutsche Studienzentrale am UKD

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind erworbene Knochenmarkserkrankungen vornehmlich des höheren Lebensalters, die durch Zytopenie, Fortschreiten zur Leukämie (AML) und chromosomale Defekte gekennzeichnet sind. Sie gehören mit einer Inzidenz von fünf von 100.000 pro Jahr zu den häufigsten hämatologischen Neoplasien.

Die chromosomalen Defekte der MDS beziehen sich auf die fehlerhafte Ablesung von Genen. Epigenetische Veränderungen sind dabei nicht durch irreversible Schäden wie Mutationen oder Deletionen bedingt, sondern stellen zwar vererbare, aber potentiell reversible Modifikationen der DNA beziehungsweise des Kernchromatins dar. Sie regulieren die Ablesung von Genen.

Prof. Ulrich Germing (Medizinische Klinik, Hämatologie) leitet das 1982 gegründete, international größte Register von MDS-Patienten, in dem mehr als 3.400 MDS-Patienten erfasst sind.<sup>27</sup> Das MDS-Register konnte bei der Entwicklung des Düsseldorf-Scores, des IPSS (International Prognostic Scoring System), des WPSS (WHO-adapted Prognostic Scoring System) und der WHO-Klassifikation maßgeblich mitwirken (Abb. 7). Eine enge Zusammenarbeit mit anderen MDS-Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz erfolgt unter Zuhilfenahme eines einheitlichen Datensatzes und erlaubt Projekte insbesondere zur Validierung von neuen Prognoseparametern. In den nächsten Jahren werden laborexperimentelle Projekte zur Vorhersage des Ansprechens auf verschiedene Therapien im Vordergrund stehen.

Das Düsseldorfer MDS-Register ist auch Ausgangspunkt für zahlreiche klinische Arzneimittelpfahrungen und klinische Therapieoptimierungsstudien.<sup>28</sup> Prof. Norbert Gattermann (Medizinische Klinik, Hämatologie) untersucht, ob eine pathologische Blockierung der Gentranskription rückgängig zu machen ist. Diese Re-Expressions-Strategie soll durch eine verbesserte Genexpression erreichen, dass hämatopoetische Zellen, die in ihrer Differenzierung behindert sind, wieder besser ausreifen. Er setzt zur epigenetischen Behandlung zum Beispiel Inhibitoren der Histon-Deacetylasen (Valproinsäure und Decitabin) und/oder Inhibitoren der DNA-Methyltransferasen (5-Azacytidin) ein.<sup>29</sup>

Die großen Erfolge auf diesem Gebiet haben dazu geführt, dass die Medizinische Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie seit 1999 den international anerkannten Titel „MDS-Center of Excellence“ führt.

## Bronchialkarzinom

### Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom:

#### Neuigkeiten bei der anti-neoplastischen 1<sup>st</sup>-line-Therapie

Die medikamentöse Therapie des NSCLC hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Gleichzeitig wird deutlich, dass es für das heute mögliche Behandlungsangebot erkennbare Grenzen seiner Wirksamkeit gibt. Beschrieben werden kann dieses „Behandlungsplateau“ mit einer Ansprechrate um 30 Prozent, einer medianen Überlebenszeit

<sup>27</sup> Vgl. Germing *et al.* (2009).

<sup>28</sup> Vgl. Gattermann *et al.* (2007).

<sup>29</sup> Vgl. Kuendgen *et al.* (2006) sowie Kuendgen *et al.* (2007).

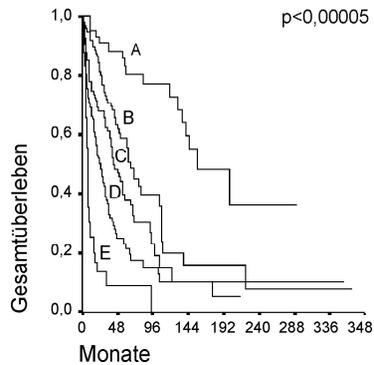


Abb. 7: Überleben von 676 Patienten mit MDS entsprechend den WPSS-Risikogruppen\*. A: very low risk, B: low risk, C: intermediate risk, D: high risk, E: very high risk; vgl. Germing *et al.* (2008).

von circa zehn Monaten und einer Ein-Jahres-Überlebensrate von circa 35 Prozent. Eine Verbesserung dieser Situation ist dringend erforderlich. Die Kombination mit neueren zielgerichteten biologischen Substanzen, beispielsweise Antikörpern beziehungsweise Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, wird derzeit untersucht und zeichnet sich ab durch Alimta, einem innovativen Anti-Folat, durch den monoklonalen Antikörper Avastin, welches als anti-VEGF anti-angiogenetisch wirksam ist, sowie Erbitux, einem an der extrazellulären Domäne angreifenden EGFR-Inhibitor. Die Medizinische Klinik (Hämatologie, Onkologie und Immunologie) hat die Bronchialkarzinom-Ambulanz zu einem Schwerpunkt in einer Tagesklinik, der Interdisziplinären Ambulanten Chemotherapie (IAC-Ambulanz) ausgebaut.

### Strahlentherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Die Strahlentherapie repräsentiert neben der Chirurgie einen Bestandteil multimodaler Behandlungsregimes, wo ihr als lokoregionale Maßnahme eine hohe Bedeutung zukommt. Die Effektivität zur lokalen Kuration wird gesteigert durch die Eskalation der biologisch effektiven Dosis sowie durch Kombination mit Zweit- und Drittgenerationszytostatika.

Im Stadium I und II demonstrieren erste klinische Studien bei dem peripheren nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom überraschend hohe lokale Kontrollraten von 80 bis 90 Prozent bei einer einzigen Bestrahlungsfraction oder einer hypofraktionierten Radiotherapie (RT) mit drei bis fünf Sitzungen.<sup>30</sup>

Dass der Strahlentherapie neben den klassischen Indikationsgebieten (definitive, prä-/postoperative RT) auch eine prophylaktische Rolle (zum Beispiel Hirnbestrahlung) zukommt, ist mittlerweile in Studien gesichert. Beim NSCLC ohne Fernmetastasen vermindert eine prophylaktische Hirnbestrahlung das Auftreten von Hirnmetastasen.<sup>31</sup>

<sup>30</sup> Vgl. Xiao *et al.* (2009).

<sup>31</sup> Vgl. Blanchard und Le Pechoux (2010).

Dies ist beim SCLC im Frühstadium sowie bei *extensive disease* und Ansprechen auf eine Chemotherapie bereits länger bekannt.<sup>32</sup>

In der palliativen Situation stellt die RT ein effektives Instrument zur Linderung sowohl thorakaler Komplikationen als auch systemischer Krankheitsmanifestationen dar.

## Gastroenterologische und chirurgische Onkologie

### Das Ösophaguskarzinom: Aktueller Stellenwert der Chirurgie

Das Ösophaguskarzinom ist mit einer Inzidenz von nur 1,7 Prozent bei Männern und 0,5 Prozent bei Frauen selten. Die histologischen Subtypen Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom unterscheiden sich nicht signifikant in der Prognose. Bei der Stadieneinteilung kann eine Positronenemissionstomographie (PET) klinisch vorher nicht bekannte Metastasen nachweisen, früh ein Ansprechen auf eine Chemotherapie aufzeigen und somit zu einer Änderung der Therapiestrategie führen. Nach Ausschluss hämatogener Fernmetastasen besteht das traditionelle Management des Ösophaguskarzinoms aus einer onkologisch-radikalen Ösophagektomie mit lokoregionärer Lymphadenektomie. Darüber hinaus werden, seit nunmehr zwei Jahrzehnten, verschiedene multimodale Behandlungsmöglichkeiten im Sinne einer neoadjuvanten (Radio-)Chemotherapie, gefolgt von einer Operation, entwickelt. Bei Patienten, die auf eine Radio-Chemotherapie reagieren, erreicht die onkologische Langzeitüberlebensrate nahezu 70 Prozent (Abb. 8).<sup>33</sup> Die Behandlungsergebnisse beim Ösophaguskarzinom an der Düsseldorfer Chirurgischen Universitätsklinik wurden von Univ.-Prof. Wolfram Trudo Knoefel vorgestellt.

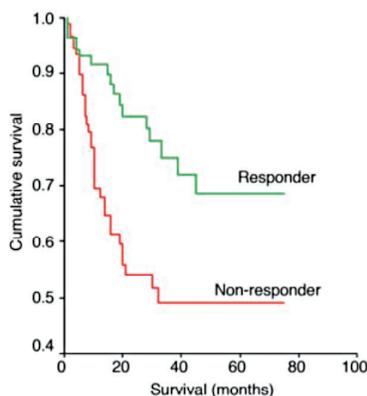


Abb. 8: Multimodale Therapie beim Barrett-Adenokarzinom des Ösophagus mit einer neoadjuvanten Chemotherapie und anschließender Operation. Vergleich der Responder mit den Nicht-Responder ( $p < 0,001$ ); vgl. Schauer und Knoefel (2010).

<sup>32</sup> Vgl. Le Pechoux *et al.* (2009).

<sup>33</sup> Vgl. Schauer und Knoefel (2010), Gebski *et al.* (2007), Stahl *et al.* (2009), Hulscher und van Lanschott (2005) sowie Stahl *et al.* (2010).

Das chirurgische Resektionsverfahren der Wahl beim Ösophaguskarzinom ist die transthorakale Ösophagektomie mit Rekonstruktion durch einen Schlauchmagenhochzug. Das erkrankungsfreie Überleben ist besser als nach einer transhiatalen Ösophagektomie.

### **Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms**

An den meisten Kliniken ist die Operationsfrequenz beim Pankreaskarzinom sehr niedrig. Aus diesem Grunde wird empfohlen *High-volume*-Pankreaszentren zu gründen, wie eines am UKD in Zusammenarbeit mit der Klinik für Gastroenterologie und der Klinik für Allgemein-, Abdominal- und Kinderchirurgie existiert, um auf diese Weise eine Qualitätsverbesserung zu erreichen.<sup>34</sup>

Die S3-Leitlinie zur Therapie des Pankreaskarzinoms besagt, dass nach einer R0-Resektion im Stadium I bis III die Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin derzeitiger Standard ist. Beim initial irresektablen Karzinom kann nach der derzeitigen Datenlage davon ausgegangen werden, dass circa 20 Prozent der Patienten durch eine Radiochemotherapie ein R0-resektables Stadium erreichen und damit kurativ zu behandeln sind.<sup>35</sup> Bei der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms stehen die Lebensqualität beziehungsweise der klinische Nutzen im Vordergrund. Symptom- und Schmerzlinderung, Vermeidung und Bekämpfung der Tumorkachexie oder sogar Verbesserung des Performance-Status sind, neben einer Überlebensverlängerung, klare Zielgrößen. In der irresektablen Situation ist eine Chemotherapie mit Gemcitabin etabliert. Innovative Therapieansätze sind die *Targeted Therapy*, das heißt die Kombination von beispielsweise Gemcitabin mit Erlotinib.

### **Multikinasehemmer führen beim Leberkrebs zu Überlebensverlängerung**

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein weitgehend chemoresistentes Karzinom. Trotz chirurgischer oder lokoregionaler Therapien ist die Prognose wegen hoher Rezidivraten oder Tumorprogression schlecht. Das Leberzentrum Düsseldorf der Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger) hat eine Spezialambulanz eingerichtet, die Patienten mit Leberkarzinomen betreut und 2011 nach Fertigstellung in das Leberzentrum Düsseldorf einziehen wird (Abb. 9). Die systemische Therapie beim hepatozellulären Karzinom hat durch die Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitoren und Antikörper eine neue Dimension erhalten. Erstmals steht mit dem Sorafenib ein wirksames antineoplastisches Mittel zur Therapie des hepatozellulären Karzinoms zur Verfügung. Die internationale Sorafenibstudie wurde in Deutschland von Düsseldorf aus geleitet. Allerdings sind auch die neuen Therapien nicht nebenwirkungsfrei und teilweise mit hohen Kosten verbunden.

### **Gastrointestinale Stromatumore (GIST): Adjuvante Therapie – neue Aspekte**

Die häufigsten mesenchymalen Tumore des Gastrointestinaltraktes sind die gastrointestinalen Stromatumore (GIST). Nahezu alle gastrointestinalen Stromatumore expri-

<sup>34</sup> Vgl. Birkmeyer *et al.* (2007).

<sup>35</sup> Vgl. Fietkau und Knoefel (2010), Seufferlein und Adler (2009) sowie Grabenbauer (2009).



Abb. 9: Neubau des Düsseldorf Leberzentrums (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger)

mieren auf ihrer Zelloberfläche die Rezeptortyrosinkinase KIT (CD117). So genannte *Gain-of-function*-Mutationen dieser Tyrosinkinase (seltener des PDGF-Rezeptors alpha) sind für die Tumorentwicklung und das Wachstum dieser Tumorentität verantwortlich. Als einzige, kausal ansetzende und wirksame medikamentöse Therapie gastrointestinaler Stromatumoren stehen Tyrosinkinase-Rezeptorhemmstoffe zur Verfügung.<sup>36</sup>

Während deren Nutzen für fortgeschrittene, inoperable oder metastasierte GIST in- drucksvoll belegt wurde, waren die Vorteile einer adjuvanten Therapie bisher völlig unklar. Vielversprechende Ergebnisse einer ersten adjuvanten Phase-III-Therapie-Stu- die zeigen zumindest ein verlängertes rezidivfreies Überleben.

### Aspekte der Darmkrebsvorsorge und humangenetische Beratung bei familiärem Darmkrebs

Etwa 15–20 Prozent aller kolorektalen Karzinome treten familiär auf. Knapp 5 Pro- zent aller Erkrankungen gehen auf hochpenetrante Gene zurück. Für eine angemessene Vorsorge der Patienten und gegebenenfalls deren Angehörige ist es wichtig, Familien mit einem erhöhten Risiko (HNPCC oder Lynch Syndrom) zu identifizieren. In der humangenetischen Beratung wird das relative Risiko in Abhängigkeit von der Familienanamnese, Diagnosealter oder Adenombefunden nach den Amsterdam bzw. Bethesda Kriterien ermittelt. Wenn bei einem Patienten diese Kriterien erfüllt sind, wird das Tumorgewebe in der Pathologie (Direktor Univ.-Prof. Dr. E. Gabbert) auf bestimmte Veränderungen untersucht. Wenn diese Auffälligkeiten nachgewiesen werden können, folgt die molekulargenetische Untersuchung im Institut für Humangenetik und Anthropologie (Direktorin Univ.- Prof. Brigitte Royer-Pokora), um die verursachenden Genveränderungen aufzudecken. Im Rahmen des von der Deutschen Krebshilfe finan-

<sup>36</sup> Vgl. Schmitt (2009).

zierten Verbundprojektes zur Evaluation und Weiterentwicklung der Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung bei Patienten mit HNPCC/Lynch Syndrom, an dem auch das UKD beteiligt ist, wird bei Mutationsträgern und Risikopersonen eine jährliche komplette Koloskopie und für andere Tumoren, die zum Spektrum des HNPCC Syndroms gehören, werden weitere Früherkennungsuntersuchungen empfohlen. Sofern die zu Grunde liegende Genveränderung in einer Familie nachgewiesen wurde, lassen sich die Angehörigen dieser Patienten identifizieren, welche die Veranlagung ebenfalls tragen, jedoch auch jene, die die Veranlagung nicht geerbt haben, somit entlastet werden und aus der intensivierten Vorsorge entlassen werden können.

### **Präoperative Stadieneinteilung beim Rektumkarzinom: neue Möglichkeiten?**

Eine präoperative Stadieneinteilung entscheidet, welche Therapie beim Rektumkarzinom gewählt wird. Sie kann in frühen Stadien aus einer alleinigen chirurgischen Resektion bestehen oder einer präoperativen, neoadjuvanten Radio(chemo)therapie, gefolgt von einer Operation. Ein *Overstaging* kann zu einer unnötigen neoadjuvanten Radio(chemo)therapie führen, ein *Understaging* wiederum eine postoperative Radiochemotherapie erforderlich machen, die weniger verträglich als die präoperative ist. Ein präoperatives MRT, das eine Beurteilung der mesorektalen Faszie erlaubt, ermöglicht eine bessere Therapieplanung und verbessert somit die Prognose.

### **K-Ras-Mutationsstatus und EGFR-Antikörpertherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom**

Bei der Therapie des kolorektalen Karzinoms gewann neben der Resektion und der neoadjuvanten Chemotherapie in den vergangenen Jahren das Konzept der sogenannten *Targeted Therapy*, insbesondere bei metastasierten Tumoren, Eingang. Monoklonale Antikörper sind gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) gerichtet (Abb. 10). Nur Patienten mit Wildtyp-K-Ras-Gen sprechen auf diese Therapie an. Dies bedeutet, dass vor Therapiebeginn ein K-Ras-Mutationstest des Tumorgewebes erforderlich ist. Der molekularpathologische Nachweis dauert in der Regel fünf Tage und erfolgt in spezialisierten Referenzzentren, wie in dem Institut für Pathologie des UKD (Direktor: Univ.-Prof. Helmut E. Gabbert).

### **Kolorektale Leberfiliae – Internistische Aspekte**

Etwa 30 Prozent der Patienten mit Kolorektaler Leberfiliae (KRK) entwickeln im Verlauf der Erkrankung Lebermetastasen. Nur bei circa 15 Prozent dieser Patienten sind die Lebermetastasen primär R0-resektabel. Das Ziel ist es, primär irresektable Metastasen durch ein *Downsizing* einer anschließenden R0-Resektabilität und somit einer möglichen Heilung zuzuführen. Diese Therapie, welche die Umwandlung von einer zunächst palliativen in eine potenziell kurative klinische Situation bewirkt, wird Konversionschemotherapie genannt und stellt eine der entscheidenden Verbesserungen in der Behandlung von Patienten mit KRK dar. Sie besteht aus einer Kombination von mehreren Zytostatika mit oder ohne monoklonalen Antikörper.

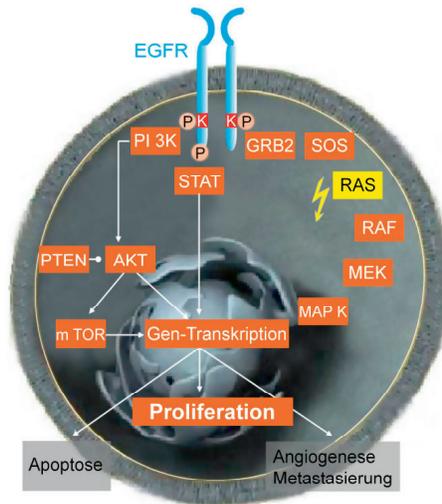


Abb. 10: Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor-Signalwege

## Uroonkologie: Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Blasenkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft

### Funktionserhaltende operative Therapie des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms

Fortschritte konnten auch auf histopathologischem, molekulargenetischem, operativem und radiochemotherapeutischem Gebiet für das Blasenkarzinoms erzielt werden.

Intensive Forschungsbemühungen der letzten Jahre führten zur neuen WHO-Klassifikation (2004), in der diese Form von Tumoren entsprechend ihrem Malignitätsgrad in *Low grade* und *High grade* differenziert werden. Neben der TNM-Klassifikation und dem *Grading* der Tumoren haben auch Genexpressions-Signaturen eine prognostische Relevanz.

Eine sofortige, radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie ist die Standardbehandlung beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ( $\geq pT2$ ). Univ.-Prof. Peter Albers ist Mitglied der interdisziplinären Arbeitsgruppe Blasenkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft. Er berichtete über 108 Patienten mit einem pT3-Harnblasenkarzinom, von denen immerhin 40 eine operativ aufwendige Harnableitung, meist mit einer Ersatzblase, erhielten. Bei 60 Prozent dieser Patienten konnte ein Überleben langfristig mit funktionierender Ersatzblase trotz fortgeschrittenem Stadium erzielt werden. Die Selektion der Patienten für eine kontinente Harnableitung bleibt aber schwierig und orientiert sich gegenwärtig am ehesten am Alter und Allgemeinzustand.

Aktuelle Daten zur perioperativen Chemotherapie und präoperativen Radio(chemo)therapie lassen einen positiven Einfluss, insbesondere für Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung, vermuten. Vor diesem Hintergrund konzipierten die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) und die Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie

(ARO) eine zweiarmige, randomisierte Studie für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom der Harnblase (cT3b/T4a, cN0/N+(Becken)), die eine sofortige Zystektomie mit einer modernen präoperativen Radiochemotherapie vor geplanter Zystektomie vergleichen soll.<sup>37</sup> Allerdings liegt auch hier für lokal fortgeschrittene Tumore (T3/T4) die Rate an kompletter Remission mit TUR und RCT bei nur 63 Prozent. Eine dauerhafte lokale Kontrolle dieser Patientensubgruppe mit initial kompletter Remission wird nur in 50 Prozent erreicht. Daher ist eine Optimierung der Therapiestrategien gerade für dieses Patientenkollektiv zu fordern.<sup>38</sup>

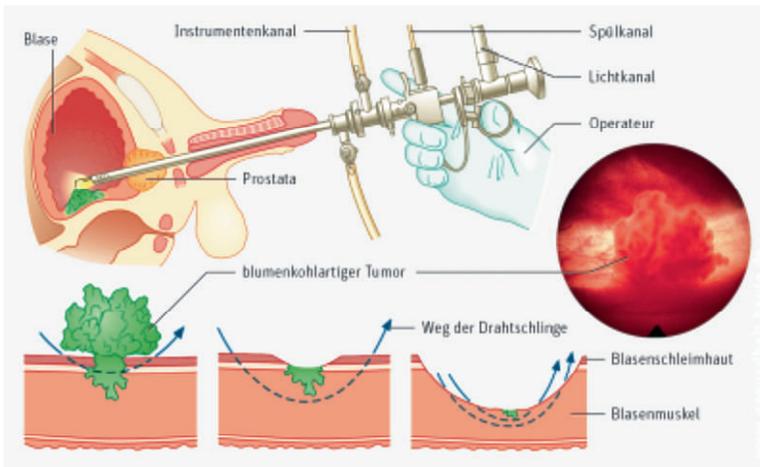


Abb. 11: Durch die transurethrale Resektion der Blase (TUR-B) entfernt der Urologe ein Harnblasenkarzinom. Dazu verwendet er eine Hochfrequenz führende Drahtschlinge, mit der er den Tumor entfernt. Der Tumor wird Schicht um Schicht abgetragen; vgl. <http://www.gesundheit-heute.de> (23.12.2010).

### Nicht-seminomatöser Hodentumor im klinischen Stadium I *high risk*: Operation, ein Zyklus PEB oder Überwachung?

Bei einer Rezidivrate von etwa 50 Prozent gibt es drei mögliche adjuvante Therapieoptionen bei Patienten im klinischen Stadium I *high risk* des nicht-seminomatösen Keimzelltumors. Entsprechend der europäischen Konsensusrichtlinien wird diesen durch eine risiko-adaptierte Strategie identifizierten Patienten eine adjuvante Chemotherapie mit zwei Zyklen PEB empfohlen. In den USA bietet man diesen Patienten präferentiell weiterhin die retroperitoneale Lymphadenektomie an, in Kanada wurden diese Patienten überwacht und erst im Rezidivfall chemotherapiert. Alle Optionen haben ein etwa gleich hohes Krebs-spezifisches Überleben von 99 Prozent.

Die Deutsche Hodenkrebs-Studiengruppe unter Leitung von Prof. Peter Albers verglich die Therapie mit einer retroperitonealen Lymphadenektomie mit einem Chemo-

<sup>37</sup> Vgl. Weiss *et al.* (2009) sowie Rödel *et al.* (2006).

<sup>38</sup> Vgl. Suttman *et al.* (2007).

therapie-Zyklus PEB.<sup>39</sup> Die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden, lag nach 4,5 Jahren nach Operation achtmal höher als nach einer Chemotherapie. Zwei Zyklen PEB waren überraschenderweise nicht wirksamer als nur ein Zyklus PEB. Dies wird in einer weiteren Studie bei *High-risk*-Patienten nochmals überprüft.

### Therapie des Seminoms im Stadium I

Das krankheitsspezifische Überleben von Patienten mit testikulären Seminomen im Stadium I erreicht heute fast 100 Prozent. Im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen weisen Patienten nach Heilung eines testikulären Seminoms eine geringere Lebenserwartung auf. Dies ist auf kardiovaskuläre Spätfolgen sowie ein erhöhtes relatives Risiko für die Entstehung von Zweitmalignomen zurückzuführen. Ob diese beobachteten Spätfolgen therapiebedingt sind oder andere krankheitsassoziierte Ursachen haben, ist derzeit unklar und Gegenstand intensiver Diskussionen. Bei Patienten, deren Tumor keine Risikofaktoren aufzeigt (Tumor < 4 Zentimeter; keine Infiltration des *Rete testis*; nodales Rezidivrisiko: 12 Prozent), wird die *Wait-and-see*-Strategie empfohlen, während bei Patienten mit einem dieser Risikofaktoren in letzter Zeit die adjuvante Carboplatin-Chemotherapie der adjuvanten Radiotherapie der paraaortalen Lymphknotenstationen vorgezogen wird.

### Anspruch an die pathologische Aufarbeitung des Prostatakarzinoms

Die histologische Beurteilung von Prostatastanzbiopsien und Präparaten einer radikalen Prostatektomie durch den Pathologen spielt eine entscheidende Rolle bei der Diagnostik, Aggressivitätsbeurteilung und Therapieplanung des Prostatakarzinoms. Dieser Bedeutung kann der Pathologe nur durch Etablierung einheitlicher Qualitätsstandards gerecht werden, die alle Schritte von der Gewebsfixierung über die Gewebsaufarbeitung bis zur Befunderstellung umfassen. Im Institut für Pathologie des UKD wurden Standards etabliert, die unter anderem auf aktuellen Empfehlungen des College of American Pathologists und des Deutschen Prostatakarzinomkonsortiums (DPKK) beruhen.

### Drei-Teslar dynamische kontrastverstärkte kernspingeführte Biopsie zum Nachweis des Prostatakarzinoms vor einer Behandlung oder bei Rezidiv nach einer Strahlentherapie

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe zwischen dem Institut für Radiologie (Priv.-Doz. Dr. Blondin) und der Urologischen Universitätsklinik am UKD (Priv.-Doz. Giessing) etablierte die Technik einer 3-Teslar-kernspingesteuerten Prostatabiopsie zur Primärtumor- und Rezidivdiagnostik nach externer Strahlentherapie.<sup>40</sup> Patienten mit einem biochemischen Verdacht eines Lokalrezidivs nach einer initialen Strahlentherapie erhalten unter MR-Führung eine Biopsie tumorverdächtiger Regionen, die histopathologisch untersucht werden. Der positiv prädiktive Wert des Kernspinbefundes im Vergleich zum Biopsieergebnis beträgt 75 Prozent. Die Untersuchung dauert 30 Minuten. Es werden nur etwa drei Biopsien entnommen. Bisher sind keine Komplikationen aufgetreten.

---

<sup>39</sup> Vgl. Albers *et al.* (2008).

<sup>40</sup> Yakar *et al.* (2010).

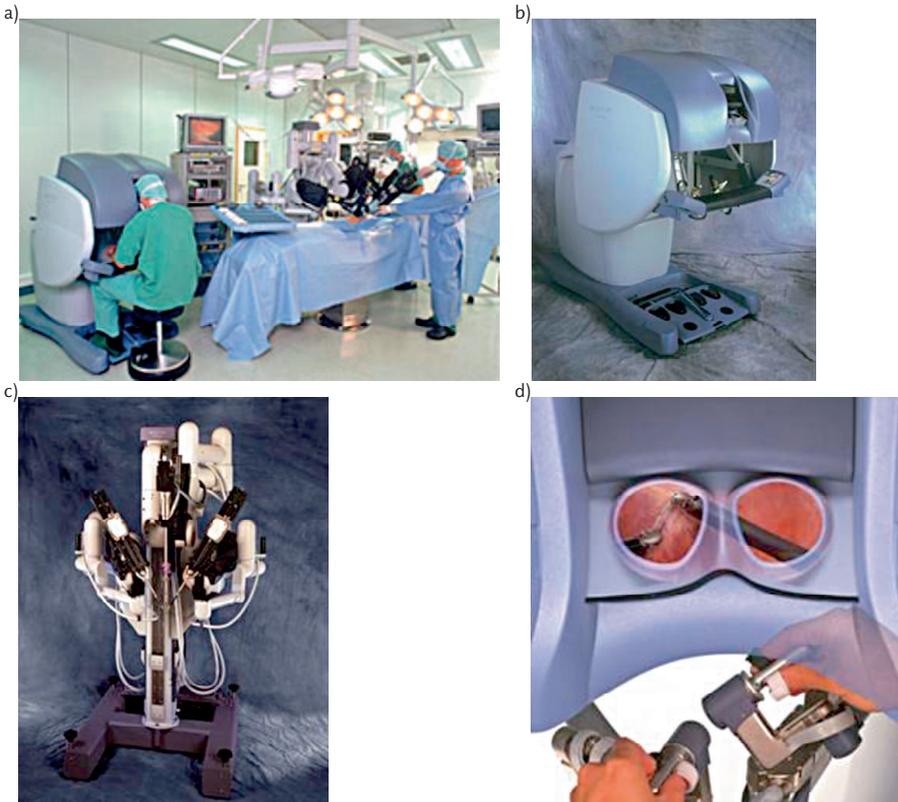


Abb. 12: Roboter-assistierte chirurgische Systeme bieten der Minimal Invasiven Chirurgie neue Möglichkeiten.  
 a) *Da Vinci*-Roboter-assistierte Prostatektomie b) Der Computerarbeitsplatz des Chirurgen c) Der Operationscomputer neben dem Patienten d) Das *InSite*-Beobachtungssystem mit dem hochauflösenden 3D-Endoskop (<http://www.davinciprostatectomy.com> (23.12.2010)).

### Selektionskriterien für die radikale Prostatektomie

An der Düsseldorfer Klinik für Urologie werden Patienten mit einem Prostatakarzinom seit 2010 mit einem roboterassistierten Operationssystem (*Da Vinci-Si*) behandelt (Abb. 12). Die Idee hinter der neuen Methode ist, dass der Arzt nicht selbst am Operationstisch steht, wie Dr. Rabenalt ausführte. Der operierende Arzt hält die Instrumente nicht mehr selbst in den Händen. Statt dessen steuert er über eine Konsole die Bewegungen der insgesamt vier Roboterarme – teilweise sogar vollkommen selbständig. Dabei sitzt er vor einem Monitor; seine Bewegungen überträgt das System auf die Instrumente. Mit dem Roboter können die Operateure ihre Arbeit jetzt noch präziser durchführen.

Darüber hinaus kann mit der neuen Methode vermieden werden, die Bauchdecke der Patienten aufzuschneiden. Man spricht von einem minimal invasiven Eingriff, wenn nur kleinste Öffnungen in die Haut eingeschnitten werden. Weitere Vorteile sind geringerer Schmerzmittelverbrauch, kürzere Rekonvaleszenz sowie Krankenhausliegezeit und ein besseres kosmetisches Ergebnis.

Für die radikale Prostatektomie liegen internationale Langzeitergebnisse zur Tumorkontrolle vor, welche die hohe Effektivität dieser Therapieform belegen.<sup>41</sup> Die nerverhaltende radikale Prostatektomie führt zu keiner Einschränkung der Radikalität der Operation, wenn präoperativ eine richtige Tumorselektion erfolgt.

### **Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) beim Prostatakarzinom**

An der Klinik für Strahlentherapie des UKD (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Budach) wird zur Strahlenbehandlung des Prostatakarzinoms seit sechs Jahren die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) angewendet, bei der nicht nur die Feldbegrenzung, sondern ebenfalls die Strahlendosis innerhalb der Feldfläche moduliert wird. Das geschieht durch zeitgesteuerte Verschiebung beweglicher Lamellen während der Bestrahlung. In mehreren retrospektiven und vier prospektiv randomisierten Studien konnte eine Verbesserung des biochemisch progressionsfreien Überlebens durch Dosissteigerung der primären Strahlentherapie nachgewiesen werden. Allerdings führten in der Vergangenheit die höheren Gesamtdosen bei Anwendung einer konventionellen, 3D-geplanten, konformalen Strahlentherapie zu einer erhöhten Spättoxizität am Rektum. Heute kann, durch den Einsatz der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT), eine Dosisescalation bis circa 80 Gray in konventioneller Fraktionierung ohne erhöhte Nebenwirkungsrate durchgeführt werden. Daher ist die IMRT bei einer dosisescalierten Strahlentherapie der Prostata als Standardtherapie anzusehen.

### **Organerhaltende chirurgische Therapie des Nierenzellkarzinoms versus Radiofrequenzablation**

Durch die vermehrt angewendete Bildgebung werden Nierentumore zunehmend in einem frühen Stadium detektiert. Ausgehend von den guten Ergebnissen der Tumorentfernung bei imperativer Indikation (funktionelle oder anatomische Einzelniere) ist die Teilnephrektomie von Nierentumoren auch bei elektiver Indikation bis zu einer Größe von 4 Zentimetern heute die Standardtherapie. Durch die zunehmende Verbreitung der minimal invasiven Operationstechnik, die dank des geringeren operativen Traumas zahlreiche Vorteile aufweist, werden Nierenteilresektionen in den Zentren mit entsprechender Expertise zunehmend laparoskopisch, retroperitoneoskopisch oder roboterassistiert durchgeführt.

### **Targeted Therapy, mTOR und Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom**

Bis vor Kurzem waren Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ), Interleukin-2 (IL-2) Standard in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mNZCa). Prof. Dr. med. Norbert Gattermann, Geschäftsführender Leiter des Universitätstumorcenters, betreut von interner Seite die interdisziplinäre uroonkologische Ambulanz. Er referierte, dass eine verbesserte Kenntnis der Biologie des mNZCa zur Zulassung der Breitspektrum-Kinase-Inhibitoren Sunitinib, Sorafenib und Temozolomid für die Behandlung des metastasierten NZCas führte. Sunitinib und Temozolomid sind Interferon überlegen. Die

---

<sup>41</sup> Vgl. Uvin *et al.* (2010).

Kombination von Bevacizumab und Interferon zeigte im Vergleich zu Interferon alleine eine Überlegenheit im progressionsfreien Überleben. Zusammenfassend verbessern die Tyrosinkinase-Inhibitoren das progressionsfreie Überleben in der Erst- und Zweitlinientherapie des mNZCa.

## Medizinrecht in der Onkologie

In Düsseldorf arbeiten das Dr.-Micheline-Radzyner-Institut für Rechtsfragen der Medizin (Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. Helmut Frister, Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dirk Olzen) und das Universitätsklinikum Düsseldorf zusammen, um interdisziplinär die aus den neuen Gesundheitsgesetzen sich ergebenden Konsequenzen zu diskutieren. Das Ziel einer gemeinsamen Tagung im März 2009 im Rahmen des Symposiums „Klinische Onkologie 2009“ war es, den interdisziplinären Dialog zwischen Medizinern und Juristen auf dem Gebiet der Onkologie zu fördern und die nun folgenden Themen zu klären.

### Besonderheiten wissenschaftsgesteuerter *Investigator Initiated Trials* (IITs)

Das Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS; Wissenschaftlicher Leiter: Univ.-Prof. Dr. Christian Ohmann) ist eine zentrale Einheit der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Aufgabe des KKS ist die Unterstützung aller Aspekte klinischer, meist multizentrischer Studien unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Kriterien, *Good Clinical Practice* (GCP) sowie die Umsetzung aller geltenden gesetzlichen Bestimmungen und Leitlinien. Dies betrifft sowohl zulassungsrelevante Studien als auch wissenschaftsgesteuerte Studien, sogenannte *Investigator-sponsored Trials* (ISTs).

Zu den Aufgaben des KKS gehört weiterhin die Fortbildung von Studienpersonal (zum Beispiel von Studienassistenten, Prüfarzten oder Studienleitern) sowie die Organisation und Durchführung von Fortbildungsveranstaltungen zu aktuellen Themen klinischer Studien.

Klinische Studien mit Arzneimitteln unterliegen dem Arzneimittelgesetz (AMG), sofern es sich nicht um nichtinterventionelle klinische Prüfungen oder Anwendungsbeobachtungen handelt. Damit gelten die Regelungen des AMG und von *Good Clinical Practice* (GCP) auch für wissenschaftsgesteuerte *Investigator Initiated Trials* (IITs), bei denen in der Regel Universitäten oder Universitätskliniken die Sponsorenschaft übernehmen. Unter IITs fallen unter anderem Therapieoptimierungsstudien, Studien mit Arzneimitteln im *Off-label*-Bereich, Studien zu seltenen Erkrankungen (*orphan drugs*) und Studien mit akademisch entwickelten Therapeutika (beispielsweise Stammzellen).

### *Off-Label-Use* in der Onkologie; Leistungsumfang der Gesetzlichen Krankenversicherung bei Behandlung von Patienten in klinischen Studien

Die Verwendung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln außerhalb ihres Zulassungsbereichs, des sogenannten *Off-Label-Use* und die Erstattungsfähigkeit von im *Off-Label-Use* abgegebenen Arzneimitteln in der Onkologie durch die Krankenkasse beschäftigt seit Langem und immer wieder Rechtsprechung und Literatur. Prof. Dr. med.

Axel Heyll, Leiter der Onkologie, Medizinischer Dienst der Krankenkassen Nordrhein, und Dr. med. Dr. jur. Thomas Ufer, Rechtsanwalt und Arzt aus Köln, berichteten, dass, wenn ein Prüfmedikament nicht in Deutschland zugelassen ist, es nur dann zu Lasten der GKV verordnet werden kann, wenn die Voraussetzungen nach § 35 c SGB V erfüllt sind. Ausgeschlossen hingegen ist die Abrechnung bei klinischen Studien für ein in Deutschland nicht zugelassenes Medikament und im Falle eines *Off-Label-Use*, wenn es sich um eine Zulassungsstudie handelt. Die rechtliche Bewertung ist geprägt von Einzelfall- und teilweise Grundsatzentscheidungen des Bundessozialgerichts und Bundesverfassungsgerichts, die jedoch hochgradig auslegungsbedürftig sind. Für den behandelnden Arzt bedeutet dies, dass er sich im Rahmen des *Off-Label-Use* in einer rechtlichen Grauzone bewegt.

Die Durchführung individueller Heilversuche ist an enge Voraussetzungen geknüpft, die vom Bundesverfassungsgericht festgelegt wurden. Es muss eine absehbar tödlich verlaufende Erkrankung („notstandsähnliche Situation“) vorliegen, alle anerkannten Behandlungsmöglichkeiten müssen sich als unwirksam oder objektivierbar kontraindiziert erwiesen haben, und als Ergebnis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung muss zumindest feststehen, dass die im Heilversuch angewandte Methode mehr nützt als schadet.

### **Rechtliche und ethische Grundlagen klinischer Prüfung von Arzneimitteln**

Obwohl die klinische Studie heute detailliert spezialgesetzlich geregelt ist, hat sie hinsichtlich des Arzt-Patienten-Verhältnisses ihre rechtliche Grundlage im bürgerlichen Vertragsrecht. Dessen Rechtsnormen werden durch das spezialgesetzliche Regelungsnetzwerk wie AMG und MPG nicht verdrängt, sondern allenfalls präzisiert. Ernst Jürgen Kratz, Vizepräsident des Oberlandesgerichtes a. D. und Stellvertretender Vorsitzender der Gutachterkommission bei der Ärztekammer Nordrhein, wies in seinem Vortrag insbesondere darauf hin, dass nicht zuletzt durch die Generalklausel des § 138 I BGB auch die ethische und sittliche Bewertung jeder klinischen Studie rechtlich möglich und geboten bleibt.<sup>42</sup>

### **Passive Sterbehilfe in der Klinik:**

#### **Ergebnisse einer Befragung am Universitätsklinikum Düsseldorf**

Passive Sterbehilfe ist der Verzicht auf eine Behandlung (nicht auf palliative Maßnahmen wie eine Schmerztherapie!) bei Sterbenden oder die Beendigung von ärztlichen Maßnahmen, die den Sterbeprozess verlängern würden.

Indirekte Sterbehilfe meint die Inkaufnahme einer Vorverlegung des Todeszeitpunktes als unbeabsichtigte Nebenwirkung einer palliativ-medizinischen Maßnahme, insbesondere der Schmerztherapie. Entscheidend ist die primäre Absicht, das Leiden des Patienten zu lindern. Eine gesetzliche Regelung zur passiven Euthanasie sollte die Grundsätze festlegen.

Prof. Dr. med. Bernd Grabensee, em. Direktor der Medizinischen Universitätsklinik für Nephrologie, Prof. Dr. jur. Helmut Frister, Direktor des Instituts für Rechtsmedizin der HHUD und Dr. jur. Tina Möller, Mitarbeiterin an diesem Institut, untersuch-

---

<sup>42</sup> Vgl. Kratz (2002).

ten von April bis August 2006, wie Ärzte am Universitätsklinikum Düsseldorf die in der Rechtsprechung aufgestellten Voraussetzungen bei ihrer Entscheidung auf einen Behandlungsverzicht umsetzten, welche Faktoren ihre Entscheidung beeinflussten, beispielsweise die Lebensqualität, das soziale Umfeld, die Kosten der Behandlung, bereits eingeleitete lebenserhaltende Maßnahmen, und wie sie sich verhalten, wenn ärztliche Entscheidung (Indikation) und mutmaßlicher Wille im Widerspruch stehen. Von der aus rechtlicher Sicht zulässigen Möglichkeit, eine bereits eingeleitete Behandlung abbrechen, weil die Indikation lebenserhaltender Maßnahmen fehlte, machten nur wenige Ärzte Gebrauch. In besonders problematischen Fällen erscheint es sinnvoll, die Entscheidung über einen Behandlungsverzicht unter Hinzuziehung eines interdisziplinär besetzten Ethikrats zu treffen.

### **Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht**

Mit dem zunehmenden Fortschritt in der Intensivmedizin wächst die Angst der Bevölkerung vor einer aufgedrängten Lebens- und möglicherweise Leidensverlängerung. Aufgrund dieser Entwicklung gelangt das Institut der Patientenverfügung immer stärker in den Blickpunkt der Öffentlichkeit. Prof. Dr. jur. Dirk Olzen diskutierte die Verbindlichkeit von Patientenverfügungen als Ausdruck des fortwirkenden Selbstbestimmungsrechts.

Ab dem 01.09.2009 sind Voraussetzungen und Rechtsfolgen der Patientenverfügung gesetzlich geregelt. Die inhaltliche Ausgestaltung obliegt unstreitig dem Verfügenden. Es sind keine Formerfordernisse zu beachten.

### **Gynäkologische und gastrointestinale maligne Tumoren in 6.961 Begutachtungsverfahren der Gutachterkommission Nordrhein**

Insgesamt wurden von der Ärztekammer Nordrhein in den letzten fünf Jahren (2003–2007) 6.961 Gutachterliche Verfahren abgeschlossen. Tumorerkrankungen (Hauptdiagnose *ex post*) betragen insgesamt 10,2 Prozent (n = 710).

Häufigste Tumorerkrankung ist mit 2,7 Prozent das Mammakarzinom. Anträge zur Überprüfung der Diagnostik und Therapie bösartiger Erkrankungen machten knapp ein Viertel der in der Gynäkologie und Geburtshilfe abgeschlossenen Verfahren aus. In 35 Prozent haben sich, bei Vorliegen einer gynäkologischen Tumorerkrankung, die gegenüber dem Fachgebiet erhobenen Behandlungsfehlervorwürfe bestätigt (35 Prozent). Die Vorwürfe betrafen hauptsächlich die Erstdiagnostik.

An zweiter Stelle der Häufigkeit folgen die Kolonkarzinome (einschließlich Rektum) mit einem Anteil von 1,2 Prozent und an siebter Stelle die bösartigen Magentumoren mit nur 0,3 Prozent, wie Prof. Dr. med. Georg Strohmeyer, em. Direktor der Medizinischen Universitätsklinik für Gastroenterologie, ausführte. In der Gutachterkommission der Ärztekammer Nordrhein wurden insgesamt 32 Prozent der Behandlungsfehlervorwürfe bestätigt. Die Feststellung von Behandlungsfehlern führte im Durchschnitt nur in zwei Drittel der für den Patienten positiv beschiedenen Verfahren zur Haftung des Arztes für einen Gesundheitsschaden. In den übrigen Fällen bleibt der Fehler folgenlos, weil er entweder zu keinem erkennbaren Schaden geführt hat, oder der Schaden nicht mit Sicherheit auf den Fehler zurückzuführen ist.

Eine sorgfältige Dokumentation aller klinischen Befunde, diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen schützt vor unberechtigt gestellten Ansprüchen. Jede getroffene Maßnahme muss klar indiziert sein. Verfahrenstypische Komplikationen – auch seltene – sind aufklärungspflichtig; sonst ist die Maßnahme rechtswidrig und der Arzt haftet bei ansonsten sachgerechter Behandlung für alle Folgen. Es empfiehlt sich, wesentliche Inhalte des Aufklärungsgesprächs zu dokumentieren. Zur Gefahrenabwehr ist eine Sicherungsaufklärung für den Patienten erforderlich. Eine gute Kommunikation mit dem Patienten und seinen Angehörigen über die notwendige Diagnostik, Therapie und unerwartete Komplikationen dient dem Arzt-Patienten-Verhältnis sowie der Vermeidung von Arzthaftpflichtauseinandersetzungen.

## Zusammenfassung

Im UKD tragen viele Ärzte mit ihrem Spezialwissen zur modernen Krebsbehandlung bei. Die Tumorthherapie ist deshalb nicht Aufgabe einer einzelnen onkologischen Abteilung, sondern findet in mehreren Kliniken statt. Dabei arbeiten die Ärzte des UKD eng zusammen. Mit Hilfe moderner Technik wird eine präzise Diagnose gestellt und in interdisziplinären Konferenzen das Behandlungskonzept festgelegt. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit auf dem medizinrechtlichen Gebiet dient dazu, die aus den neuen Gesundheitsgesetzen sich ergebenden Konsequenzen interdisziplinär zu diskutieren.

## Literatur

- ALBERS P., R. SIENER, S. KREGE *et al.* und GERMAN TESTICULAR CANCER STUDY GROUP (2008). „Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors. AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group“, *Journal of Clinical Oncology* 26(18), 2966–2972.
- ALBRECHT, U. (2008). *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*. München, Wien und New York.
- ARMITAGE, J. O. und D. D. WEISENBURGER (1998). „New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project“, *Journal of Clinical Oncology* 16, 2780–2795.
- BIRKMEYER, J. D. *et al.* (2007). „Hospital volume and late survival after cancer surgery“, *Annals of Surgery* 245, 777–783.
- BLANCHARD, P. und C. LE PECHOUX (2010). „Prophylactic cranial irradiation in lung cancer“, *Current Opinion Oncology* 22(2), 94–101.
- BUDACH, W. und S. ROTH (2009). „Neue Strategien der Strahlentherapie beim Mammakarzinom inklusive partieller Brustbestrahlung“, in: S. L. ROTH, W. JANNI, C. NESTLE-KRÄMLING und W. BUDACH (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2009/2010. Symposiumsband 2: Mammakarzinom*. Düsseldorf, 34–37.
- CHESON, B. D. und M. J. RUMMEL (2009). „Bendamustine: rebirth of an old drug“, *Journal of Clinical Oncology* 27(9), 1492–1501.
- COSTA, R. B., G. KURRA, L. GREENBERG *et al.* (2010). „Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer“, *Annals of Oncology* 21(11), 2153–2160.

- DIMOPOULOS, M., A. SPENCER, M. ATTAL, H. M. PRINCE *et al.* (2007). "Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma", *New England Journal of Medicine* 357, 2123–2132.
- FENK, R., N. HIERONIMUS, U. STEIDL, I. BRUNS T. GRAEF, F. ZOHREN, L. RUF, R. HAAS und G. KOBBE. (2006). „Sustained G-CSF plasma levels following administration of pegfilgrastim fasten neutrophil reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma“, *Experimental Hematology* 34, 1296–1302.
- FENK, R., M. MICHAEL, F. ZOHREN, T. GRAEF, A. CZIBERE, I. BRUNS *et al.* (2007). "Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma", *Leukemia Lymphoma* 48, 2345–2351.
- FIETKAU, R., V. HEINEMANN, W. T. KNOEFEL, H. OETTLE und A. TANNAPFEL (2010). „Neue Daten zum Pankreaskarzinom“, *Onkologie* 33 (Supplement 4), 31–35.
- FLECKENSTEIN, J. und C. RÜBE (2009). „Strahlentherapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome“, in: S. L. ROTH, N. GATTERMANN, R. und R. HAAS (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2009/2010. Symposiumsband 1: Lymphome und Leukämien, Bronchialkarzinom*. Düsseldorf, 29–34.
- GATTERMANN, N., A. KÜNDGEN und U. GERMING (2007). „Treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes“, *Cancer Treatment Review* 33 (Supplement 1), 64–68.
- GEBSKI, V., B. BURMEISTER, B. M. SMITHERS *et al.* (2007). „Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a metaanalysis“, *Lancet Oncology* 8, 226–234.
- GERMING, U., C. AUL, C. M. NIEMEYER, R. HAAS und J. M. BENNETT (2008). "Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes", *Annals of Hematology* 87(9), 691–699.
- GERMING, U. und R. HAAS (Hrsg., 2009). *Myelodysplastische Syndrome Bilanz des aktuellen Wissens*. Düsseldorf.
- GRABENBAUER, G. G. und T. B. BRUNNER (2009). „Strahlentherapie beim Pankreaskarzinoms“, in: S. L. ROTH, H. F. GABBERT, D. HÄUSSINGER und W. T. KNOEFEL (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2009/2010. Symposiumsband 3: Gastroenterologische und chirurgische Onkologie*. Düsseldorf, 22–29.
- GRAESER, M. K., C. ENGEL, K. RHIEM, R. SCHMUTZLER *et al.* (2009). „Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers“, *Journal of Clinical Oncology* 27, 5887–5892.
- HEYLL, A., D. SOEHNEN, G. KOBBE *et al.* (1997). „Idarubicin, melphalan and cyclophosphamide: an intensified high-dose regimen for the treatment of myeloma patients“, *Leukemia* 11 (Supplement 5), 32–34.
- HULSCHER, J. B. und J. J. VAN LANSCHOTT (2005). „Individualised surgical treatment of patients with an adenocarcinoma of the distal oesophagus or gastro-oesophageal junction“, *Digestive Surgery* 22, 130–134.
- JAFFE, E. S. (2009). „The 2009 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research“, *Hematology American Society of Hematologic Education Program*, 523–531.
- KOBBE, G., D. SOEHNEN, U. BAUSER *et al.* (1999). „Factors influencing G-CSF-mediated mobilization of hematopoietic progenitor cells during steady-state hematopoiesis in patients with malignant lymphoma and multiple myeloma“, *Annals Hematology* 78, 456–462.
- KRATZ, E. J. (2007). „Die Abgrenzung der Arzneimittelstudie nach dem AMG von der Behandlung“, *Versicherungsrecht*, 1449.
- KREIENBERG, R. (Hrsg., 2008). *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. München, Berlin und New York.

- KUENDGEN, A., M. SCHMID, R. SCHLENK, S. KNIPP, B. HILDEBRANDT, C. STEIDL, U. GERMING, R. HAAS, H. DÖHNER und N. GATTERMANN (2006). „Histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia“, *Cancer* 106, 112–119.
- KUENDGEN, A. und N. GATTERMANN (2007). „Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies“, *Cancer* 10, 943–954.
- NEUMANN, F., J. MARKETT und R. FENK *et al.* (2008). Therapy adapted to molecular response in patients with chronic myelogenous leukaemia in first chronic phase: results of the Duesseldorf study“, *Hematology Oncology*, 26(4), 213–218.
- PÉCHOUX, C. LE, A. DUNANT, S. SENANT *et al.* (2009). „Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial“, *The Lancet Oncology* 10(5), 467–474.
- PFREUNDSCHUH, M., C. ZWICK und S. ZEYLNALOVA (2008a). „Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: II. Results of the randomized high-CHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL)“, *Annals of Oncology* 19(3), 545–552.
- PFREUNDSCHUH, M., J. SCHUBERT, M. ZIEPERT *et al.* (2008b). „Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)“, *The Lancet Oncology* 9, 105–116.
- RACK, B., C. SCHINDLBECK, J. STOCK, W. JANNI und SUCCESS STUDY GROUP (2010). „Prevalence of CA 27.29 in primary breast cancer patients before the start of systemic treatment“, *Anticancer Research* 30(5), 1837–1841.
- RÖDEL, C., C. WEISS und R. SAUER (2006). „Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer“, *Journal of Clinical Oncology* 24, 5536–5544.
- ROTH, S. L., H. SACK, W. SCHAEBEN *et al.* (1984). „Primär extranodale Non-Hodgkin-Lymphome: Eine retrospektive Untersuchung von 519 Einzelkasuistiken aus Köln und der Literatur“, in: V. DIEHL und H. SACK (Hrsg.). „Diagnostik und Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome“, *Aktuelle Onkologie* 12, 139–177.
- ROTH, S. L., W. AUDRETSCH, H. BOJAR, I. LANG, R. WILLERS und W. BUDACH (2010). „Retrospective study of neoadjuvant versus adjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer“, *Strahlentherapie & Onkologie* 186(6), 1–8.
- RUCH, M., J. BRADE, C. SCHOEBER *et al.* (2009). „Long-term follow-up-findings in mammography and ultrasound after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer“, *Breast* 18(5), 327–334.
- RÜBE, C., T. P. NGUYEN, M. KLÖSS *et al.* (2001). „Consolidation radiotherapy to bulky disease in aggressive NHL. First results of the NHL B-94 trial of the DSHNHL“, *Annals of Hematology* 2001(80) (Supplement 3), B84–B85.
- RUMMEL, M. J., K. HEINE, H. BODENSTEIN, M. BALDUS, M. STAUCH, U. VON GRUENHAGEN, A. BANAT und U. KAISER (2008). „Efficacy and safety of bendamustine and rituximab in the treatment of indolent and mantle cell lymphomas in older patients“, *Journal of Clinical Oncology* 26, May 20 (Supplement), abstr 8572.
- RUSSELL, S. D., L. KIMBERLY, L. BLACKWELL *et al.* (2010). „Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 Clinical trials“, *Journal of Clinical Oncology* 28, 3416–3421.

- SALEH, A., K. KURZ und U. MÖDDER (2005). „Mammographie, Brustultraschall und Kernspinnmammographie“, *Radiologie Update* 5, 285–316.
- SCHAUER, M. und W. T. KNOEFEL (2010). „Neoadjuvant chemotherapy in Barrett’s carcinoma – Prognosis and response prediction“, *Anticancer Research* 30, 1065–1070.
- SCHMITT, M. (2009). „Gastrointestinale Stromatumore (GIST): Adjuvante Therapie: neue Aspekte“, in S. L. ROTH, H. F. GABBERT, D. HÄUSSINGER und W. T. KNOEFEL (Hrsg.). *Gastroenterologische und chirurgische Onkologie. Band 3, Klinische Onkologie 2009/2010*. Düsseldorf, 37–43.
- SEUFFERLEIN, T. und G. ADLER (2009). „Die S3-Leitlinie des exokrinen Pankreaskarzinoms“, *Medizinische Klinik* 104(11), 869–874.
- SMITH, B. D., D. W. ARTHUR, T. A. BUCHHOLZ *et al.* (2009). „Accelerated partial breast irradiation Consensus Statement from the American Society for Radiation Oncology“, *Journal of the American College of Surgeons* 209, 269–277.
- STAHL, M., M.K. WALZ, M. STUSCHKE, N. LEHMANN *et al.* (2009). „Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction“, *Journal of Clinical Oncology* 27(6), 851–856.
- STAHL, M., W. BUDACH, H. J. MEYER und A. CERVANTES (2010). „ESMO Guidelines Working Group. Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“, *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5), v46–v49.
- SUTTMANN, H., M. RETZ und J. E. GSCHWEND (2007). „Gibt es eine Indikation für eine adjuvante oder neoadjuvante systemische Therapie des Blasenkarzinoms“, *Urologe A* 46, 1379–1380 und 1382–1384.
- TRÜMPER, L., C. ZWICK, M. ZIEPERT, K. HOHLOCH, R. SCHMITS, M. MOHREN *et al.* (2008). „Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin’s lymphoma: I. A randomized dose escalation and feasibility study with bi- and tri-weekly regimens“, *Annals of Oncology* 19, 538–544.
- UVIN, P., J. M. DE MEYER und G. VAN HOLDERBEKE (2010). „A comparison of the peri-operative data after open radical retropubic prostatectomy or robotic-assisted laparoscopic prostatectomy.“ *Acta Chirurgica Belgica* 110(3), 313–316.
- WEISS, C., M. RETZ, J. GSCHWEND, P. ALBERS und C. RÖDEL (2009). „Neoadjuvante Radiochemotherapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms“, in: S. L. ROTH, P. ALBERS und W. BUDACH (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2009/2010. Symposiumsband 4: Uroonkologie*. Düsseldorf, 11–15.
- XIAO, Y., L. PAPIEZ, R. PAULUS *et al.* (2009). „Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer“, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 73(4), 1235–1242.
- YAKAR, D., T. HAMBROCK, H. HUISMAN *et al.* (2010). Feasibility of 3T dynamic contrast-enhanced magnetic resonance-guided biopsy in localizing local recurrence of prostate cancer after external beam radiation therapy. *Investigative Radiology* 45(3), 121–125.
- ZOHREN, F. (2009). „Molekulares Monitoring bei niedrig malignen Lymphomen“, in: S. L. ROTH, N. GATTERMANN und R. HAAS (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2009/2010. Symposiumsband 1: Lymphome und Leukämien, Bronchialkarzinom*. Düsseldorf, 21–28.



ISBN 978-3-940671-71-4



9 783940 671714