

# **Jahresbericht 2011/2012**

## **Kurzfassung**

### **Embryonale Tumoren:**

Unsere Forschungsarbeiten zeigen, dass der Zelloberflächenrezeptor FGFR2 in der Resistenz der Neuroblastom-Tumorzellen gegen Cisplatin eine wichtige Funktion hat und dass der Zelloberflächenrezeptor IGF-1R beim Neuroblastom und Medulloblastom durch einen neuartigen Antikörper gehemmt werden kann. Wird der Antikörper kombiniert mit Cisplatin eingesetzt, ist das Zytostatikum sehr viel wirksamer.

### **Leukämische Stammzellen bei ALL:**

Überraschende neue Forschungsergebnisse weltweit bedingen eine Neuorientierung. Bei Diagnose sind offenbar nicht nur eine, sondern mehrere oder sogar viele unterschiedliche leukämische Stammzellen nachweisbar.

### **Plättchen:**

Das Verfahren zur Plättchensammlung ist für den Plättchenanstieg nach Transfusion von Bedeutung und ebenso, ob die Blutgruppe von Spender und Empfänger übereinstimmen. Die Plättchenbestrahlung unmittelbar vor Transfusion gibt einen besseren Anstieg. Das Projekt wird abgeschlossen.

### **Fieber in Neutropenie:**

Das Projekt über die Bedeutung der Körpertemperatur bei Infekt ist angelaufen.

### **Neuropsychologische Rehabilitation:**

Bis Ende 2012 wurden insgesamt 80 Kinder und Jugendliche innerhalb von 4 Wochen nach Diagnose ihres Krebsleidens neuropsychologisch untersucht und 40 Patienten ein zweites Mal 6 Wochen nach Therapieende. Zehn Kinder mit neuropsychologischer Behandlung wurden ein halbes Jahr später wieder untersucht. Die Behandlung ist erfolgreich.

### **Nachsorge:**

Bis zum Jahresende 2012 wurden computerisierte Nachsorgeprogramme für alle wichtigen Krebskrankheiten im Kindesalter erstellt. Erste Patienten wurden bereits mit ihrem individuellen Plan in die Nachsorge entlassen.

## **Laborforschung**

### **Embryonale Tumoren**

In den letzten 40 Jahren wurden in der Behandlung von Krebskrankheiten bei Kindern grossartige Erfolge erzielt. Es verbleiben aber einige Krebsarten, die in fortgeschrittenem

Stadium noch immer eine sehr schlechte Prognose haben. Es braucht in der Behandlung daher dringend völlig neue Ansätze. In unseren neuen Laboruntersuchungen suchen wir in den Krebszellen von Kindern nach Veränderungen, die die Zellen resistent machen gegen üblicherweise verwendete Krebsmedikamente (Zytostatika).

Beim Neuroblastom, einem hochmalignen Tumor, der meist in der Nebenniere entsteht, haben unsere Forschungsarbeiten eine bedeutende Erkenntnis gebracht. Wir konnten nachweisen, dass ein Zelloberflächenrezeptor - der FGFR2 - eine wichtige Funktion in der Resistenz dieser Tumorzellen gegen Cisplatin hat (Salm, Oncogene, 2012). Cisplatin ist ein wichtigstes Zytostatikum für der Behandlung des Neuroblastoms. Wir versuchen im nächsten Schritt nun, den Zelloberflächenrezeptor FGFR2 zu blockieren, um so zu ermöglichen, dass Cisplatin wieder seine volle antitumoröse Wirkung entfalten kann.

In einer weiteren Untersuchung konnten wir zeigen, dass ein anderer Zelloberflächenrezeptor, der IGF-1R, durch einen neuartigen Antikörper gehemmt werden kann. Wird dieser Antikörper kombiniert mit Cisplatin eingesetzt, wird das Zytostatikum sehr viel wirksamer, als wenn es allein verabreicht wird. (Wojtalla, Plos One 2012). Nicht nur beim Neuroblastom gelang dieser Nachweis, sondern auch beim Medulloblastom, einem äusserst bösartigen kindlichen Hirntumor.

## **Leukämische Stammzellen**

In den Forschungsarbeiten, die zur näheren Charakterisierung der leukämischen Stammzellen bei ALL initiiert wurden, hat sich das Blatt gewendet. Neue Untersuchungen weltweit haben nämlich gezeigt, dass ein Rückfall einer ALL bei Kindern – anders als bei der AML – nicht von demselben Leukämiezell-Klon ausgeht wie die Krankheit bei Erstdiagnose.

Bei Diagnose bestehen neben dem Hauptklon offenbar bis zu 4'000 unterschiedliche Nebenklone. Die leukämischen Zellen entwickeln sich also nicht aus einer einzigen entarteten Blutzelle, die sich fortwährend geteilt und so vermehrt hat, sondern es entarten vor Ausbruch der Krankheit gleich mehrere Blutzellen parallel und bilden Nebenklone.

Neue immunologische und molekularbiologische Untersuchungen haben zu diesen spektakulären Ergebnissen geführt, die auch die Leukämieforschungsgruppe in unserer Klinik zu einer Neuorientierung zwingen.

## **Klinische Forschung**

### **Plättchen**

Der erste Teil des Plättchenprojektes brachte bereits zwei wichtige Erkenntnisse, erstens, dass der Übereinstimmung der Blutgruppe von Spender und Empfänger bei der Plättchen-Transfusion eine weit wichtigere Rolle zukommt, als zuvor angenommen und dass eines der damals üblichen Verfahren zur Sammlung von Thrombozyten bei gesunden Spendern, beim Patienten nach der Transfusion zu einem ungenügenden Plättchen-Anstieg führt. Dieses Verfahren wurde im Inselspital seither nicht mehr angewandt.

Im zweiten Teil zeigte das Forscherteam, dass der Zeitpunkt der Bestrahlung von Blutplättchen sich auf das Transfusionsresultat auswirkt: ein besserer Anstieg wird mit einer Plättchenbestrahlung unmittelbar vor Transfusion erreicht. Bis zur Einführung der neuen Plättchenbehandlung mit einem photochemischen Verfahren im Jahr 2012, konnten noch viele

Kinder und auch Erwachsene von den Resultaten dieser Untersuchung profitieren. Seit der Herstellung von sog. „Pathogen-inaktivierten“ Plättchenpräparaten, wie sie in der ganzen Schweiz jetzt Routine ist, ist die Plättchenbestrahlung mit gamma-Strahlen nicht mehr nötig.

Pirmin Schwegler hat das Projekt mit Hilfe seiner grossen Fangemeinde in der Schweiz und in Deutschland finanziert.

### **Fieber in Neutropenie**

Prof. Roland Ammann, leitender Arzt auf unserer Abteilung, erforscht seit vielen Jahren das Problem der Infektionen bei krebskranken Kindern und Jugendlichen unter Chemotherapie. Das Ziel seiner Studien ist es einerseits, durch Bakterien bedingte schwere und lebensgefährliche Infektionen möglichst frühzeitig zu erfassen und andererseits, bei allen anderen Infektionen, die meistens durch Viren im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich ausgelöst werden, die Dauer des Spitalaufenthalts für die Patienten so kurz wie möglich zu halten, oder gar vollständig zu vermeiden. Die seit 2012 laufende neue Studie soll die Frage beantworten, ob die Höhe von Fieber zwischen 38°C und 39°C etwas über die Gefährlichkeit einer Infektion aussagt. Um mit der Studie möglichst rasch beginnen zu können, musste der Lohn für eine Pflegefachfrau in einem Teilzeitpensum gesichert sein. Da der Antrag auf Finanzierung der Studie durch „Krebsforschung Schweiz“ (Schweizerische Krebsliga) noch hängig war, bewilligte der Stiftungsrat der Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche die Vorfinanzierung. Der Antrag wurde bewilligt und die endgültige Finanzierung erfolgte durch „Krebsforschung Schweiz“.

### **Neuropsychologische Diagnostik und Intervention**

Bei krebskranken Kindern können wichtige Hirnfunktionen als Folge der Krankheit, einer Hirnoperation oder der medikamentösen Behandlung beeinträchtigt sein. Kinder, deren Hirnleistungen wie Gedächtnis, die Geschwindigkeit zur Verarbeitung neuer Informationen oder die Konzentrationsfähigkeit auch nur geringfügig gestört sind, sind benachteiligt. Dies hat Folgen mit schlechten Leistungen in der Schule und auch später bei der Berufsausbildung. Für die Patienten, ihre Familie, für die Schule und die Lehrmeister kann die Funktionsstörung zu einer grossen Belastung werden, wenn sie – wie dies ohne gezielte Intervention nicht selten der Fall ist – noch Jahre nach der Krebsbehandlung vorhanden ist.

Kinderkrebspezialisten in der Berner Kinderklinik versuchen seit vielen Jahren gemeinsam mit Kinderneurologen und Neuropsychologen, krebskranken Kindern mit einer Hirnfunktionsstörung mit dem Projekt „Neuropsychologische Diagnostik und Intervention“ zu helfen. Alle Patienten zwischen 3 und 16 Jahren, bei denen eine Leukämie oder ein anderes Krebsleiden diagnostiziert wird, werden seither in das Projekt aufgenommen.

Allen Patienten, die in der Untersuchung neuropsychologische Auffälligkeiten zeigen, wird eine neuropsychologische Rehabilitationsbehandlung angeboten. Sie umfasst:

- 1. ein computergestütztes Hirn-Trainingsprogramm – als *kognitives Training* bezeichnet,
- 2. die *Vermittlung von altersgerechten Lern- und Gedächtnisstrategien* durch eine Neuropsychologin, die helfen sollen, v.a. Gedächtnisdefizite im Alltag zu kompensieren und
- 3. die *Beratung* der Eltern, anderer Bezugspersonen und allenfalls der Lehrpersonen.

Im Jahr 2012 wurde das in der Berner Kinderklinik entwickelte Standardprocedere zur neuropsychologischen Untersuchung krebskranker Kinder weiter etabliert und die Evaluierung vorangetrieben. Von Studienbeginn bis Ende 2012 wurden insgesamt 80 Kinder und Jugendliche zwischen 3 und 16 Jahren während der ersten 4 Wochen nach Diagnose ihres Krebsleidens neuropsychologisch untersucht und 40 Patienten ein zweites Mal 6 Wochen nach Beendigung der Krebsbehandlung. Allen Patienten, die zu diesem Zeitpunkt neu erworbene kognitive Auffälligkeiten hatten, wurde ein Trainingsprogramm angeboten. Zehn Kinder wurden bisher ein halbes Jahr später, nach dessen Abschluss wieder untersucht. Die Mitarbeit und die Motivation der Patienten und der Eltern sowie die Rückmeldung über den Erfolg der Kinder in Schule und im Alltag seit dem Training sind ausschliesslich positiv.

Die mittlerweile umfangreiche Datenbank wurde entsprechend ausgebaut und die Daten der letzten 2 Jahre statistisch ausgewertet.

Das Projekt der neuropsychologischen Begleitung der jungen krebskranken Patienten gehört inzwischen zum klinischen Standardprozedere der Berner Hämatologie-Onkologie und ist für die Patienten eine grosse Hilfe. Das theoretische Ziel, dass die neuropsychologische Begleitung ein Bestandteil der medizinischen Behandlung werde, ist nun tatsächlich gelebter Alltag für Pflegende, Ärzte und Neuropsychologen geworden. Das Interesse der Fachwelt an den Resultaten ist gross.

Die Beatrice Borer-Stiftung finanziert das Pilotprojekt.

## **Nachsorge**

Krebskranke Kinder und Jugendliche brauchen nach dem Ende der Behandlung und nachdem die Nachkontrollen abgeschlossen sind, eine individuelle Nachsorge. Diese ist bis heute in unserem Land – im Gegensatz zur Krebsbehandlung und den Nachkontrollen – nicht oder noch nicht standardisiert. Sie basiert in den meisten Zentren auf der individuellen Einschätzung und persönlichen Erfahrung der behandelnden Ärzte. Um allfällige Spätfolgen der Krebskrankheit oder der Therapie frühzeitig behandeln zu können, wird in der Nachsorge speziell danach gesucht.

Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche konnte im Jahr 2012 ein Nachsorgeprojekt realisieren und bis Ende 2012 den ersten Teil auch abschliessen. Für alle Patienten, deren Nachkontrolle beendet wird, steht nun ein Computerprogramm zur Verfügung, das für jeden Patienten nach Eingabe der Eckdaten aus der Krankengeschichte, einen individuellen Nachsorgeplan herausgibt, das Programm also, für die im Laufe ihres weiteren Lebens nötigen Kontrolluntersuchungen. Der Nachsorgeplan wird mit den Patienten beim Abschlussgespräch während einer ihrer letzten Konsultationen in der Kinderklinik besprochen und im Abschlussbericht für den nachbehandelnden Arzt festgehalten.

Standardisierte Nachsorgepläne geben den Patienten nicht nur Sicherheit, sie schützen sie auch vor unnötigen oder zu häufig durchgeführten Untersuchungen und helfen damit auch, Gesundheitskosten zu senken.

Der Lions Club Muri-Bern hat das Projekt finanziert.

## **Psychosoziale Unterstützung**

### **Anlässe für krebskranke Kinder und Jugendliche und ihre Familien**

Anlässe der Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche, bei denen private Initianten, Serviceclubs oder Vereine bei der Organisation auf die Hilfe der Stiftung zählen können, sind bei den Patienten und ihren Familien immer hochwillkommen. Sie helfen mit, möglichst viele schöne Momente zurückzuholen in den anstrengenden Alltag während der Therapie.

### **Mit den Lions auf dem Bielersee**

Am 2.Juni 2012 waren dreissig krebskranke Kinder mit ihren Eltern und Geschwistern – insgesamt 129 Gäste – auf Einladung und in Obhut der Lions Metropolitan auf einer mehrstündigen Schifffahrt auf dem Bielersee, Mittagessen und Attraktionen inklusive.

### **Mit Round Table Thun im Zirkus Knie**

Am 27.Oktober 2012 begleiteten die Mitglieder von Round Table Thun 14 Familien mit einem krebskranken Kind, 65 Kinder, Jugendliche und Erwachsene in den Zirkus Knie in Thun. Die Einladung und Organisation des Zirkusbesuches übernahm round Table Thun.