



# Krebs im Kanton Freiburg

**Maligne Hämopathien** im Kanton Freiburg,  
statistische Analysen durchgeführt mit den seit  
Anfang 2006 erhobenen Daten des Freiburger  
Krebsregisters.

Dr. Bertrand Camey  
Krebsregister Freiburg  
Route St-Nicolas-de Flüe 2, PF 96  
1705 Freiburg

Tel. 026 425 54 05  
Fax 026 425 54 01  
[rt@liguessante-fr.ch](mailto:rt@liguessante-fr.ch)  
<http://www.krebsliga-fr.ch/de/krebsregister/>

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>3</b>
<b>BISHERIGE PUBLIKATIONEN DES FREIBURGER KREBSREGISTER .....</b>	<b>3</b>
<b>EINFÜHRUNG.....</b>	<b>4</b>
<b>KONTEXTUELLE DATEN .....</b>	<b>6</b>
<b>DAS BLUT UND SEINE HERKUNFT .....</b>	<b>8</b>
DIE BLUTPRODUZIERENDEN ORGANE.....	8
DIE BESTANDTEILE DES BLUTES .....	8
DIE MALIGNEN HÄMOPATHIEN UND DER BEGRIFF DER KLONALITÄT .....	9
ÄTIOLOGISCHE FAKTOREN.....	10
<b>MALIGNEN HÄMOPATHIEN IM KANTON FREIBURG.....</b>	<b>11</b>
HAEMACARE GRUPPE 4+5: MORBUS HODGKIN .....	12
<i>Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>13</i>
<i>Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>14</i>
<i>Überleben .....</i>	<i>14</i>
HAEMACARE GRUPPE 6: CHRONISCH LYMPHATISCHE LEUKÄMIE .....	16
<i>Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>17</i>
<i>Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>17</i>
<i>Überleben .....</i>	<i>18</i>
HAEMACARE GRUPPE 10: DIFFUSES GROSSZELLIGES B-ZELL-LYMPHOM.....	19
<i>Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>20</i>
<i>Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>21</i>
<i>Überleben .....</i>	<i>21</i>
HAEMACARE GRUPPE 16: NEOPLASIEN DER PLASMAZELLEN.....	23
<i>Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>24</i>
<i>Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>25</i>
<i>Überleben .....</i>	<i>26</i>
HAEMACARE GRUPPE 22: AKUTE MYELOISCHE LEUKÄMIE .....	27
<i>Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>28</i>
<i>Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>28</i>
<i>Überleben .....</i>	<i>29</i>
HAEMACARE GRUPPE 23: MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIEN .....	30
<i>Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>33</i>
<i>Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>33</i>
<i>Überleben .....</i>	<i>33</i>
HAEMACARE 24: MYELOYSPLASTISCHE SYNDROME.....	35
<i>Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>36</i>
<i>Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung) .....</i>	<i>37</i>
<i>Überleben .....</i>	<i>37</i>
<b>SCHLUSSWORT .....</b>	<b>39</b>
<b>KLASSIFIKATION DER MALIGNEN HÄMOPATHIEN NACH HAEMACARE .....</b>	<b>40</b>
<b>GLOSSAR .....</b>	<b>43</b>

## Danksagung

Dr. Comey, verantwortlicher Arzt des Krebsregisters, dankt nachfolgenden Personen für ihren wissenschaftlichen Beitrag und ihr aktives Mitwirken bei der Verfassung dieses Dokuments:

- Dr Catherine Plancherel Levy, Hämato-Onkologin FMH, Freiburg
- Frau Anita Feller, MSc, National Institut for Cancer Epidemiology and Registration (NICER)
- Prof. Marc Maynadié, Chef de Pôle de Biologie Pathologie, Pdt de la Conférence des Chefs de Pôle de Biologie-Pathologie des CHU, Dijon
- Prof. Daniel Betticher, Chefarzt Onkologie HFR Freiburg - Kantonsspital
- Prof. Christine Bouchardy, Geschäftsleiterin des Krebsregisters Genf
- Dr. Jean-Michel Lutz, Epidemiologe
- Dr. Edouard Stauffer, Geschäftsleiter des Labors PROMED
- Frau Rose-Marie Rittener, Geschäftsleiterin der Krebsliga Freiburg
- Frau Sarah Peisl, Medizinstudentin

## Bisherige Publikationen des Freiburger Krebsregister

2012 – Le cancer du sein dans le canton de Fribourg

2013 – Kolorektalkrebs im Kanton Freiburg

2014 – Lungenkrebs im Kanton Freiburg

2015 – Prostatakrebs im Kanton Freiburg

Unter [http://www.liguecancer-fr.ch/de/krebsregister/jaehrliche\\_publication/](http://www.liguecancer-fr.ch/de/krebsregister/jaehrliche_publication/) stehen alle Publikationen des Registers zur Verfügung.

\*\*\*\*\*

## Einführung

Dr B. Camey

Alljährlich werden in der Schweiz rund 37'000 neue Krebserkrankungen diagnostiziert. In der gleichen Zeit verursachen Krebserkrankungen rund 16'000 Todesfälle. Durchschnittlich erkrankt eine von drei Personen im Laufe ihres Lebens an Krebs und rund einer von vier Todesfällen ist auf diese Erkrankung zurückzuführen. Insgesamt ist Krebs verantwortlich für 30% der Todesfälle bei Männern und 22% der Todesfälle bei Frauen. Bei den unter 75-Jährigen ist es die häufigste Todesursache.

Die standardisierte Erhebung von epidemiologischen Daten zur Berechnung von Inzidenzen, Prävalenzen und Überleben sind unabdingbar, um eine gesundheitsorientierte Politik zu führen. In den meisten Kantonen werden Daten bezüglich Krebserkrankungen durch die kantonalen Krebsregister erfasst und auf nationaler Ebene durch das nationale Institut für Krebs epidemiologie und -Registrierung NICER<sup>1</sup> (National Institute for Cancer Epidemiology and Registration) evaluiert. Die Resultate der Erhebungen können so dem Gesundheitssystem, der Politik sowie der Bevölkerung zu Verfügung gestellt werden.

Das Freiburger Krebsregister (FKR) hat zum Ziel, alle Krebsfälle der Freiburger Bevölkerung zu erfassen. Letztere wird definiert, als alle im Kanton Freiburg wohnhaften Personen.

Diese Arbeit richtet sich in erster Linie an die Ärzteschaft, welche uns regelmässig Daten zu den Krebserkrankungen liefert. Zudem sollen die hier präsentierten Resultate den kantonalen Behörden als Grundlage zur Bekämpfung von Krebs dienen und der Bevölkerung wichtige Informationen zum Thema Krebs im Kanton Freiburg liefern.

Die fünfte jährliche Publikation des FKR handelt um die malignen Hämopathien, worunter wir Leukämien und Lymphome verstehen. Da der Kanton Freiburg stark durch die Landwirtschaft geprägt ist (mehr als 80% der Oberfläche ist landwirtschaftlich), haben wir uns auf die Frage konzentriert, ob ein Zusammenhang zwischen der landwirtschaftlichen Nutzung von Pestiziden und Dünger, und das Auftreten von malignen Hämopathien besteht. Trotz fehlendem Kausalitätsnachweis bleibt diese Frage offen.

Zum besseren Verständnis weisen wir darauf hin, dass die Inzidenz definiert wird als die Anzahl Neuerkrankungen, die pro 100'000 Einwohner<sup>2</sup> über einen Zeitraum von einem Jahr oder mehreren Jahren, auftreten.

In den nächsten Jahren erwarten wir durch das stetige Bevölkerungswachstum im Kanton Freiburg<sup>3</sup> einen Anstieg der Krebsfälle. Dies bedeutet jedoch keinen Anstieg der Inzidenz, da sich letzteres auf die Einwohnerzahl bezieht.

Alle Inzidenz- und Mortalitätsraten in dieser Publikation wurden nach Alter standardisiert (Schweizer Bevölkerung).<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Wie alle Register der Schweiz, übermittelt das Freiburger Krebsregister alljährlich seine Daten in anonymisierter Form dem nationalen Register (NICER). In Zusammenarbeit mit dem BAS erarbeitet NICER nationale Statistiken zu Inzidenz und Mortalität sowie vergleichende Studien zwischen Kantonen oder Sprachregionen. Die Statistiken sind unter folgenden Links verfügbar:

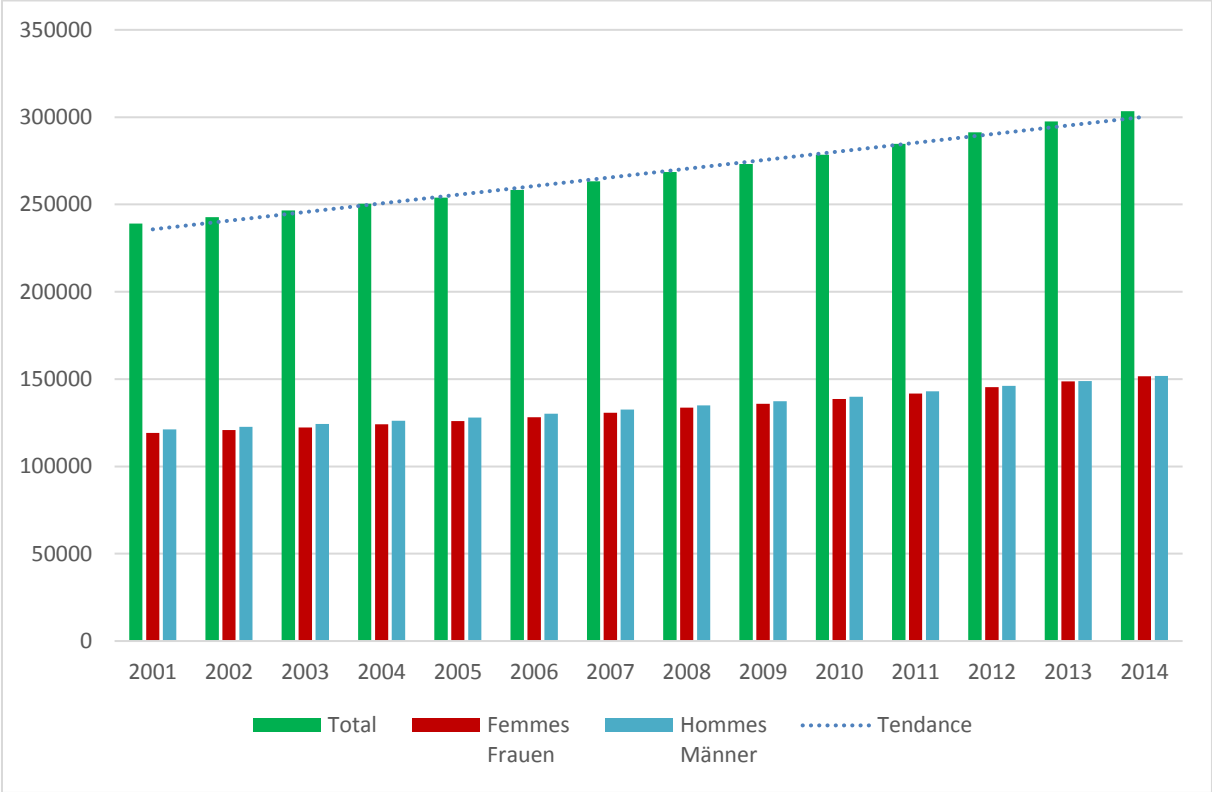
<http://www.nicer.org/de/statistiken-atlas/>  
<http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/05/key/01/02.html>

<sup>2</sup> Siehe Glossar

<sup>3</sup> [http://www.fr.ch/sstat/fr/pub/annuaire\\_statistique.htm](http://www.fr.ch/sstat/fr/pub/annuaire_statistique.htm)

<sup>4</sup> Siehe Glossar

**Entwicklung der Bevölkerung des Kanton Freiburgs im Zeitraum von 2001 bis 2014, gemäss des statistischen Jahrbuchs des Kantons**



\*\*\*\*\*

## Kontextuelle Daten

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der Krebserkrankungen in Bezug auf ihre Lokalisation, so befinden sich die malignen Hämopathien (maligne Erkrankungen des hämatopoietischen und retikuloendothelialen Systems) an fünfter Stelle. Am häufigsten sind Prostata, Brust, Lunge und Dickdarm von Krebs betroffen. Diese vier Organe wurden bereits in den vorgängigen Publikationen des Registers behandelt.

### Alle im Krebsregister erfassten Fälle zwischen 2006 und 2014

Lokalisation	Männer	Frauen	Total
Prostata	1884	0	<b>1884</b>
Brust	9	1757	<b>1766</b>
Bronchien und Lunge	794	452	<b>1246</b>
Kolon	469	330	<b>799</b>
Hämatopoietisches und retikuloendotheliales System	434	301	<b>735</b>

Die malignen Hämopathien werden gemäss der betroffenen Zellgruppe (myeloide oder lymphoide Zelle) in zwei grosse Kategorien eingeteilt. Innerhalb dieser zwei Kategorien unterscheidet man weitere Subgruppen, abhängig von der Ursprungszelle, der Morphologie, der Immunhistochemie, den genetischen Merkmalen und der klinischen Präsentation. Jede Subkategorie weist eine unterschiedliche Pathophysiologie auf und unterscheidet sich in der Prognose.

Durch die Vertiefung des Wissens auf diesem Gebiet wurde im Verlauf der letzten zwei Jahrzehnten die Definitionen der pathologischen Entitäten (Kategorien und Subkategorien) und deren Kodierung in der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) mehrfach angepasst. Dies hat den Vergleich von Inzidenzen und Mortalitäten über einen bestimmten Zeitraum erheblich erschwert.

Um dieses Problem zu beheben, wurde aus dem Eurocare Programm die Arbeitsgruppe HAEMACARE gegründet, welche Experten aus verschiedenen europäischen Ländern vereint. Die Expertengruppe entwickelte ein System, welches anhand der neusten Erkenntnissen und Empfehlungen der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC)<sup>5</sup> alle morphologischen Codes des ICD-O(3)<sup>6</sup> der Kategorien und Subkategorien mit ähnlicher Pathophysiologie und Prognostik in HAEMACARE Gruppen zusammenfasst.

Die Klassifikation der Codes nach HAEMCARE<sup>7</sup> werden am Ende dieser Arbeit aufgeführt. Diese Klassifikation unterscheidet sich wesentlich von der Organisation der Kapitel und Unterkapitel des ICD-O(3). Seit der Publikation wurden weitere Empfehlungen und Aktualisierungen veröffentlicht<sup>8</sup>.

Um Vergleiche zwischen dem Kanton Freiburg, den Sprachregionen und der Schweiz zu unternehmen, mussten die Inzidenz- und Mortalitätsraten für die HAEMACARE Gruppen berechnet werden. Da die durch NICER erfassten nationalen Daten aktuell bis 2012 reichen, wurde der Zeitraum für diese Studie auf 2006 bis 2012 eingegrenzt.

<sup>5</sup> S. Swerdlow, E. Campo, N. Harris, E. Jaffe, S. Pileri, H. Stein (Eds.), *et al.*, WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue, World Health Organisation, Geneva (2008)

<sup>6</sup> International Agency for Research on Cancer and World Health Organization. 2011 Updates to ICD-O-3 [Internet]; 2011. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/updates/icd03updates/en/index.html>.

<sup>7</sup> Sant M, Karjalainen-Lindsberg ML, Maynadié M, Raphaël M, Ferretti S, Giacomini A *et al.*, editors. Manual for coding and reporting haematological malignancies [Internet]. 2010 Available from: <http://www.tumoronline.it/pdf/HAEMACARE.pdf>.

<sup>8</sup> A. Gavin *et al.* / European Journal of Cancer 51 (2015) 1109–1122, Towards optimal clinical and epidemiological registration of haematological malignancies: Guidelines for recording progressions, transformations and multiple diagnoses.

## Verteilung der Freiburger Fälle zwischen 2006 bis 2012 in den HAEMACARE Gruppen

HAEMACARE Gruppe	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total-RT
1 Lymphoma NOS	1	0	0	2	2	0	1	6
2 NH Lymphoma NOS	4	5	10	4	5	5	7	40
4 Hodgkin lymphoma, nodular lymphocyte predominance	1	0	1	3	1	2	0	8
5 Classical Hodgkin lymphoma	10	10	6	8	8	9	8	59
6 Chronic lymphocytic leukemia / Small lymphocytic lymphoma	13	5	9	16	14	12	16	85
7 Immunoproliferative diseases	0	2	3	0	2	3	4	14
8 Mantle cell / centrocytic	3	0	4	5	3	3	3	21
9 Follicular B lymphoma	5	9	6	7	8	6	12	53
10 Diffuse B lymphoma	17	11	24	11	13	19	15	110
11 Burkitt's lymphoma	1	1	1	2	1	0	1	7
12 Marginal zone lymphoma	8	10	3	3	2	3	3	32
13 T lymphoma cutaneous	4	0	1	4	6	0	4	19
14 Other T cell lymphomas	4	3	2	6	0	2	1	18
15 Lymphoblastic lymphoma / Acute (precursor cell) lymphatic leukaemia	6	9	4	3	6	6	4	38
16 Plasma cells tumours	15	16	12	20	8	17	12	100
18 Mature B cell Leukaemia, hairy cell	0	1	2	0	1	2	1	7
19 Lymphatic Leukaemia NOS	0	0	0	1	0	0	0	1
20 Leukaemia NOS	0	0	2	1	0	0	0	3
21 Myeloid leukaemia, NOS	0	2	1	1	0	1	0	5
22 Acute myeloid leukaemia	8	5	12	9	16	8	9	67
23 Myeloproliferative neoplasms	12	13	16	10	13	10	13	87
24 Myelodysplastic syndrome	1	9	19	10	13	10	11	73
25 Myelodysplastic / Myeloproliferative neoplasms	1	2	1	0	0	1	1	6
30 Maladies histiocytaires malignes	0	0	2	0	0	2	0	4

Aus statistischen Gründen wurden nur die Gruppen untersucht, welche über den untersuchten Zeitraum mehr als 60 Fälle aufwiesen. Die Gruppen 4 und 5 wurden zur Auswertung zusammengefasst. Weiter wurden die Gruppen 6, 10, 16, 22, 23 und 24 analysiert.

Die Mortalitätsraten wurden in zwei Schritten erarbeitet. Das Bundesamt für Statistik BFS liefert jährlich Daten zur Mortalität, welche nach ICD-10 kodiert werden. Das Freiburg Krebsregister erfasst die Fälle in seiner Datenbank nach ICD-O(3). Die Daten mussten also in einem erstem Schritt in ICD-O(3) umcodiert werden, um dann in einem zweiten Schritt in HAEMACARE-Gruppen eingeteilt werden zu können.

Grosses Augenmerk wurde auf das Umcodieren und die neue Gruppierung der Fälle gerichtet, um die Einführung eines Bias zu vermeiden.

\*\*\*\*\*

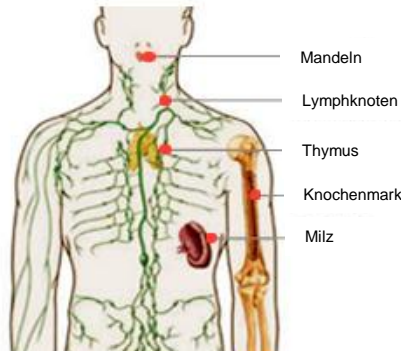
# Das Blut und seine Herkunft

Dr C. Plancherel Levy

## Die Blutproduzierenden Organe

Das Blut entsteht beim Menschen in der dritten Woche der Embryogenese.

Es wird durch den embryonalen Thymus, der Leber und der Milz produziert. Im Verlauf der Entwicklung übernimmt das Knochenmark zunehmend diese Funktion, bis es nach der Geburt das exklusive Blutbildende Organ darstellt.



<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/maladie/les-organes-lymphoïdes-peripheriques.html>

Das Knochenmark besteht aus einer protein-reichen extrazellulären Matrix und Stromazellen. Diese zwei Komponenten bilden ein ideales Milieu für die Differenzierung der Blutzellen und sind unabdingbar für die Blutbildung.

Der Thymus atrophiert nach der Geburt zunehmend und wird in Fettgewebe umgewandelt.

Die Immunität ist eine Hauptfunktion der Milz. Eine weitere Funktion ist die Ausmauerung von alten Blutzellen.

Die humorale Immunität ist abhängig von B-Lymphozyten, welche Immunglobuline sezernieren (IgM, IgG, IgA).

Die zelluläre Immunität wird durch T-Lymphozyten vermittelt, welche durch komplexe Mechanismen von Präsentation und Transformation entsteht. Nach Kontakt mit einem fremden Antigen werden die Zellen in Gedächtniszellen umgewandelt.

## Die Bestandteile des Blutes

Die Erythrozyten, oder roten Blutkörperchen, entspringen totipotenten Stammzellen, welche sich über mehrere Vorläuferzellen und unter der Wirkung von zwei Wachstumsfaktoren, dem CFU-GEMM und dem CFU-E/BFU-E, differenzieren. Das CFU-GEMM führt zur Differenzierung der Stammzelle in eine Progenitorzelle des Erythrozyten. In einer nächsten Phase kommt es zur Reifung des Erythroblasten zu einem Erythrozyten. Während 120 Tagen wird das rote Blutkörperchen die Gefäße, Lunge und Organe durchqueren, um den an das Hämoglobin gebundenen Sauerstoff zu transportieren.

Die orangefarbenen Erythrozyten verleihen dem Blut seine rote Farbe.

Der wichtigste Wachstumsfaktor der roten Blutkörperchen ist das Erythropoietin EPO.

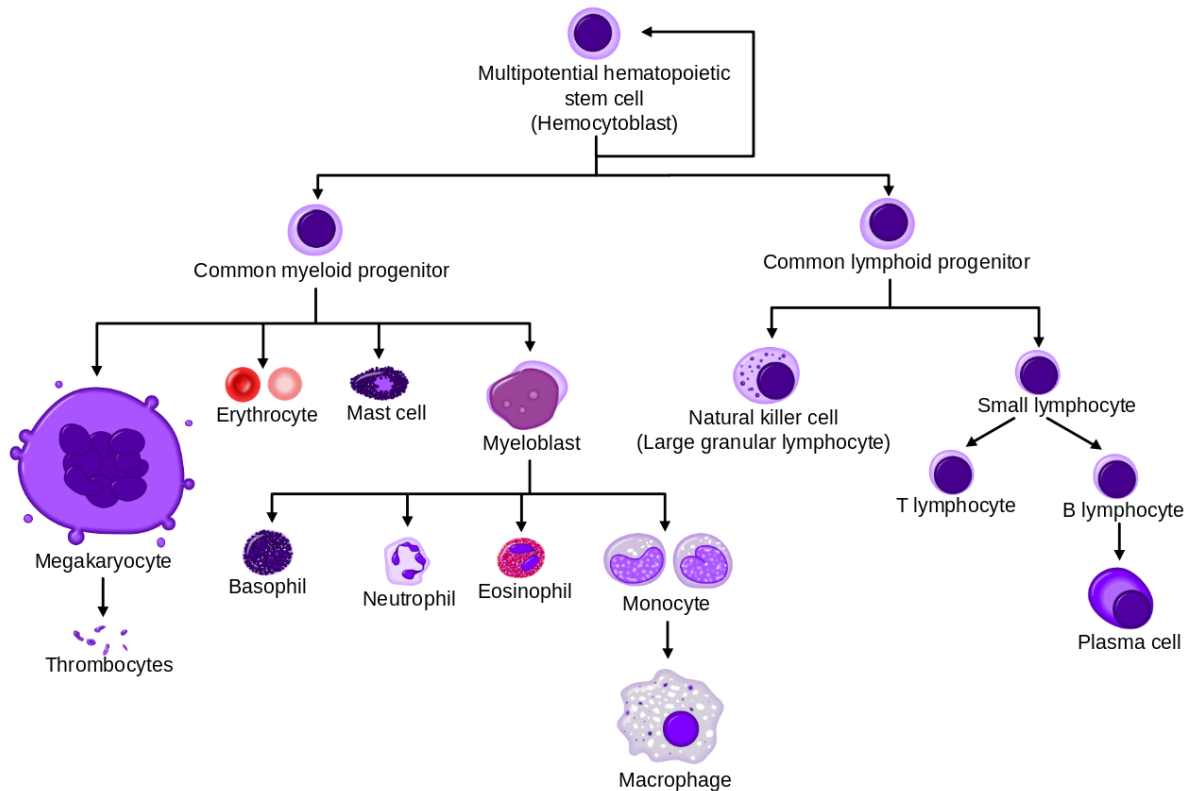
Die poly- und mononukleären Zellen werden Leukozyten oder weisse Blutkörperchen genannt. Das Knochenmark produziert täglich rund  $50 \times 10^9$  polynukleäre Zellen, welche sich in weitere Zellklassen unterteilen lassen, jede mit einer eigenen Funktion. Das Überleben der polynukleären Zellen beträgt ungefähr 24 Stunden

Blutplättchen (auch Thrombozyten) entstehen aus der Fragmentierung von Megakaryozyten. Jedes Megakaryozyt kann mehrere Millionen Blutplättchen produzieren.

Das Blutplasma stellt ein Überbegriff für alle azellulären Bestandteile des Blutes dar. Es besteht aus Proteinen, darunter Immunglobulinen, Gerinnungsfaktoren u.a. Das Plasma macht rund die Hälfte des Blutvolumens aus, d.h. 2.5 Liter für einen erwachsenen Mann. Die restlichen 2.5L Blut bestehen aus Zellen des zirkulierenden Blutes.



## Vereinfachtes Schema der Hämatopoiese



[https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9matopo%C3%AF%C3%A8se#/media/File:Hematopoiesis\\_simple.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9matopo%C3%AF%C3%A8se#/media/File:Hematopoiesis_simple.svg)

## Die malignen Hämopathien und der Begriff der Klonalität

In dieser Publikation werden einige maligne Hämopathien besprochen. Am Ursprung der malignen Hämopathien steht eine Zelle des Knochenmarks, welche durch eine oder mehrere genetische Schädigungen eine somatische Mutation aufweist. Diese Krebszelle proliferiert und verbreitet sich in den Organen. Die Zelle und ihre Zellklone haben ihre physiologischen Eigenschaften verloren, unter anderem die Eigenschaft zur Apoptose, d.h. zum programmierten Zelltod.

Beispielsweise kommt es beim Multiplen Myelom zur klonalen Expansion einer Plasmazelle im Knochenmark, welche ein monoklonales Protein sekretiert. Anhand der Zytologie, der Anatomopathologie sowie der Flusszytometrie und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung können die Zellklone dargestellt werden. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn die Monoklonalität mit den entsprechenden klinischen und hämatopathologischen Kriterien der Erkrankung einhergeht.

Ein weiteres Beispiel ist die chronische myeloische Leukämie CML. Bei dieser Erkrankung findet sich eine bcr-abl Mutation in der Sequenz der Desoxyribonukleinsäure (DNS) der klonalen Zellen, welche das Philadelphia-Chromosom tragen<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> Siehe Schema Seite 31, Haemacare Gruppe 23

Die Suche nach genetische Anomalien in der Flusszytometrie erlaubt es, die verschiedenen Klonalitäten der lymphoproliferativen Erkrankungen oder Lymphome so präzise wie möglich zu definieren.

Die Suche der Klonalität ist essentiell um die Diagnose einer malignen Hämopathie zu stellen. Sie fördert zudem die Grundlagenforschung, was:

1. das Verständnis der Pathomechanismen der kranken Zellen verbessert
2. die Verschreibung von angepassten Chemotherapien begünstigt
3. die gezielte und personalisierte Therapie, wie z.B. Tyrosinkinase-Hemmer (Imatinib, Dasatinib, Ruxolotinib) oder Immuntherapien (Rituximab, Obinutuzumab) ermöglicht

## Ätiologische Faktoren

Diese Arbeit konzentriert sich auf die Fragestellung, ob sich die Inzidenz der malignen Hämopathien im Kanton Freiburg, welcher noch immer stark durch Landwirtschaft geprägt ist, im Vergleich zu anderen Regionen unterscheidet.

Im Verlauf der Arbeit stellen wir fest, dass die Inzidenzkurven des Kanton Freiburg ein ähnliches Profil aufweisen wie die Kurven der restlichen Schweiz.

Ätiologische Faktoren waren meistens unbekannt, mit Ausnahme der Alterung der Bevölkerung.

Zahlreiche Publikationen zeigen, dass ionisierende Strahlen, gewisse Chemotherapien, Viren (Ebstein-Barr für Burkitt-Lymphom) und Kohlenwasserstoffe das Auftreten von Blutkrebs fördert. Dies konnte nicht nachgewiesen werden.

\*\*\*\*\*

## Maligne Hämopathien im Kanton Freiburg

Dr C. Plancherel Levy / Dr B. Camey

Betrachtet man die Inzidenzkurven des Kanton Freiburgs, so stellt man fest, dass sie im Vergleich zu den regionalen und nationalen Kurven unregelmässiger erscheinen. Dies ist auf das relativ junge Alter des Freiburger Krebsregisters zurückzuführen. Die Anzahl Fälle im Kanton Freiburg ist für jede Gruppe relativ gering, sodass einige Fälle mehr oder weniger einen grossen Unterschied in den Inzidenzraten bewirken können. Die Kurven sollten sich in den kommenden Jahren mit zunehmenden Fallzahlen glätten.

Dasselbe gilt für die Mortalitätskurven. Das Überleben scheint im Kanton Freiburg systematisch besser zu sein als in der übrigen Schweiz, was mit grösster Wahrscheinlichkeit mit der relativ kurzen Dauer der Datenerhebung im Kanton Freiburg zusammenhängt. Zudem ist die Rate von nicht-erfassten Krebserkrankungen von älteren Personen im Kanton Freiburg wahrscheinlich relativ hoch. Die Mortalitätskurven werden sich in Zukunft gewiss überlagern.

Für jede Haemacare Gruppe wird eine Tabelle mit den morphologischen ICD-O(3) Codes, der entsprechenden Beschreibung und, in der letzten Spalte, der Fallzahl im Freiburger Krebsregister zwischen 2006 und 2012 aufgeführt. Am Ende jedes Kapitels werden zudem die wichtigsten Zahlen in standardisierter Form nach Alter (Schweizer Bevölkerung) zusammengefasst.

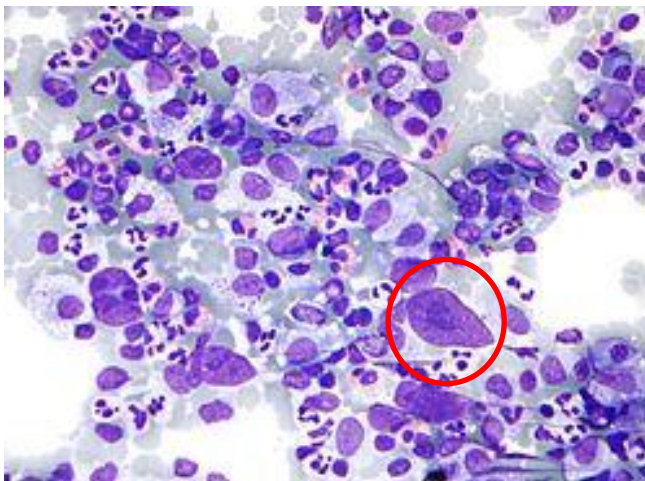
## Haemacare Gruppe 4+5: Morbus Hodgkin

### Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom + klassisches Hodgkin Lymphom

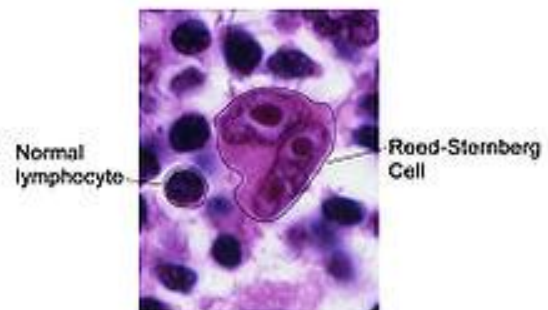
Morphologische Codes nach ICD-O(3)

9659	Hodgkin-Lymphom, nodulärer lymphozytenprädomanter Typ	8
9650	Hodgkin-Lymphom o.n.A.	14
9651	Hodgkin-Lymphom, lymphozytenreich	1
9652	Hodgkin-Lymphom, gemischtzellige Form o.n.A.	4
9653	Hodgkin-Lymphom, lymphozytenarmer Typ o.n.A.	2
9654	Hodgkin-Lymphom, lymphozytenarmer Typ, diffuse Fibrose	0
9655	Hodgkin-Lymphom, lymphozytenarmer Typ, retikuläre Form	0
9661	Hodgkin-Granulom	0
9662	Hodgkin-Sarkom	0
9663	Hodgkin-Lymphom, nodulär-sklerosierender Typ o.n.A.	21
9664	Hodgkin-Lymphom, nodulär-sklerosierender Typ, zelluläre Phase	11
9665	Hodgkin Lymphom, nodulär-sklerosierender Typ, Grad 1	6
9667	Hodgkin Lymphom, nodulär-sklerosierender Typ, Grad 2	0

Der Morbus Hodgkin ist ein lymphoider Tumor, welcher von B-Lymphozyten abstammt. Die häufigste Form ist das klassische Hodgkin Lymphom (95% der Fälle).



Hodgkin-Zelle



Reed-Sternberg-Zelle

In allen internationalen Registern werden zwei Häufigkeitsgipfel beschrieben, die bei jungen Erwachsenen und bei Personen im Alter von 65 bis 80 Jahre auftreten.

Die Erkrankung äussert sich durch Proliferation der neoplastischen Zellen in Lymphknoten, Milz, Leber, der Lunge und selten auch im Knochenmark.

In einigen Fällen leiden die Patienten unter starkem Juckreiz sowie Schmerzen in den betroffenen Lymphregionen.

Die Therapie erfolgt nach Einteilung der Erkrankung in Stadien abhängig von der Prognose. In rund 80% der Fälle kann das Hodgkin Lymphom geheilt werden. Die Behandlung ist belastend und besteht aus kombinierter Radio- und Chemotherapie sowie einer spezialisierten psychologischen Betreuung des Patienten.

Insgesamt dauert die Therapie ungefähr 9 Monate, die Nachbetreuung rund 5 Jahre.

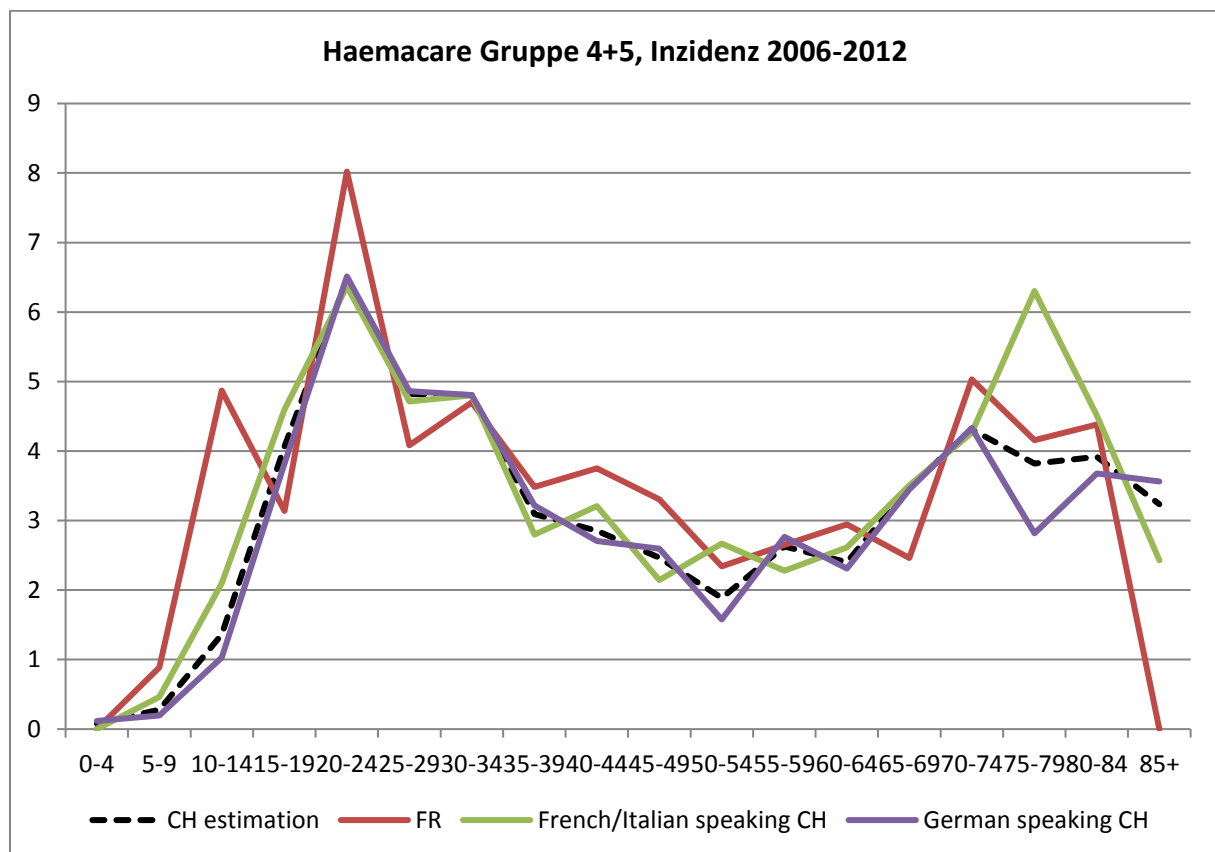
In seltenen Fällen spricht das Lymphom nicht auf die konventionellen Behandlungsmethoden an. In diesem Fall kann eine Knochenmarktransplantation indiziert sein.

Heute ist es eine absolute Seltenheit geworden, dass ein Hodgkin Lymphom zum Tode führt.



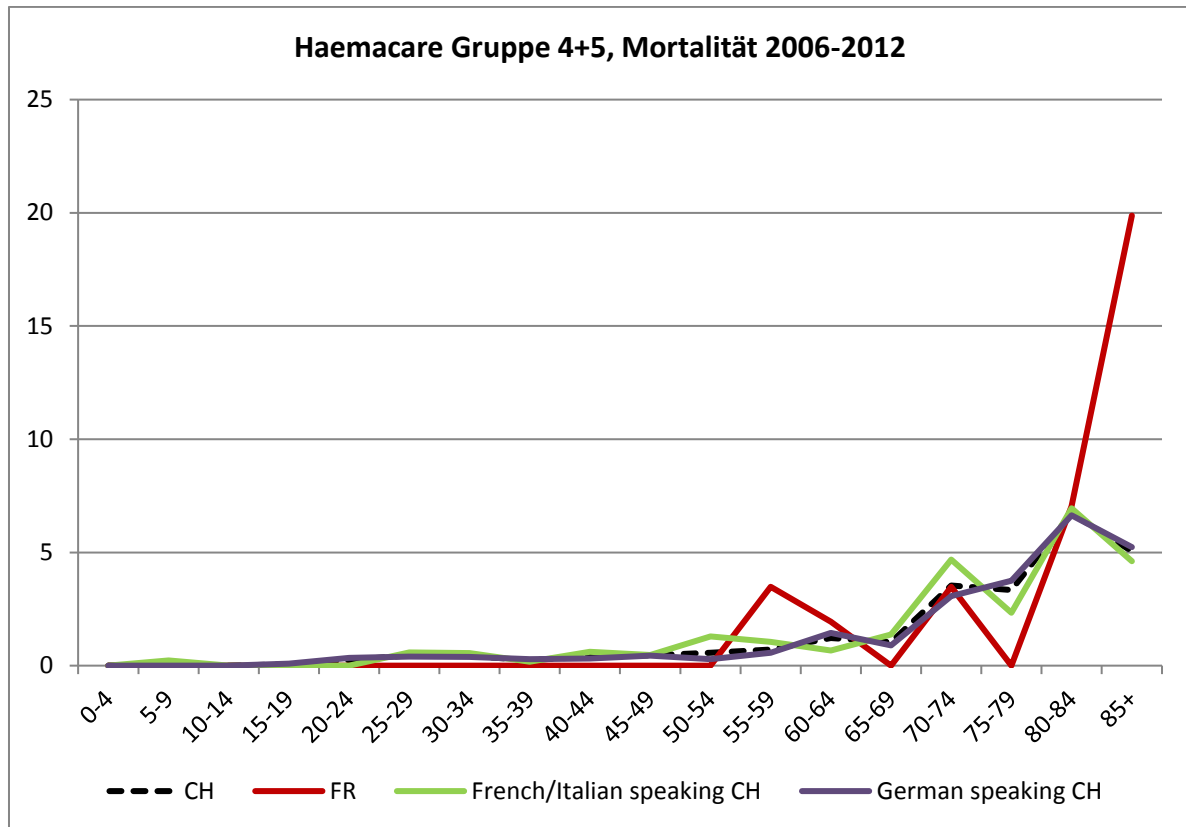
Photograph from a 1938 medical textbook labeled "Hodgkin's Disease", (*Essentials of medicine*)

### Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)

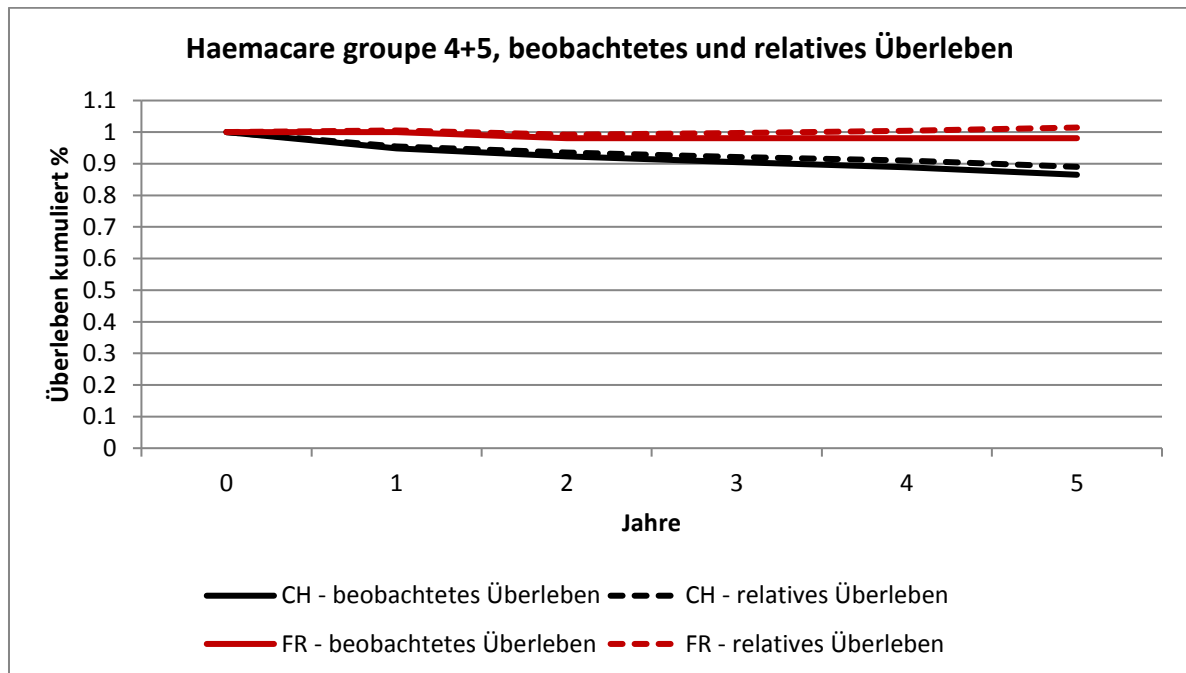


Die Freiburger Inzidenzkurve der Hodgkin Lymphome (rot) unterscheidet sich nicht von den Schweizer Kurven. Man kann zwei Häufigkeitsgipfel erkennen: der erste bei jungen Erwachsenen, welcher sich mit einer Inzidenz von 8/100'000 manifestiert, und ein zweiter in der 7. Dekade mit einer Inzidenz von rund 4.25/100'000. Diese beiden Peaks werden ebenfalls in allen nationalen Inzidenzkurven beschrieben. Der steile Abfall bei den über 84-jährigen widerspiegelt die niedrige Anzahl registrierter Fälle in dieser Alterskategorie.

**Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)**



**Überleben**



Das Überleben im Rahmen eines Morbus Hodgkin ist gut. Im Kanton Freiburg beträgt das relative Überleben rund 100%. Diese Rate widerspiegelt das junge Alter des Freiburger Krebsregister, welches nur über eine geringe Fallzahl und einen geringen Beobachtungszeitraum von 6 Jahren verfügt.

#### Zusammenfassung Gp 4+5: Morbus Hodgkin

	Kanton Freiburg	Schweiz
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Männer	3.55	3.49
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Frauen	3.22	2.39
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Einwohnen	0.68	0.64
Relatives 5-Jahres-Überleben	101.45%	89.01%

## Haemacare Gruppe 6: Chronisch lymphatische Leukämie

### Chronische lymphatische B-Zell Leukämie / kleinzelliges lymphozytisches B-Zell-Lymphom

Morphologische Codes nach ICD-O(3)

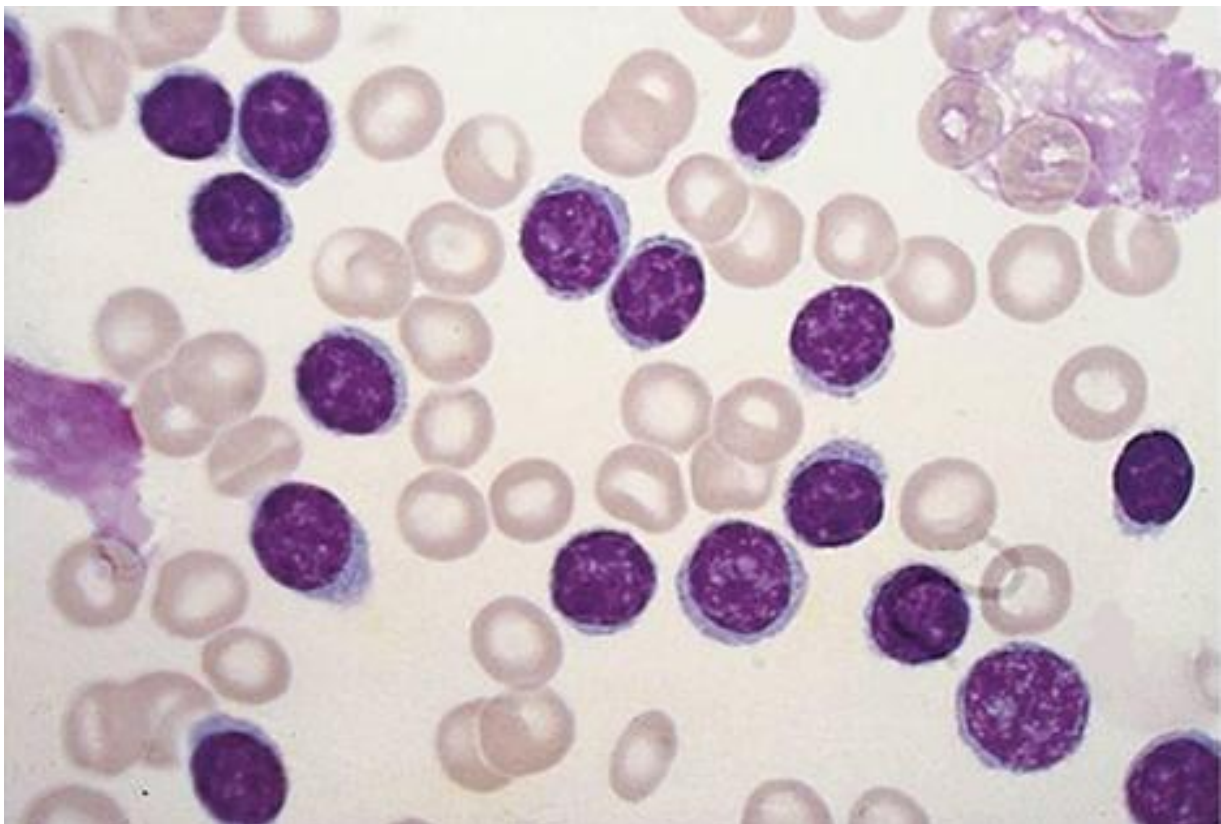
9670	Kleinzelliges lymphozytisches B-Zell-Lymphom o.n.A.	5
9823	Chronische lymphatische B-Zell-Leukämie / kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (siehe auch M9687/3)	80

Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist die weltweit häufigste chronische maligne Hämopathie. Wie die untenstehenden Kurven zeigen, ist die CLL bei unter 60-Jährigen mit einer Inzidenz von rund 4-5/100'000 relativ selten. Mit steigendem Alter steigt die Inzidenz rapide an und erreicht im Kanton Freiburg einen Inzidenzspitzen von 40/100'000. Im Vergleich zu internationalen Daten sind diese Inzidenzraten leicht niedriger.

Die CLL wird in den meisten Fällen im Rahmen einer Routineuntersuchung entdeckt. Rund 80% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 70-jährig. Die von CLL betroffenen Patienten sind in der Regel beschwerdefrei und weisen keine vergrößerten Lymphknoten oder vergrößerte Milz auf.

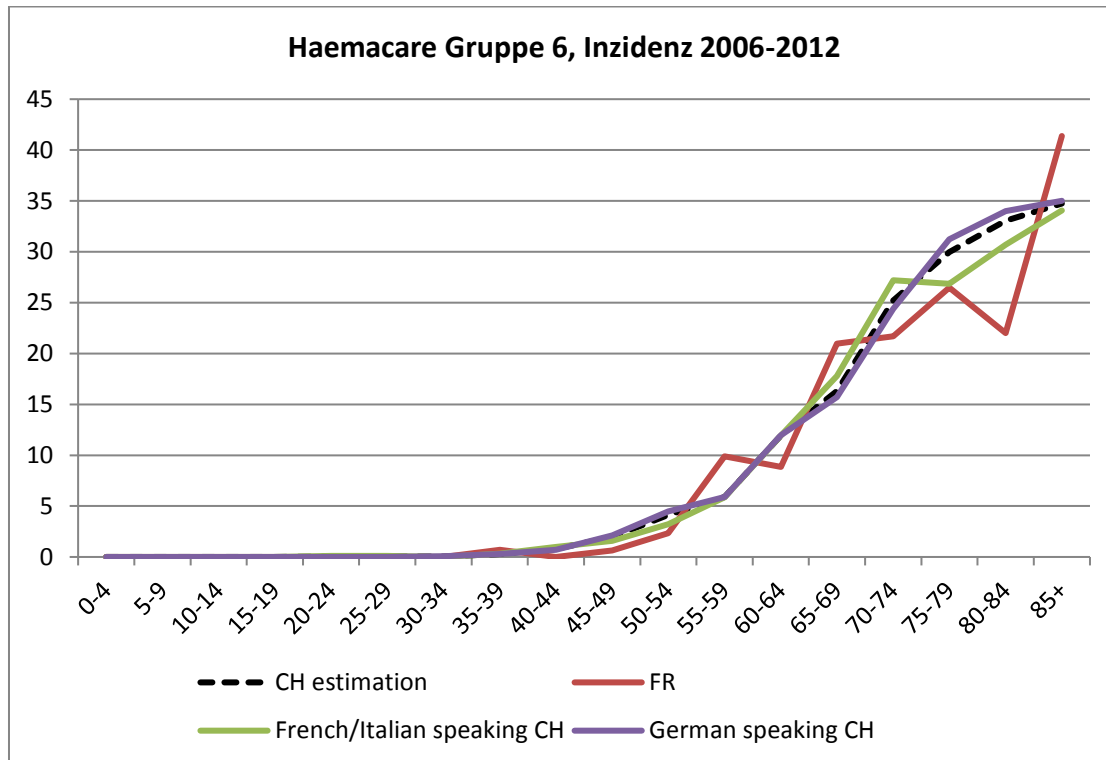
Nach einer gründlichen Untersuchung zur Erfassung des Erkrankungsstadiums und zur präzisen Prognosestellung, wird über das weitere Vorgehen entschieden. Die meisten CLL-Patienten benötigen keine Behandlung und werden regelmässig nachkontrolliert. Rund 33% der Patienten sind auf eine Behandlung angewiesen, welches von Chemotherapie bis assoziierter Chemo- und Immuntherapie reichen kann.

#### Bild des peripheren Blutes bei CLL



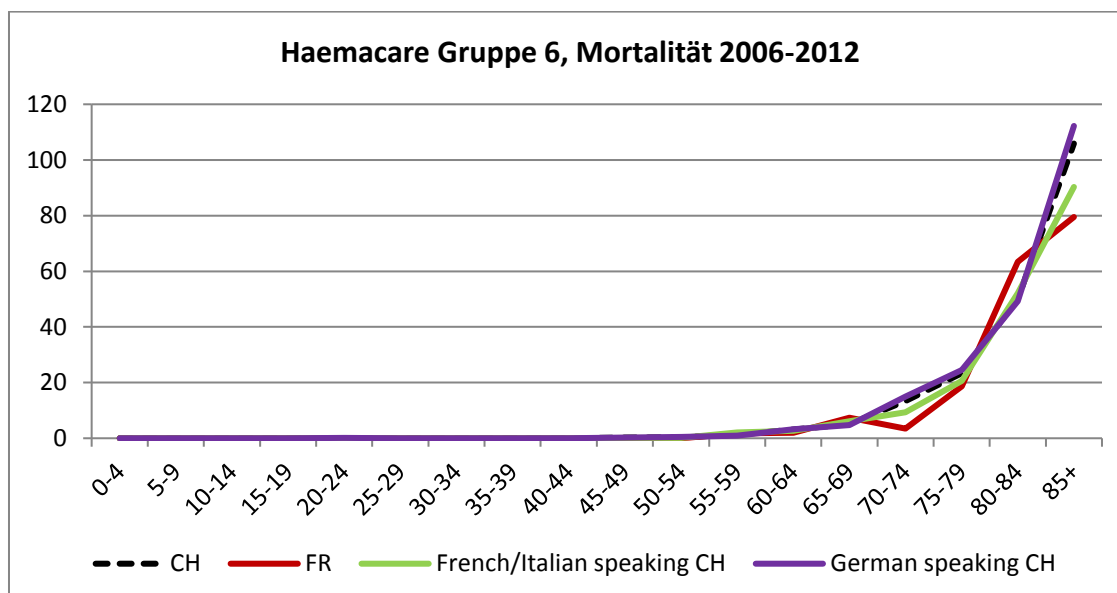


### Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)

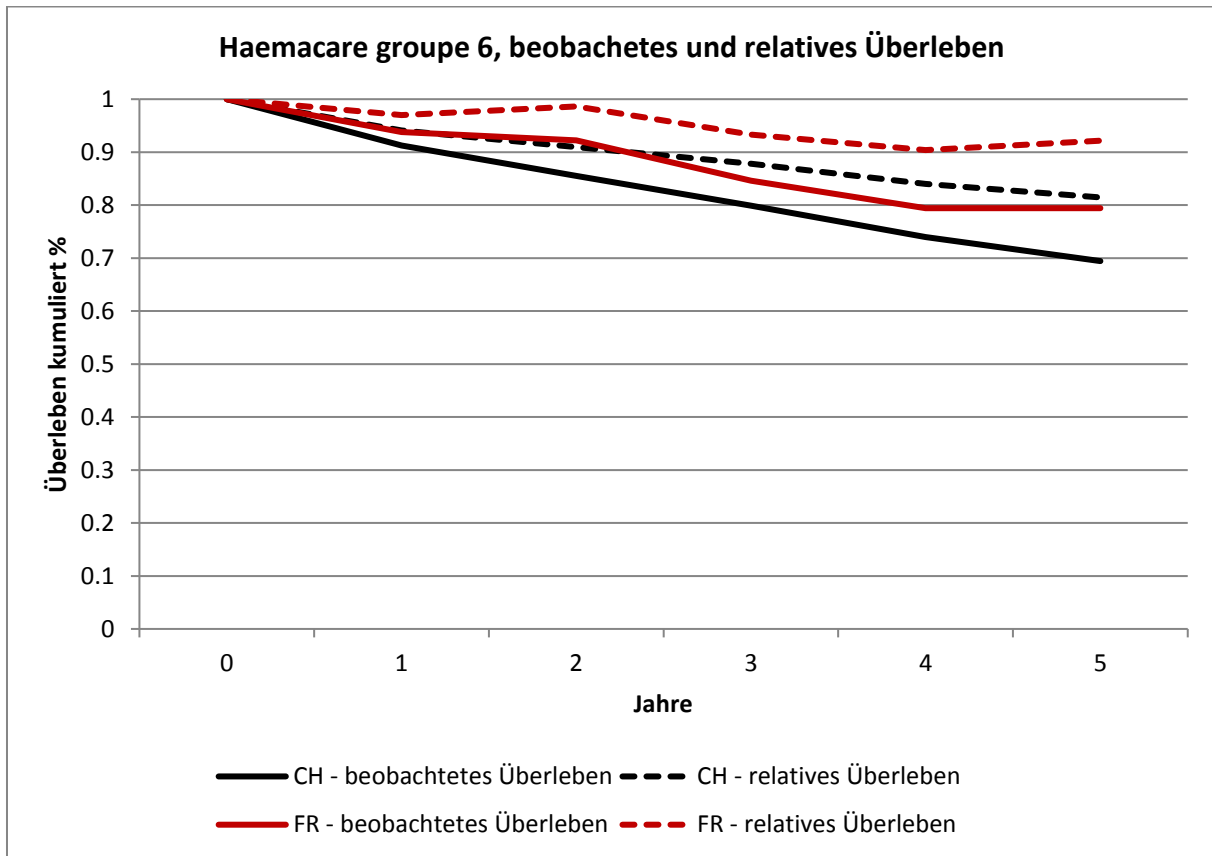


Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist die am zweithäufigsten diagnostizierte maligne Hämopathie im Kanton Freiburg und in der Schweiz. Sie gehört den «indolenten Lymphomen» an, welche selten vor dem Alter von 60 Jahren diagnostiziert werden.

### Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)



Mit zunehmenden Alter kommt es zu einem steilen Anstieg in der Mortalitätskurve. Nebst der Erkrankung an sich müssen ebenfalls deren Komplikationen wie Infektionen und autoimmun-hämolytische Anämien (AIHA) in Betracht gezogen werden. In seltenen Fällen kann es zu einer Transformation der CLL in eine aggressive Form (Richter Syndrom) kommen. Eine Transformation in eine akute Leukämie ist nicht möglich.



Die 5-Jahres-Überlebenskurven sind verbesserungswürdig.

Durch die Diagnostik mittels Flusszytometrie und Suche nach spezifischen genetischen Anomalien lassen sich die Hochrisiko-Kategorien immer besser bestimmen und behandeln. Behandlungen, wie beispielsweise monoklonale Antikörper, sind bereits vorhanden oder werden in Rahmen von klinischen Studien erprobt. Diese potentiell kurativen Therapien könnten das Paradigma des « wait and see » ablösen.

Aktuell sind die gezielten Therapien nur für die Patienten vorgesehen, bei denen die konventionelle Therapie nicht anschlägt oder welche eine sehr schwere Form der CLL aufweisen.

Falls diese Fortschritte sich bestätigen, würden sich die Mortalitäts- und Überlebenskurven in den nächsten Jahren verändern. Dies bleibt in einer nächsten Publikation des FKR weiter zu verfolgen.

**Zusammenfassung Gp 6: Chronisch lymphatische Leukämie**

	Kanton Freiburg	Schweiz
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Männer	4.91	5.33
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Frauen	2.99	2.93
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Einwohnen	2.41	2.91
Relatives 5-Jahres-Überleben	92.14%	81.45%

## Haemacare Gruppe 10: Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom

Morphologische Codes nach ICD-O(3)

9675	Gemischt klein- und grosszelliges diffuses Lymphom	0
9678	Primary effusion lymphoma	0
9679	Primär mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom (C38.3)	3
9680	Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom o.n.A.	103
9684	Grosszelliges diffuses B-Zell-Lymphom, immunoblastische Variante o.n.A.	4
9688	T-Zell-reiches/histiozytenreiches grosszelliges B-Zell-Lymphom	0
9712	Intravaskuläres grosszelliges B-Zell-Lymphom (C49.9)	0
9737	ALK-positives grosszelliges B-Zell-Lymphom	0
9738	Grosszelliges B-Zell-Lymphom bei HHV8-assoziiertes multizentrischer Castleman-Krankheit	0

Die diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL) machen rund einen Drittel aller Lymphome aus und werden in 9 Subtypen unterteilt.

Sie treten häufiger in Entwicklungsländern auf. Die Ursache ist bis heute unbekannt. Die diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphome können schon bei Patienten anfangs 40 auftreten, am häufigsten sind jedoch Patienten ab 60 Jahre von dieser Erkrankung betroffen.

Die Freiburger Zahlen widerspiegeln die internationalen Berichte. Das DLBCL ist das am häufigsten diagnostizierte Lymphom.

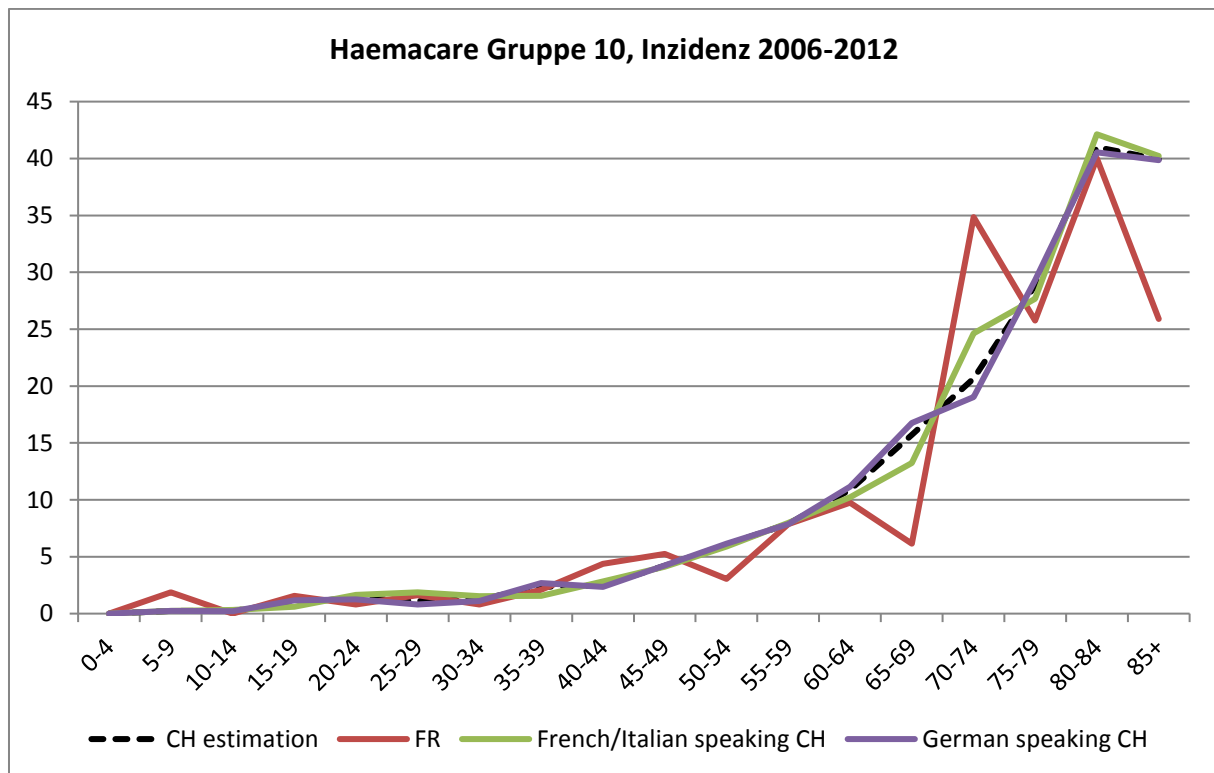
Die Erkrankung ist schnell progredient und äussert sich durch eine schmerzlose Lymphknotenschwellung. In 40% der Fälle kommt es zu weiteren Organmanifestationen (Magen, Knochen, Brust, Hoden, zentrales Nervensystem). Das Knochenmark kann ebenfalls befallen sein.

Die Betreuung von DLBCL-Patienten muss rasch und im multidisziplinären Team aus Radiologen, Hämatologen, Pathologen, Onko-Genetikern, Neurologen, Gastroenterologen, Urologen und Gynäkologen erfolgen. Das Ziel ist es, die Klonalität, die Aggressivität und das Stadium sowie das immunhistochemische und genetische Profil des Lymphoms so präzise wie möglich zu definieren.

Mehr als die Hälfte der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Stadium auf.

Die Bestimmung der Klonalität durch Flusszytometrie und genetischen Analysen ist unabdingbar für eine zielgerichtete Therapie. Obwohl es eine immer grössere Tendenz zu personalisierten und genspezifischen Therapien gibt, ist eine multidisziplinäre Zusammenarbeit unter der Leitung eines Onko-Hämatologen bei der Betreuung von DLBCL-Patienten von grösster Wichtigkeit.

Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)

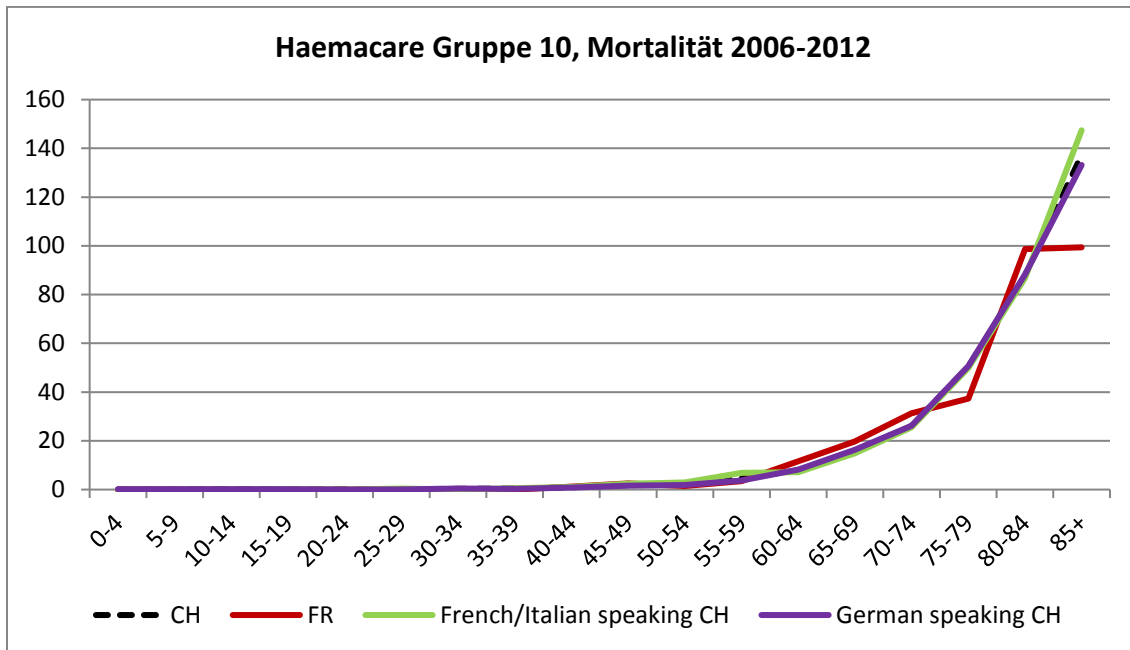


Das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom ist das am häufigsten registrierte Lymphom, wobei die standardisierte Inzidenzrate von Männern etwas höher ist als die der Frauen. Die Unregelmässigkeit der Freiburger Inzidenzkurve ist auf die niedrige Fallzahl des Freiburger Krebsregisters zurückzuführen.

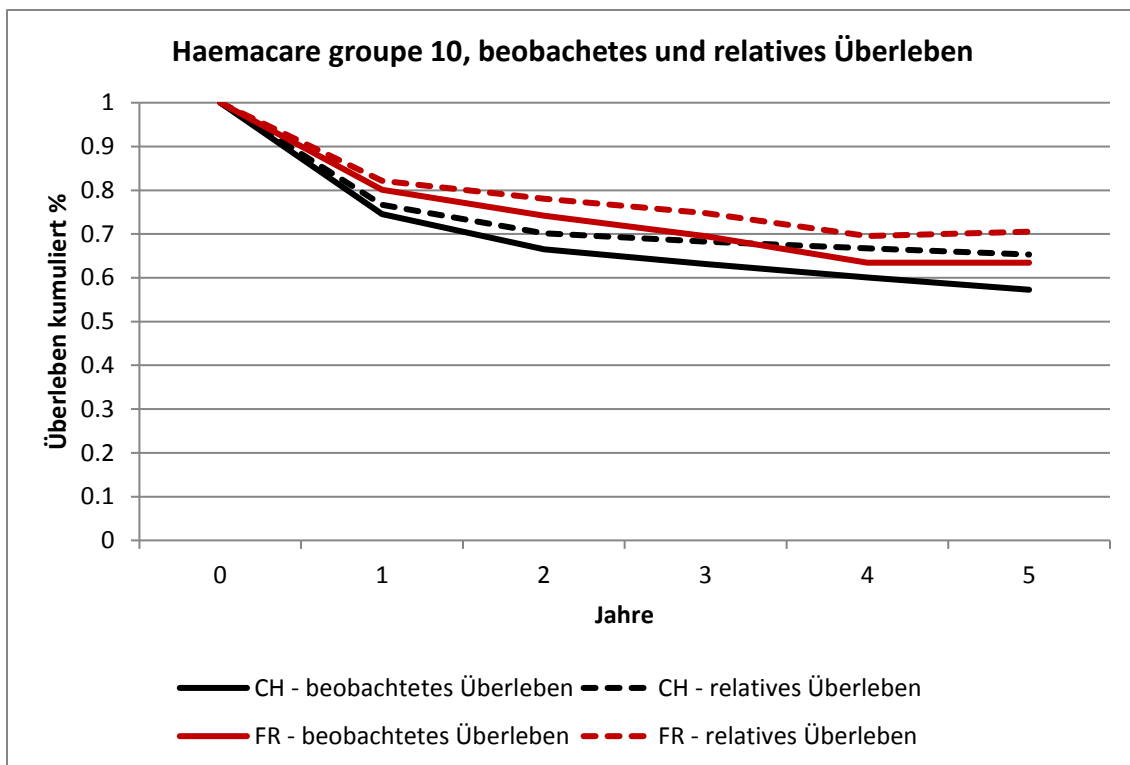
Aus dieser Grafik lassen sich zwei Schlüsse ziehen:

1. Die Kurven überlagern sich bis zur Alterskategorie der 80-84-jährigen
2. Obwohl sich die Inzidenzraten der Vergleichskurven jenseits dieser Alterskategorie stabilisieren, kommt es bei der Freiburger Kurve zu einem steilen Abfall. In nachfolgenden Grafiken stellt man ebenfalls fest, dass bei steigender Mortalität der Schweizer Kurven, die Mortalität im Kanton Freiburg abflacht. Dies deutet darauf hin, dass einige Fälle in dieser Alterskategorie nicht diagnostiziert wurden und dementsprechend die maligne Hämopathie nicht als Todesursache erfasst ist (durch das BAS).

**Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)**



**Überleben**



Das Lymphom, genauer das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphome (DLBCL), war die erste Erkrankung, welche durch monoklonale Immuntherapie mittels Rituximab ergänzend zur Chemotherapie behandelt werden konnte. Diese Revolution in der Krebstherapie hat einen grossen Beitrag zum besseren Verständnis von zahlreichen Mechanismen der Krebszelle geleistet.

Die erste Behandlungsstrategie bei DLBCL ist die autologe Knochenmarkstransplantation, welche nach der Mobilisierung von totipotenten Stammzellen durch den Wachstumsfaktor G-CSF erfolgt.

Trotz grossen Fortschritten in der Behandlung der Lymphome bleibt das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom eine aggressive Erkrankung mit einer Sterberate von 35% über 5 Jahre, d.h. einem 5-Jahresüberleben von 65%.

**Zusammenfassung Gp 10: diffuses grosszellige B-Zell-Lymphom**

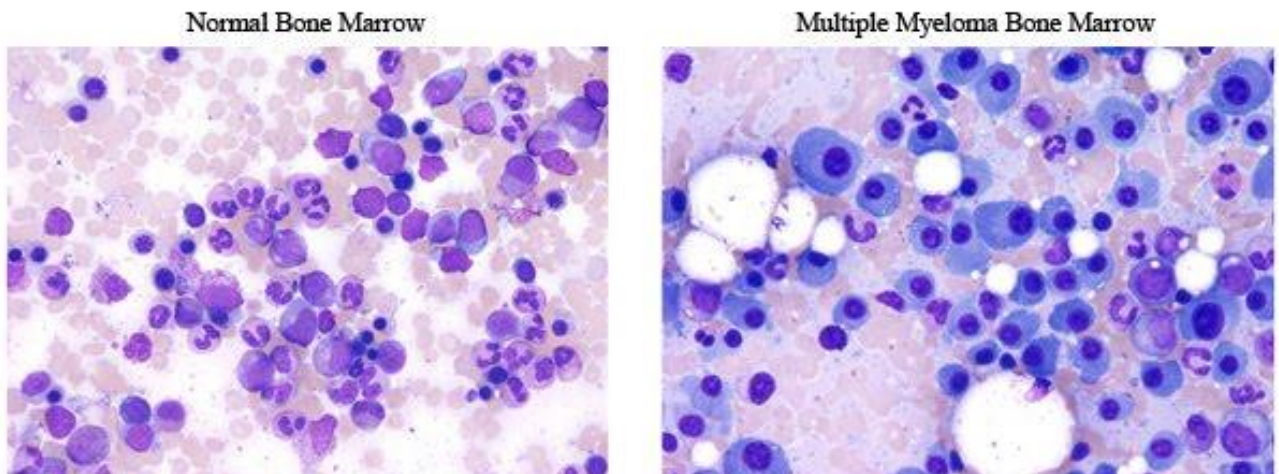
	<b>Kanton Freiburg</b>	<b>Schweiz</b>
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Männer	5.83	5.93
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Frauen	4.02	4.17
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Einwohnen	5.62	5.79
Relatives 5-Jahres-Überleben	70.52%	65.31%

## Haemacare Gruppe 16: Neoplasien der Plasmazellen

Morphologische Codes nach ICD-O(3)

9731	Plasmozytom o.n.A.	6
9732	Multiples Myelom (C42.1)	92
9733	Plasmozytäre Leukämie (C42.1)	1
9734	Extramedulläres Plasmozytom (exkl. Knochen)	1
9735	Plasmablastisches Lymphom	0

Neoplasien der Plasmazellen sind häufig und machen rund 1% aller Krebserkrankungen und 10% aller malignen Hämopathien aus.



<http://www.thrombocyte.com/causes-of-multiple-myeloma-cancer/>

Das Multiple Myelom wird durch folgende diagnostische Kriterien definiert:

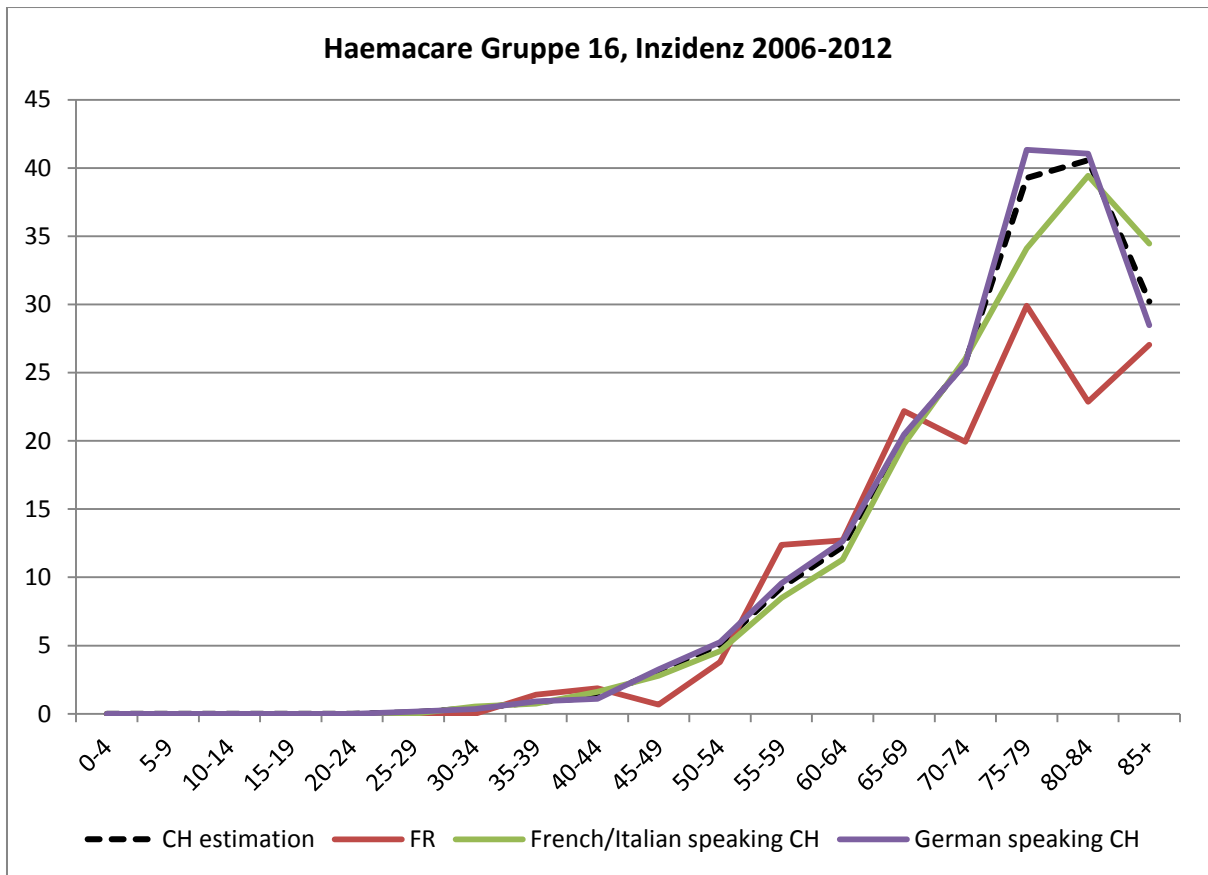
- ein monoklonales Protein (IgG, IgM oder IgA)
- mehr als 10% Infiltration des Knochenmarks durch monoklonale Plasmazellen (Klonalität in der Zytologie bestätigt)
- die Hämatopathologie
- die Flusszytometrie (Bestimmung der Monoklonalität)
- die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)
- eine klinische Beurteilung der knöchernen Läsionen

Das Multiple Myelom kann auch durch eine plasmozytäre Infiltration des Knochens von mindestens 10% diagnostiziert werden. Dies geht typischerweise mit einer Hyperkalzämie, einer Niereninsuffizienz sowie einer Anämie einher. Die Patienten äussern Knochenschmerzen, eine Grössenabnahme und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes.



<https://en.wikipedia.org/wiki/Hellerhoff> Typisches Bild in der Magnetresonanztomographie eines Multiplen Myeloms, Dr. M. Simko, CIMF 2016

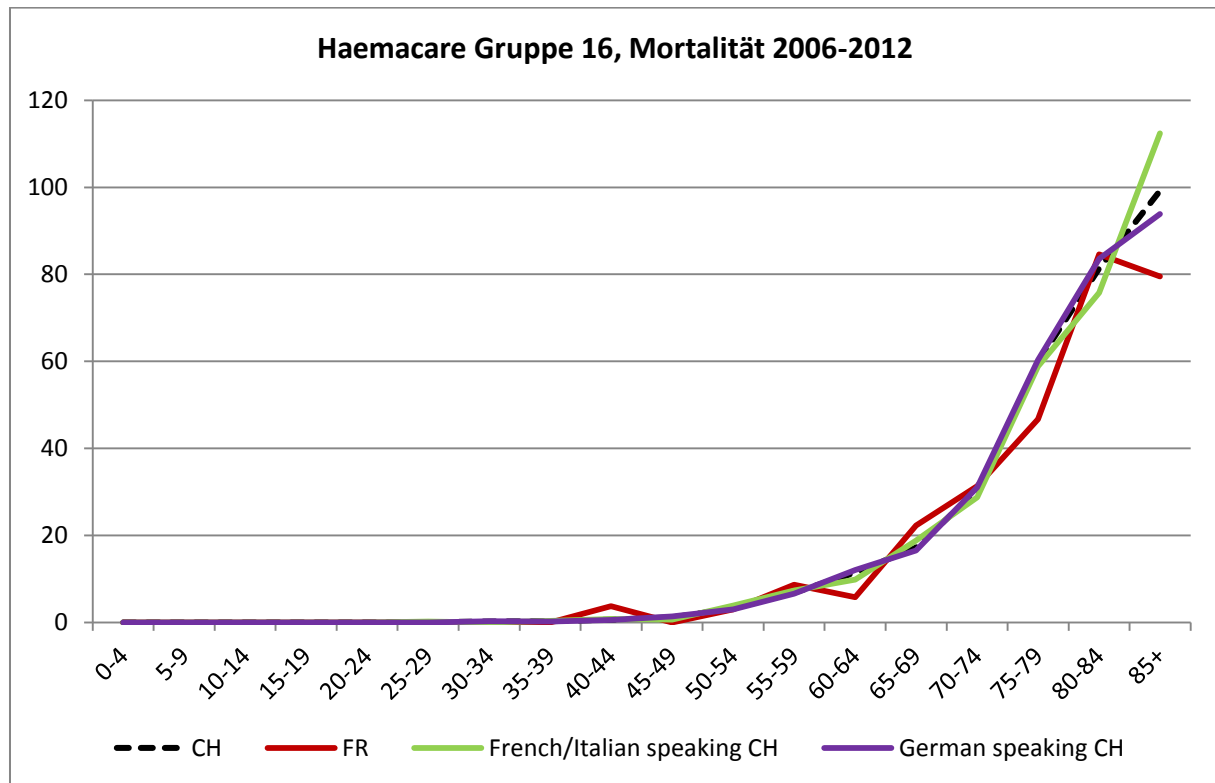
*Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)*





Im Vergleich zum Tessin und der französischsprachigen Schweiz sowie der Deutschschweiz ist im Kanton Freiburg ein deutlicher Unterschied der Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Alterskategorie der 70- bis 80-jährigen sichtbar. Erneut stellt sich die Frage, ob diese Diskrepanz durch eine mangelnde Erfassung der Daten oder durch Unterdiagnose dieser Altersgruppe entsteht. Aufgrund der Abflachung der Freiburger Mortalitätskurve sind beide Hypothesen plausibel (schlechte Auskunft für Todesschein).

**Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)**

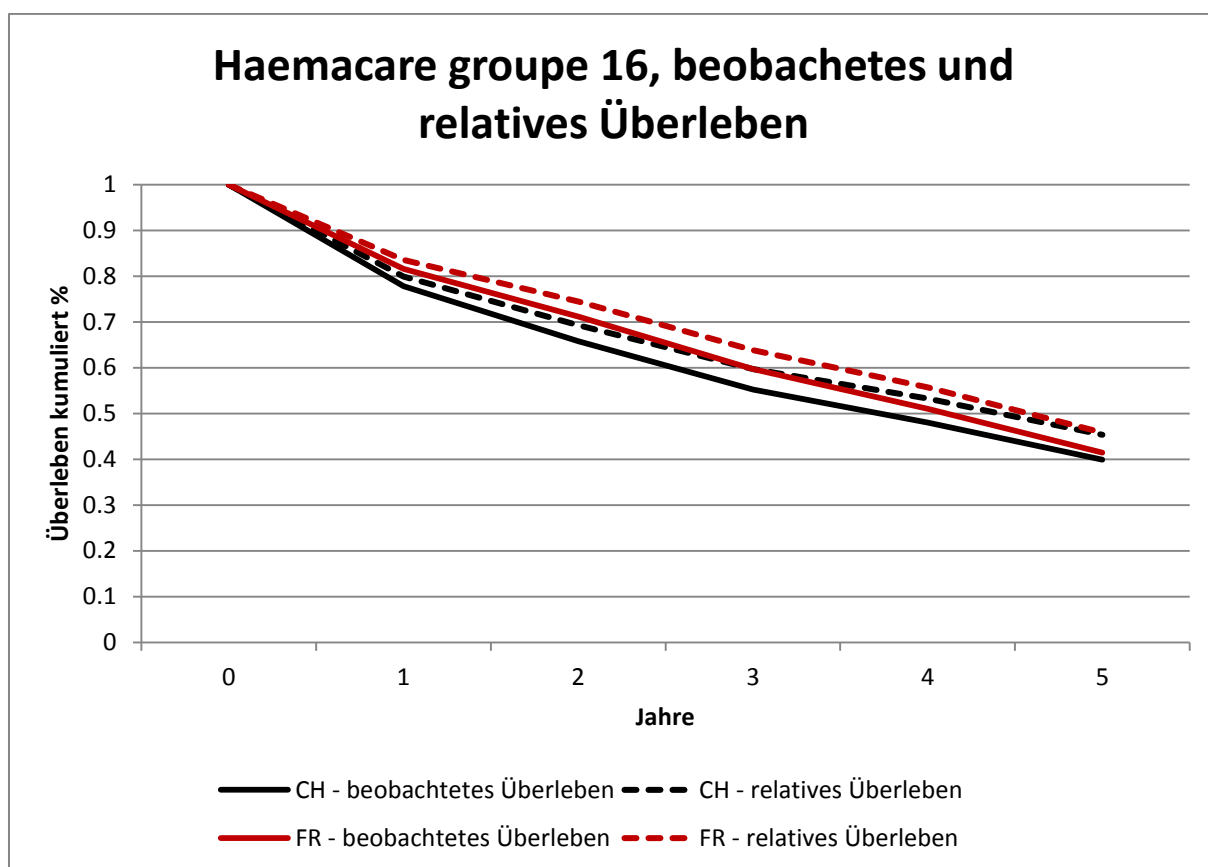


Die Behandlung des Multiplen Myeloms besteht aus gezielter Chemotherapie mit Möglichkeit einer autologen Stammzelltransplantation bei Patienten bis 70 Jahren und unter kompletter Remission.

Es ist also möglich, nach einer Chemotherapie eigene Stammzellen zu sammeln und dem Patienten wiedereinzusetzen. Dies ist bei Patienten über 70 Jahren nur in sehr seltenen Fällen indiziert.

Die Therapie des Multiplen Myeloms entwickelt sich dank dem besseren Verständnis der Zellbiologie und der Entwicklung von zahlreichen neuen Medikamenten rasant.

Das Multiple Myelom ist eine schwere und schmerzhaftes Erkrankung. Die Behandlungen sind schwerwiegend und die Sterberate bleibt hoch (besonders bei älteren Patienten).



**Zusammenfassung Gp 16: Neoplasien der Plasmazellen**

	Kanton Freiburg	Schweiz
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Männer	5.76	3.82
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Frauen	3.25	3.94
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Einwohnen	5.69	5.97
Relatives 5-Jahres-Überleben	45.84%	45.36%

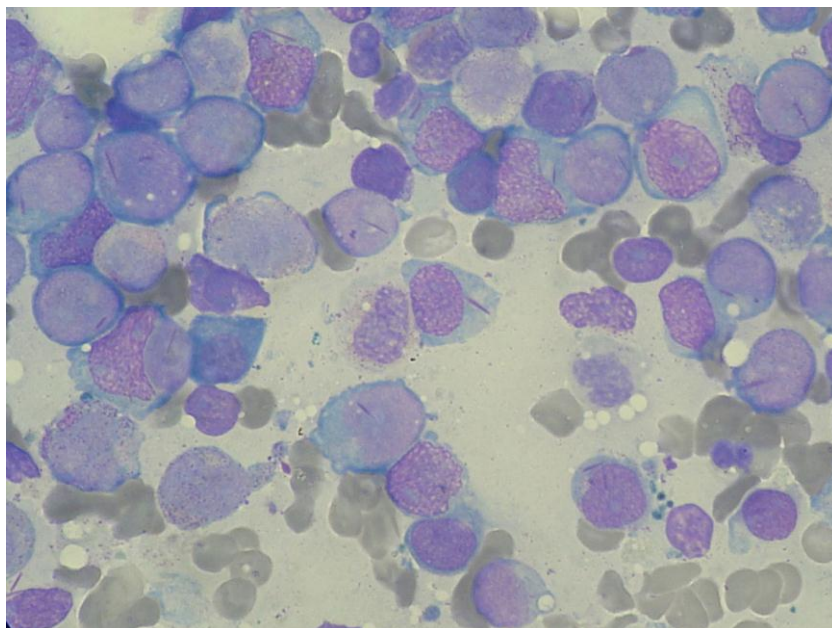
## Haemacare Gruppe 22: Akute myeloische Leukämie

### Morphologische Codes nach ICD-O(3)

9840	Akute myeloische Leukämie, M6-Typ	2
9861	Akute myeloische Leukämie o.n.A. (FAB- oder WHO-Typ nicht angegeben; siehe 9930/3)	29
9865	Akute myeloische Leukämie mit t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214	0
9866	Akute Promyelozytenleukämie, t(15;17)(q22;q11-12)	4
9867	Akute myelomonozytäre Leukämie	3
9869	Akute myeloische Leukämie mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1	0
9870	Akute Basophilenleukämie	0
9871	Akute myelomonozytäre Leukämie mit Eosinophilie	0
9872	Akute myeloische Leukämie mit minimaler Ausreifung	2
9873	Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung	2
9874	Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung	0
9891	Akute Monozytenleukämie	2
9895	Akute myeloische Leukämie mit Myelodysplasie-ähnlichen Veränderungen	11
9896	Akute myeloische Leukämie, t(8;21)(q22;q22)	3
9897	Akute myeloische Leukämie mit 11q23-Abnormitäten	1
9898	Myeloische Leukämie assoziiert mit Down-Syndrom	0
9910	Akute Megakaryoblastenleukämie	0
9911	Akute myeloische Leukämie (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	0
9920	Therapiebedingte myeloische Neoplasie	1
9930	Myelosarkom (siehe 9861/3)	2
9931	Akute Panmyelose mit Myelofibrose (C42.1)	3
9984	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation	0
9987	Therapiebedingtes myelodysplastisches Syndrom o.n.A.	1

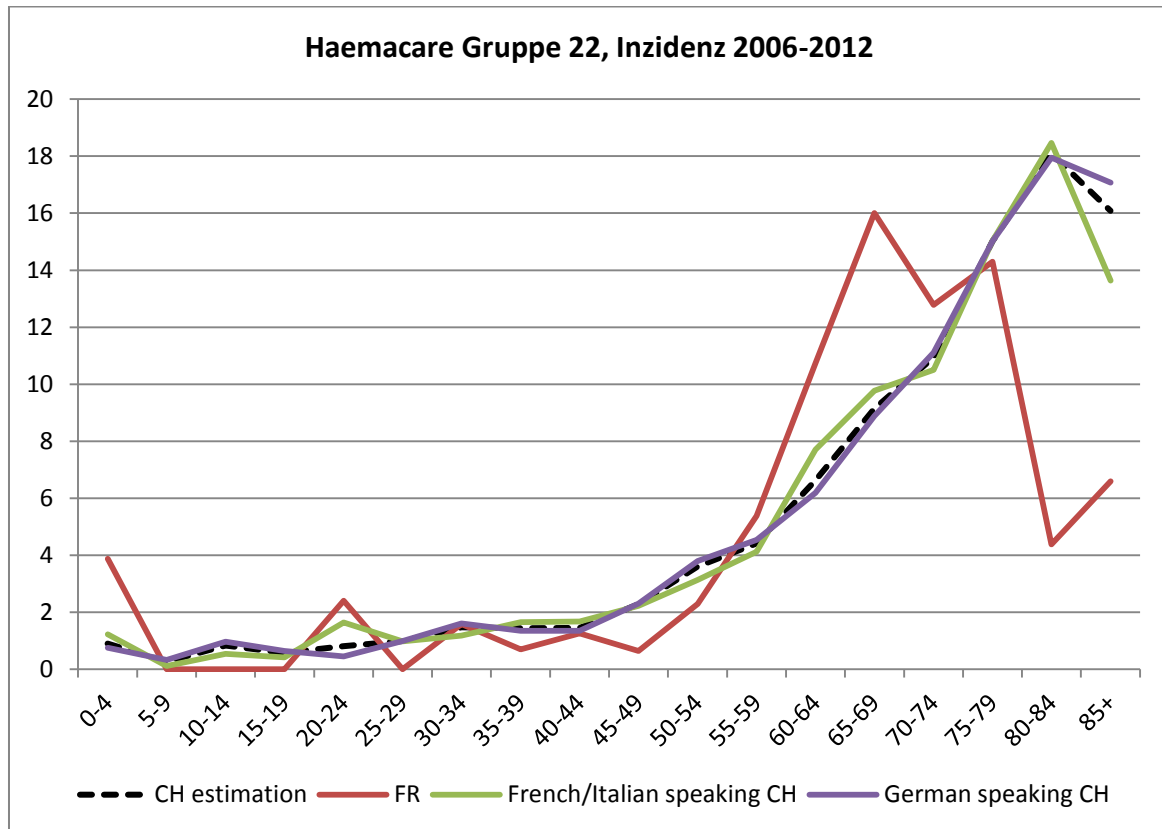
Üblicherweise werden unter dem Begriff akute myeloische Leukämie (AML) unterschiedliche Erkrankungen mit ähnlicher Klinik zusammengefasst, welche sich jedoch in Nomenklatur, Morphologie, Zytogenetik, Molekularbiologie und klinische Entwicklung unterscheiden (Wintrobe's Clinical Hematology, 12. Ausgabe).

Allen akuten myeloischen Leukämien liegt eine Mutation einer klonalen Vorläuferzelle in mehr oder weniger frühem Stadium der Differenzierung im Knochenmark zugrunde.

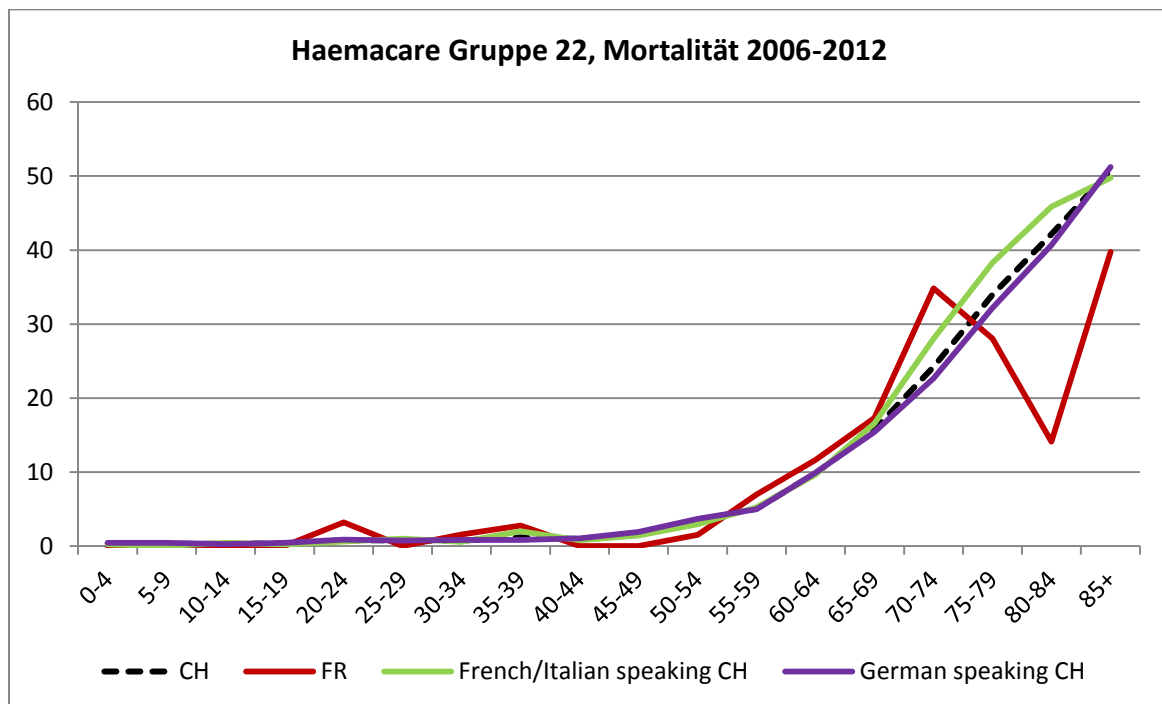


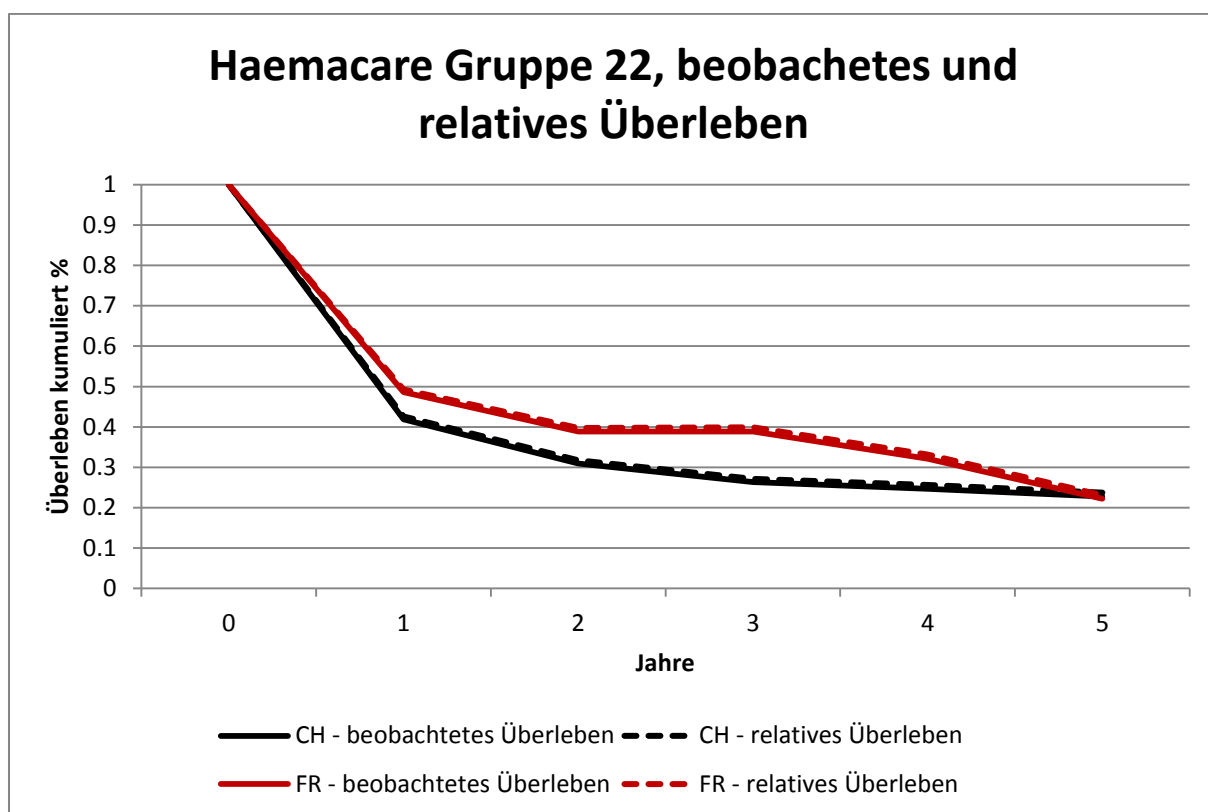
By Paulo Henrique Orlandi Mourao - Own work, CC BY-SA 3.0

**Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)**



**Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)**





Diese Grafik veranschaulicht den Schweregrad der Erkrankung: das 5-Jahres-Überleben der akuten myeloischen Leukämien (AML) beträgt weniger als 30%.

Die Behandlung der AML ist abhängig vom Subtypus. Viele Fortschritte werden im Bereich der diagnostischen Präzision erwartet, insbesondere betreffend Genetik und Klonalität der neoplastischen Zelle sowie Verlauf der Erkrankung unter Therapie.

Das 5-Jahres-Überleben variiert stark zwischen den verschiedenen Subtypen der AML. Leukämien mit häufigen zytogenetischen Anomalien haben im Gegensatz zu sekundären Leukämien ein besseres Überleben. Die schlechte Prognose ist trotz neuer Therapien in ganz Europa dieselbe.

#### Zusammenfassung Gp 22: Akute myeloische Leukämie

	Kanton Freiburg	Schweiz
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Männer	3.15	2.58
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Frauen	3.27	2.61
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Einwohner	4.47	4.54
Relatives 5-Jahres-Überleben	23.07%	23.71%

## Haemacare Gruppe 23: Myeloproliferative Neoplasien

Morphologische Codes nach ICD-O(3)

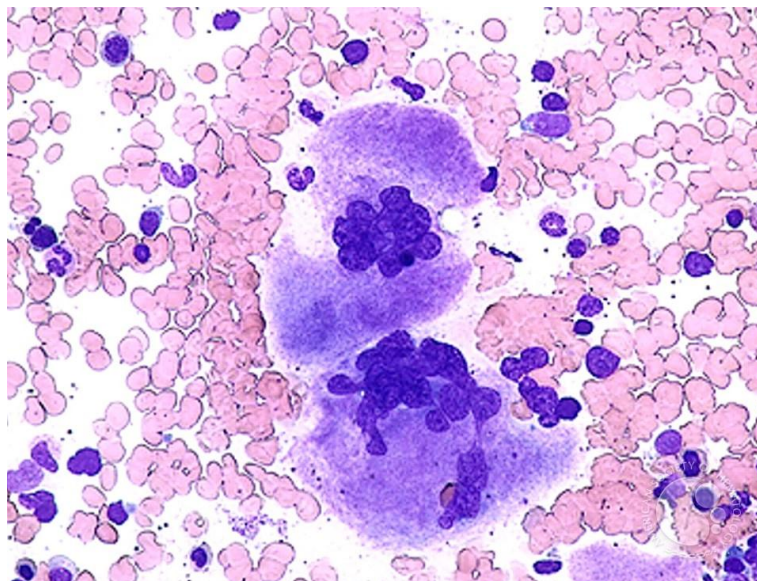
9740	Mastzellsarkom	0
9741	Maligne Mastozytose	0
9742	Mastzell-Leukämie (C42.1)	0
9863	Chronische myeloische Leukämie o.n.A.	11
9875	Chronische myeloische Leukämie, BCR/ABL positiv	5
9950	Polycythemia vera	25
9960	Myeloproliferative Neoplasie o.n.A.	0
9961	Primäre Myelofibrose	12
9962	Essentielle Thrombozythämie	33
9963	Chronische Neutrophilen-Leukämie	0
9964	Chronische eosinophile Leukämie o.n.A.	1
9965	Myeloische und lymphatische Neoplasien mit PDGFRA-Rearrangement	0
9966	Myeloische Neoplasien mit PDGFRB-Rearrangement	0
9967	Myeloische und lymphatische Neoplasien mit FGFR1-Abnormalitäten	0

Die myeloproliferativen Neoplasien oder myeloproliferativen Syndrome fassen verschiedene maligne Erkrankungen des Blutes zusammen. Die häufigsten sind:

- die essentielle Thrombozythämie
- die Polycythemia vera oder Vaquez-Krankheit
- die chronisch myeloische Leukämie
- die primäre oder idiopathische Myelofibrose

Die myeloproliferativen Erkrankungen sind selten und manifestieren sich durch unterschiedliche klinische Merkmale.

Die essentielle Thrombozytämie (ET) wird aufgrund eines Blutbildes mit erhöhter Thrombozytenzahl diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind die Patienten entweder beschwerdefrei oder äussern Schmerzen und Rötung der Extremität. In einigen Fällen kommt es im Rahmen dieser Erkrankung zu arteriellen Thrombosen (zerebrale Ischämie, Infarkte) oder seltener zu Blutungen. Bei guter Betreuung haben die Patienten eine gute Prognose mit praktisch normaler Lebenserwartung.



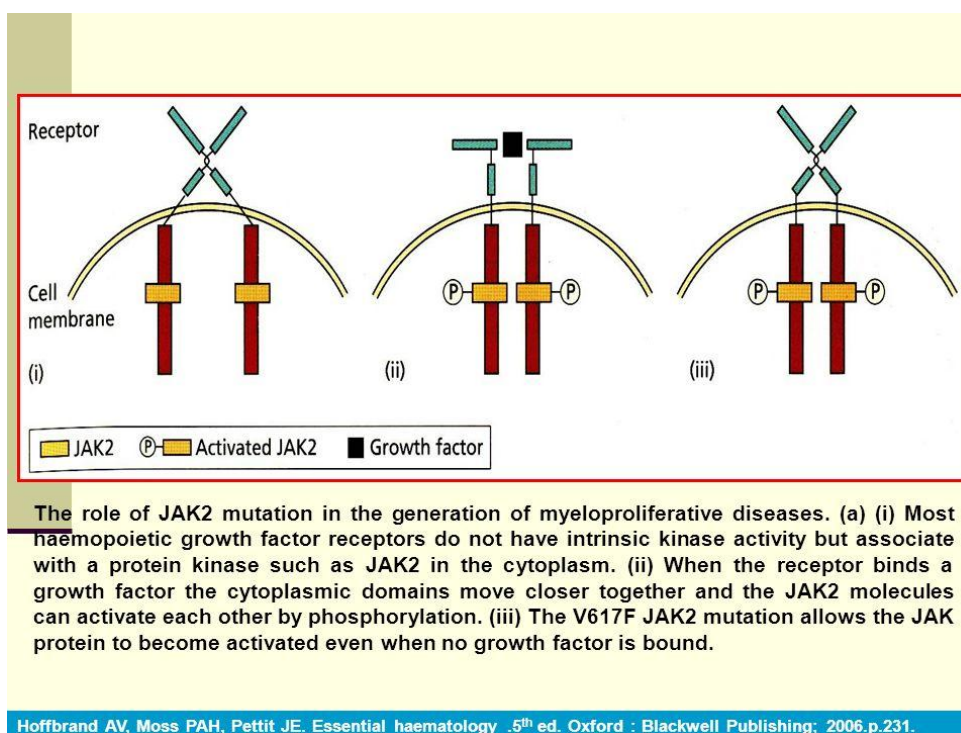
[www.JIM.fr](http://www.JIM.fr)

Patienten mit einer Polycythemia vera (PV) haben typischerweise eine gerötete Gesichtspartie sowie gerötete Hände. Die Milz ist häufig tastbar. Die häufigste Komplikation im Rahmen einer PV ist die arterielle oder venöse Thrombose. Die Behandlung dieser Erkrankung erfolgt durch Aderlasse sowie Aspirin oder Antikoagulation, zytostatische Medikamente oder zielgerichtete Medikamente (anti-JAK2 sind effizient, auch wenn keine Mutation vorhanden ist. Sie sind indiziert bei Progredienz zu Fibrose). Auf lange Sicht ist die Prognose der PV in den meisten Fällen gut.

Vor über 20 Jahren hat die Entdeckung der genetischen Sequenz bcr-abl des Philadelphia Chromosoms die Lebenserwartung der Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) revolutioniert. Die erste zielgerichtete Therapie, das Imatinib, wirkt spezifisch auf diese genetische Mutation. Die CML äussert sich klinisch durch Bauchschmerzen, bedingt durch die Vergrößerung der Milz, oder durch Gichtschübe. Im Blutbild ist eine starke Vermehrung der weissen Blutkörperchen sichtbar. Dank den Fortschritten im Bereich der Therapie konnte das Überleben von 5-7 Jahren auf aktuell 20 Jahre verbessert werden.

Seltener sind die primären Myelofibrosen. Diese Erkrankungen sind trotz bekannter Genetik (Mutationen von JAK2, CALR, MPL)<sup>10</sup> und zielgerichteten Therapien schwierig zu behandeln. Die primären Myelofibrosen können zu aggressiveren Erkrankungen wie eine akute Leukämie oder einem aplastischen Syndrom fortschreiten.

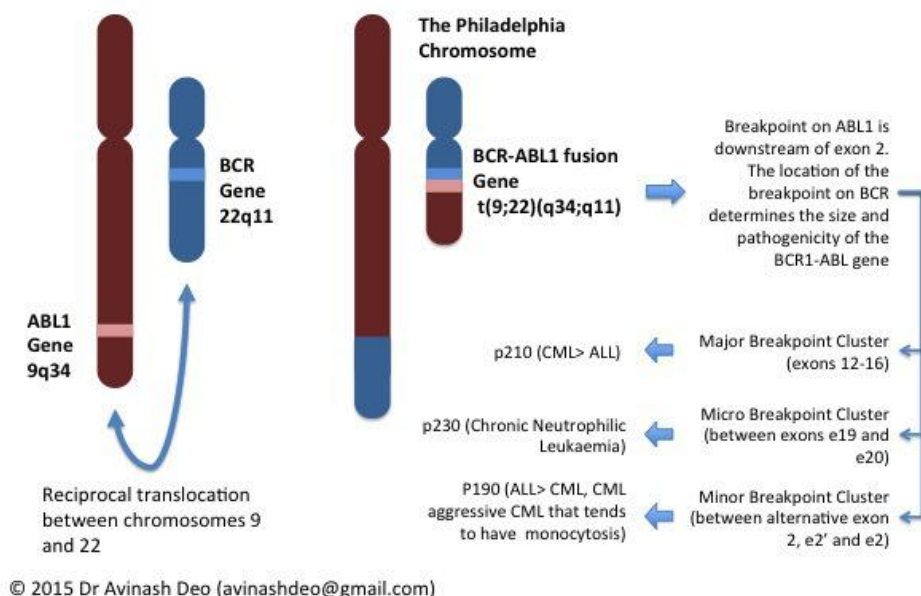
Alle myeloproliferativen Syndrome werden durch eine genetische Dysregulation verursacht, welche zu einer Überproduktion von Zellen im Knochenmark oder seltener in Leber oder Milz führt. Bei drei der Syndrome, der essentiellen Thrombozytämie, der Polycythemia vera und einigen Fällen der primären Myelofibrose, trägt eine Mutation der Janus Kinase oder JAK2 massgeblich zur Krankheitsentstehung bei.



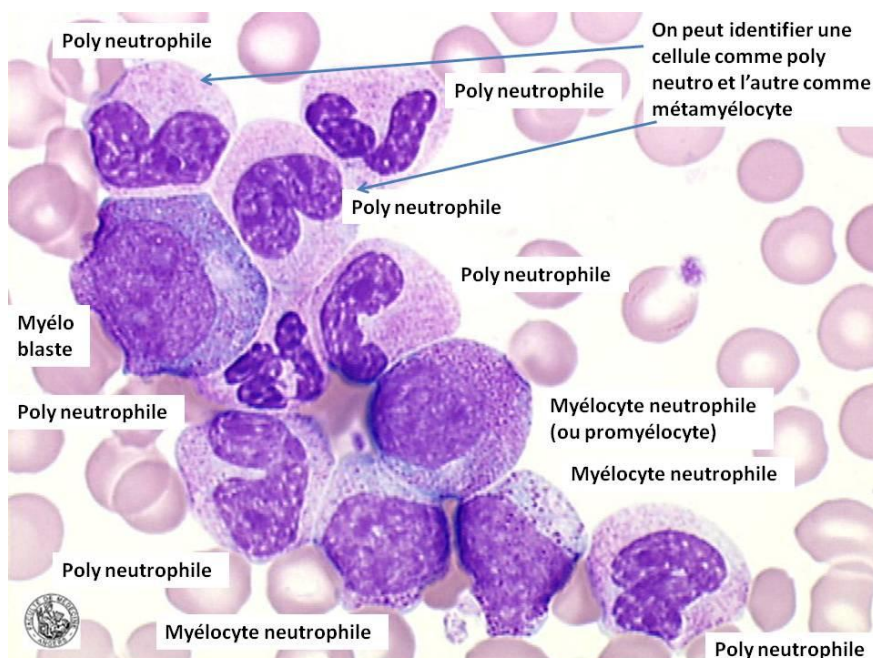
<sup>10</sup> JAK2, CALR, MPL: Gensequenzen auf denen Mutationen zu einem myeloproliferativen Syndrom führen können.

Die chronisch myeloische Leukämie wird durch eine Translokation der bcr-abl Gene verursacht, das sogenannte Philadelphia Chromosom.

### Molecular Biology of Chronic Myeloid Leukaemia



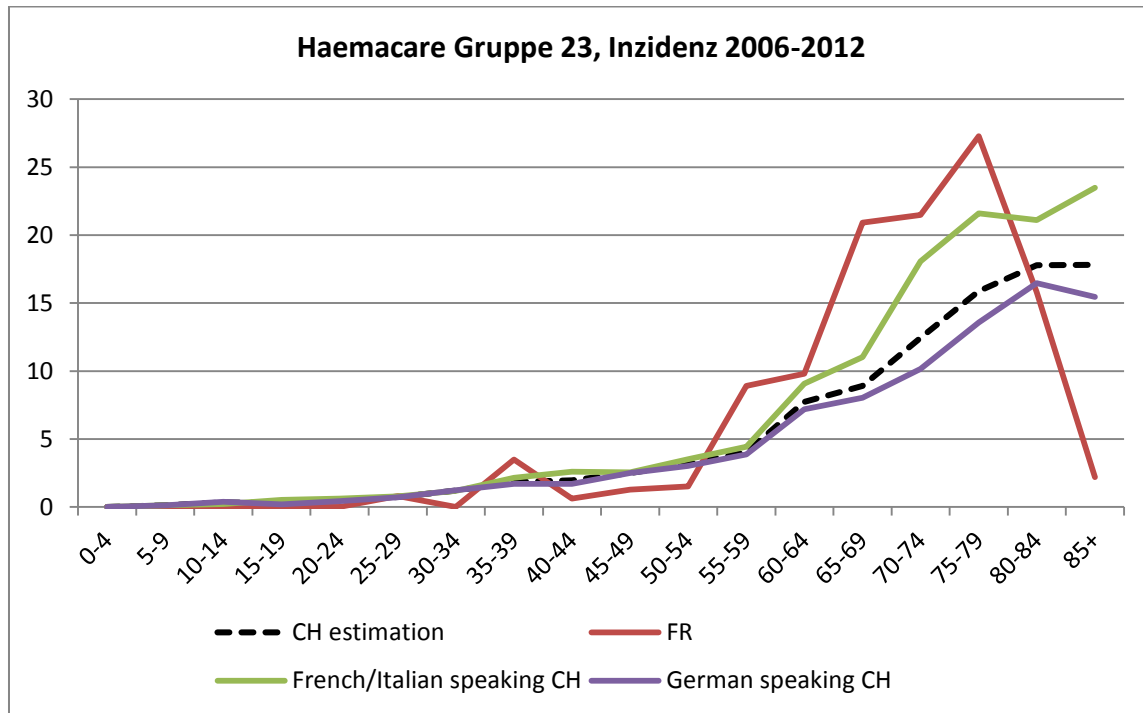
Diese genetischen Mutationen sind erworben und werden nicht vererbt.



Im peripheren Blut ist eine Hyperleukozytose, assoziiert mit unreifen (polynukleären) Zellen und Vorläuferzellen (Myelozyten, Myeloblasten) nachweisbar.

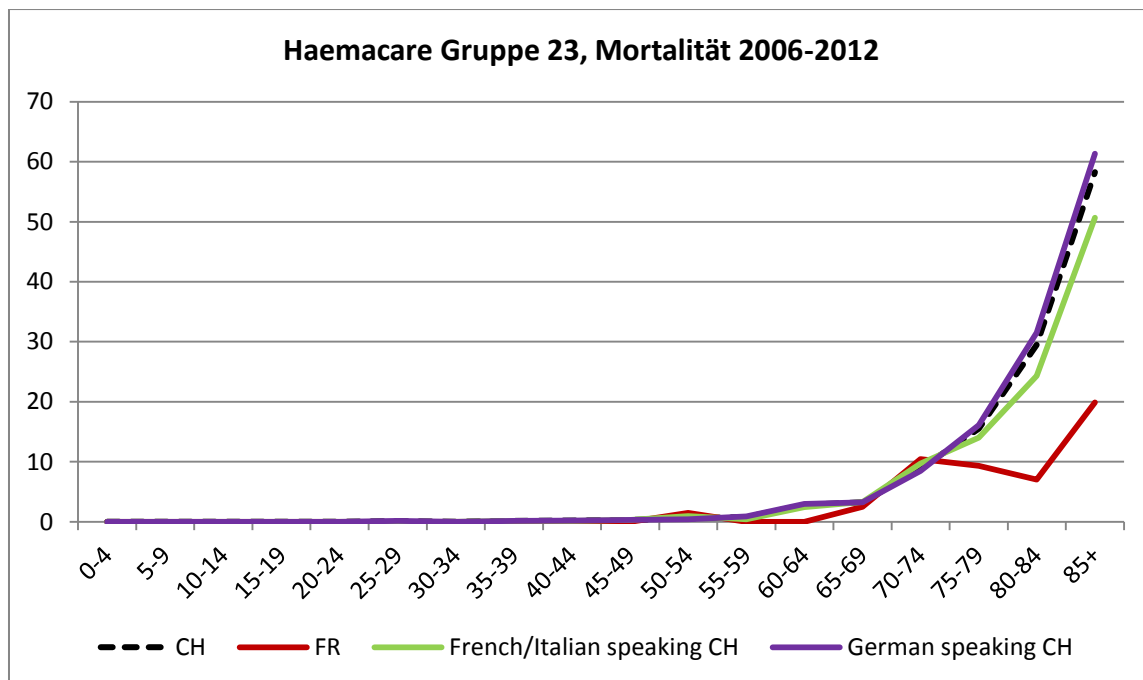


**Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)**



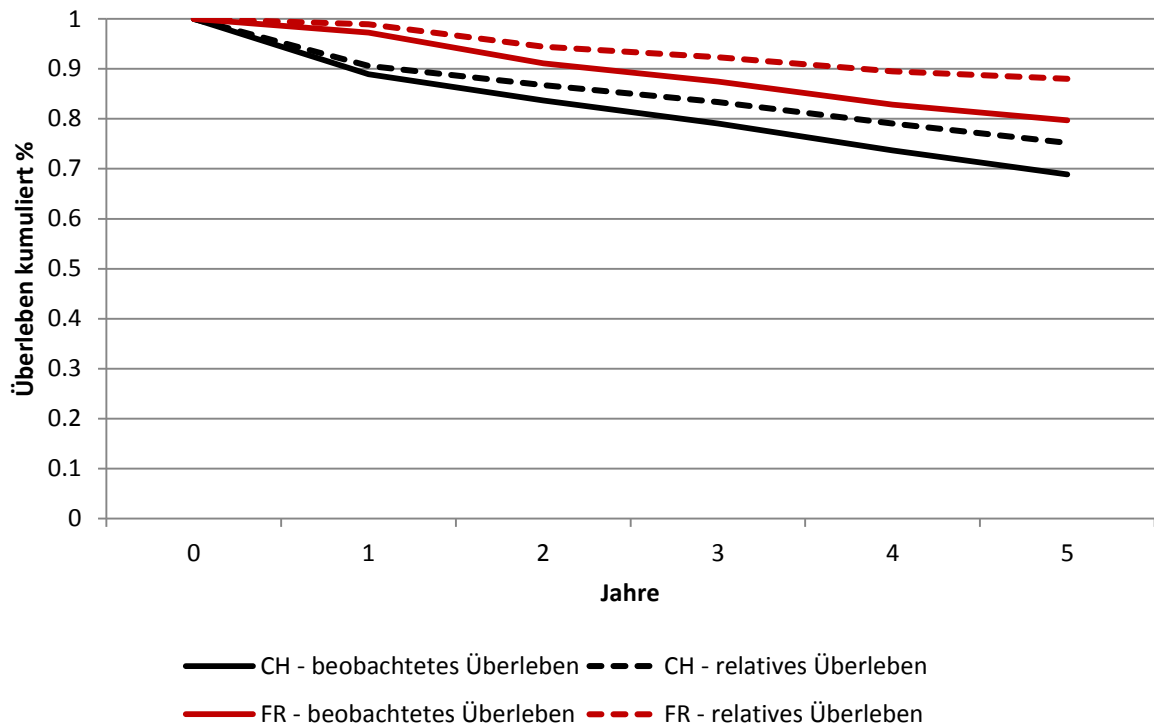
An dieser Stelle kann die gleiche Bemerkung gemacht werden, wie für die Gruppe 16 (Neoplasien der Plasmazellen). Der steile Abfall der Inzidenz- sowie die Abflachung der Mortalitätskurve bei den über 80-jährigen im Kanton Freiburg spricht für eine mangelnde Erfassung der myeloproliferativen Syndrome im entsprechenden Alterssegment, wahrscheinlich verursacht durch eine Unterdiagnose dieses Patientenkollektivs.

**Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)**



**Überleben**

## Haemacare Gruppe 23, beobachtetes und relatives Überleben



### Zusammenfassung Gp 23: Myeloproliferative Neoplasien

	Kanton Freiburg	Schweiz
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Männer	4.11	2.98
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Frauen	3.43	2.70
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Einwohnen	0.97	1.86
Relatives 5-Jahres-Überleben	88.01%	75.19%

## Haemacare 24: Myelodysplastische Syndrome

Morphologische Codes nach ICD-O(3)

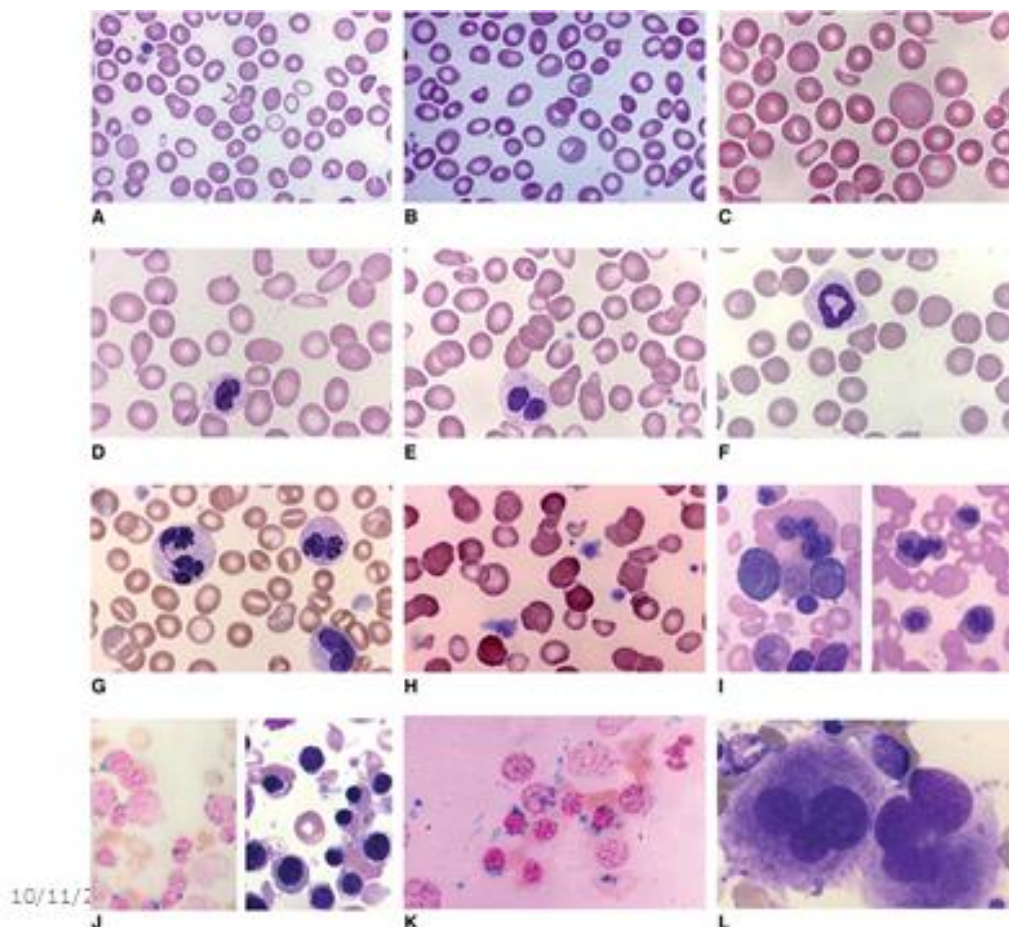
9980	Refraktäre Anämie	5
9982	Refraktäre Anämie mit Sideroblasten	0
9983	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss	3
9985	Refraktäre Zytopenie mit Mehrlinien-Dysplasie	3
9986	Myelodysplastisches Syndrom mit 5q-Deletion (5q-)	3
9989	Myelodysplastisches Syndrom o.n.A.	59
9991	Refraktäre Neutropenie	0
9992	Refraktäre Thrombozytopenie	0

Die myelodysplastischen Syndrome scheinen unterdiagnostiziert, dies liegt womöglich an der schwierigen Diagnosestellung dieser Erkrankungen. Eine multidisziplinäre Zusammenarbeit ist unabdingbar, um die Syndrome besser zu verstehen und das Überleben durch zielgerichtete Therapien zu verbessern. In der Tat beträgt das 5-Jahres-Überleben aktuell nur 36%!

Das myelodysplastische Syndrom (MDS) ist ein Sammelbegriff für Erkrankungen von Stammzellen (klonale Erkrankung), die sich durch eine oder mehrere Zytopenien im peripheren Blut äussern, nämlich Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie.

In der Knochenmarksbiopsie ist viel ineffiziente Hämatopoiese und Zeichen von Dysplasie sichtbar.

Die Klassifikation der Myelodysplasien wurde zuletzt 2016 durch die WHO festgelegt:



- A, B und C** stellt die Anomalien der roten Blutkörperchen im peripheren Blutbild dar.
- D, E, F und G** stellen die Anomalien der Leukozyten dar: Pseudo-Pelger, Annulozyten.
- H** zeigen die Anomalien der Thrombozyten auf.
- I, J und K** zeigen die Anomalien der Vorläuferzellen des Knochenmarks auf, v.a. der Erythrozyten, mit Nachweis einer pathologischen Nutzung des Eisens (blau), welches die Zellkerne der Erythroblasten umgibt.
- L** stellt pathologische Vorläufer der Thrombozyten dar: Megakaryozyten

Einige seltene Fälle des myelodysplastischen Syndroms sind mit hereditären Faktoren, wie die Trisomie 21, Trisomie 8 oder die Fanconi-Anämie, assoziiert. Die allermeisten Fälle treten jedoch sporadisch auf und sind altersbedingt.

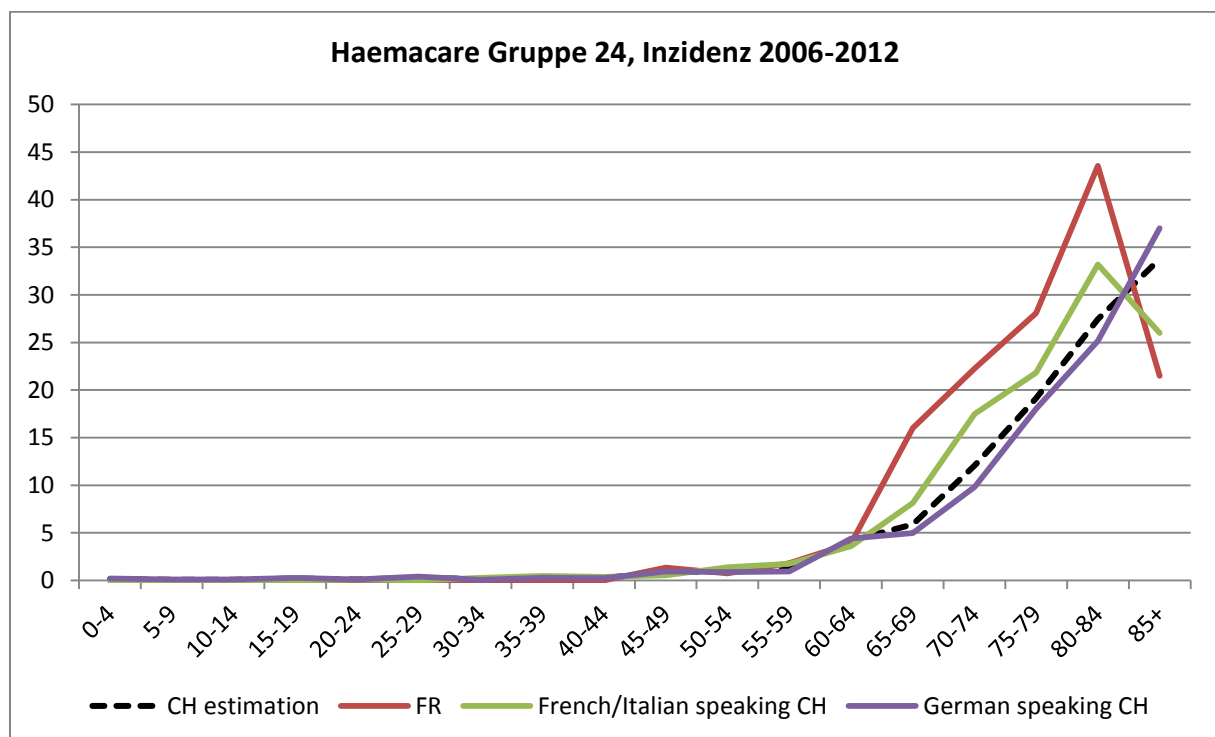
Für die Prognose ist es wesentlich, die genetischen Anomalien zu bestimmen.

Klinisch äussern sich Myelodysplasien durch Blässe (Anämie), Infektionen (Leukopenie) und Blutungen (Thrombopenie und Dysfunktion der Thrombozyten).

Die Behandlung besteht hauptsächlich in der Transfusion der mangelnden Elemente oder Chemotherapie. In einigen Fällen kann eine Knochenmarkstransplantation durchgeführt werden.

Das myelodysplastische Syndrom ist eine schwerwiegende und relative häufige Erkrankung. Die Lebenserwartung ist abhängig von der Anzahl vorhandener Anomalien und variiert zwischen 4 Jahren und 6 Monaten.

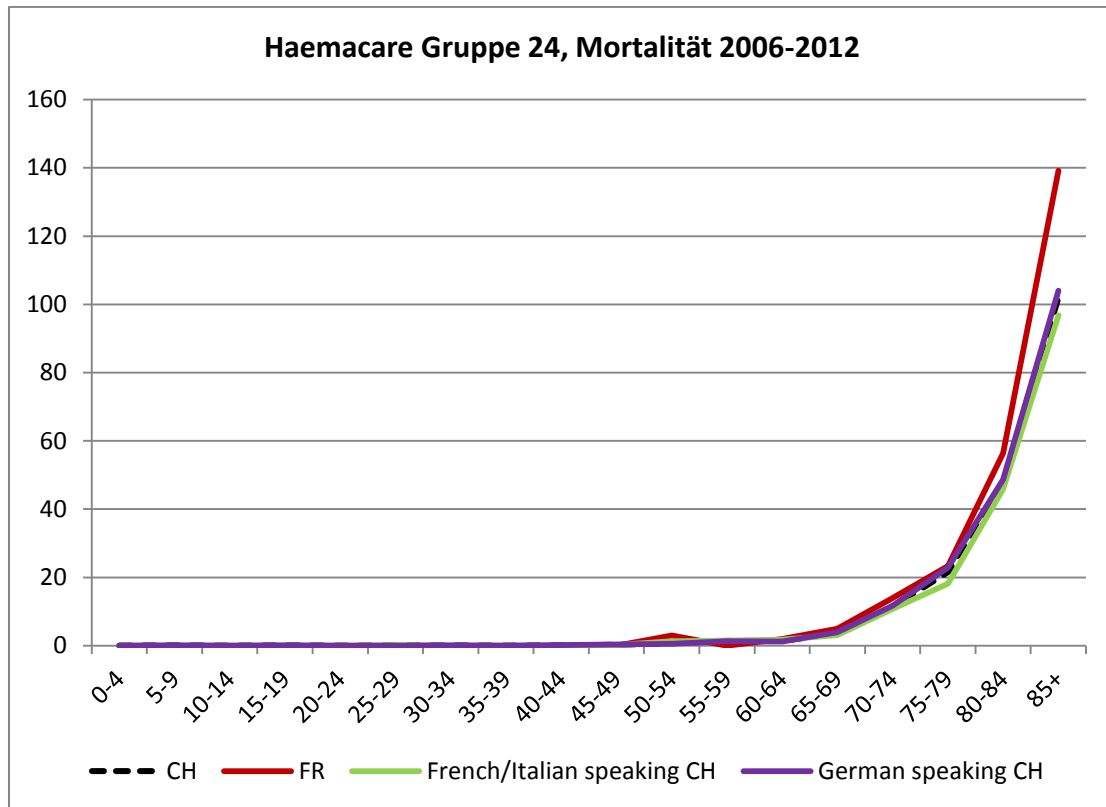
#### Inzidenz (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)



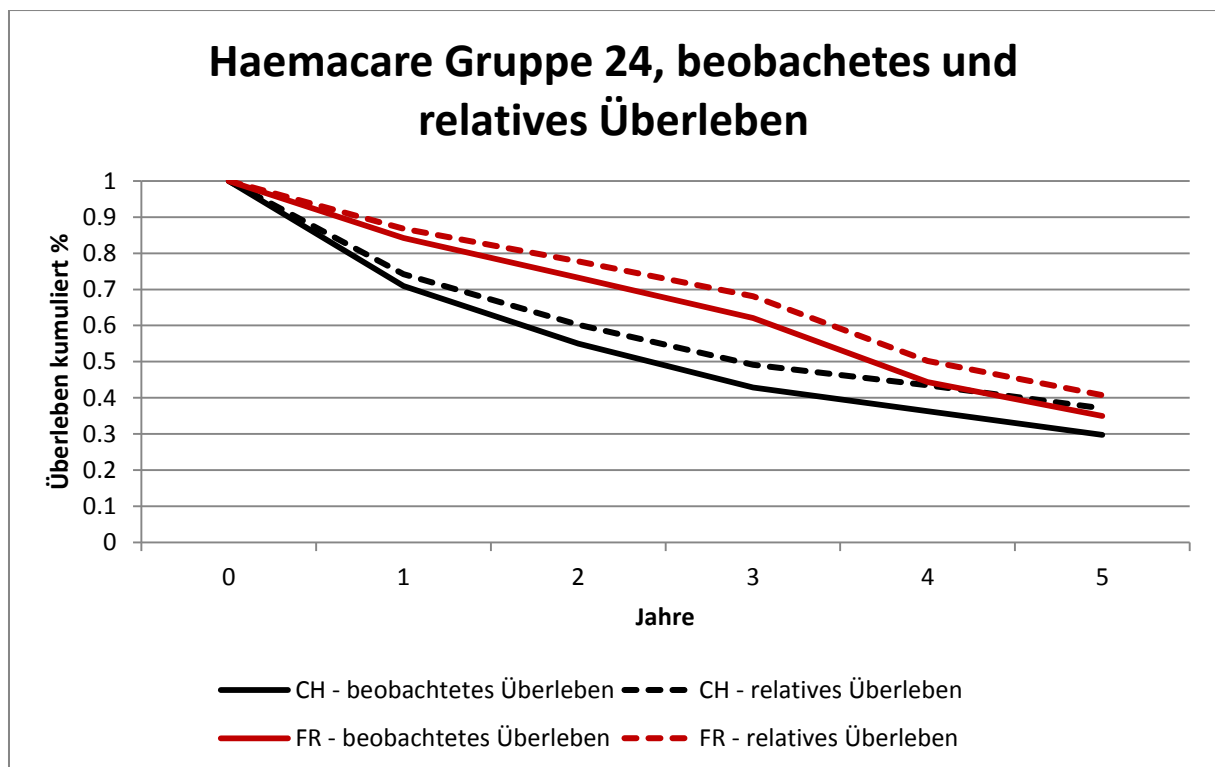
Myelodysplastische Syndrome werden offenbar im Alterssegment der über 79-jährigen deutlich unterdiagnostiziert. Der Knick der Inzidenzkurve bei 80-84 Jahren des Kantons Freiburgs und der französischsprachigen Schweiz/Tessin spricht für eine mangelnde Erfassung der Myelodysplasien dieser Regionen im Vergleich zur Deutschschweiz.

Die Alterung der Bevölkerung und die Umwelteinflüsse lassen für die nächsten 10 Jahre andere Zahlen vermuten.

**Mortalität (standardisierte Werte nach Alter, Schweizer Bevölkerung)**



**Überleben**



## Zusammenfassung Gp 24: Myelodysplastische Syndrome

	Kanton Freiburg	Schweiz
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Männer	2.83	1.69
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Frauen	3.11	1.41
Inzidenzrate nach Alter standardisiert (Schweiz), pro 100'000 Einwohnen	3.35	2.66
Relatives 5-Jahres-Überleben	40.73%	37.10%

\*\*\*\*\*

## Schlusswort

Dr C. Plancherel Levy

Die Publikation des Freiburger Krebsregister zu den malignen Hämopathien erscheint in mehreren Aspekten interessant.

Zunächst werden ähnliche Inzidenzraten beschrieben, wie in anderen Registern der Schweiz. Müssen wir also davon ausgehen, dass die von der Landwirtschaft verwendeten Produkte keinen Einfluss auf diese Erkrankungen haben? Beim Vergleich mit der Schweiz muss man zugeben, dass das ganze Land von Landwirtschaft geprägt ist. Unsere Daten müssten mit denjenigen aus anderen, weniger oder nicht-landwirtschaftlichen Ländern verglichen werden, welche Register mit denselben Standards haben, um signifikante Unterschiede feststellen zu können.

Auf der anderen Seite zeigen die Inzidenz- und Mortalitätskurven des Kantons eine hohe Rate von Nichterfassung oder Unterdiagnostik der malignen Hämopathien für die höchsten Alterskategorien.

Es besteht sicherlich eine gewisse diagnostische Schwäche, welche besonders bei älteren Personen (70 Jahre und älter) aufgezeigt werden konnte. Es ist notwendig, die Ärzteschaft über den Zweck der Diagnose sowie der Meldung dieser malignen Pathologien zu sensibilisieren, um bessere Daten und somit aussagekräftigere Statistiken zu erhalten.

Es ist schwierig, bei dieser bescheidenen Arbeit, die viele Fragen offenlässt, einen Schlusspunkt zu setzen. Sie soll vor allem ein «travelling» zum Thema der malignen Hämopathien, welche durch das Freiburger Krebsregister im Zeitraum von 2006 bis 2012 erfasst wurden, darstellen.

\*\*\*\*\*

## Klassifikation der malignen Hämopathien nach HAEMACARE

ICD-O-3 Description	HAEMACARE group number	ICD-O-3 Morphology Code	Morphology description in clear
Lymphoma, NOS	1	9590	Malignant lymphoma, NOS
NH lymphoma, NOS	2	9591	Malignant lymphoma, non-Hodgkin, NOS
Composite Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma	3	9596	Composite Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma
Hodgkin lymphoma, nodular lymphocyte predominance	4	9659	Hodgkin lymphoma, nodular lymphocyte predominance
Classical HL, NOS  Classical HL, lymphocyte rich Classical HL, nodular sclerosis  Classical HL, mixed cellularity Classical HL, lymphocyte depletion	5	9650	Hodgkin lymphoma, NOS
	5	9661	Hodgkin granuloma [obs]
	5	9662	Hodgkin sarcoma [obs]
	5	9651	Hodgkin lymphoma, lymphocyte-rich
	5	9663	Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis, NOS
	5	9664	Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis, cellular phase
	5	9665	Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis, grade 1
	5	9667	Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis, grade 2
	5	9652	Hodgkin lymphoma, mixed cellularity, NOS
	5	9653	Hodgkin lymphoma, lymphocyte depletion, NOS
	5	9654	Hodgkin lymphoma, lymphocyte depletion, diffuse fibrosis
	5	9655	Hodgkin lymphoma, lymphocyte depletion, reticular
	Chronic lymphocytic leukaemia/ Small lymphocytic lymphoma	6	9670
6		9823	B-cell chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma
Immunoproliferative diseases	7	9760	Immunoproliferative disease, NOS
	7	9671	Malignant lymphoma, lymphoplasmacytic
	7	9761	Waldenström macroglobulinemia
	7	9762	Heavy chain disease, NOS
Mantle cell / centrocytic	8	9673	Mantle cell lymphoma
Follicular B lymphoma	9	9690	Follicular lymphoma, NOS
	9	9691	Follicular lymphoma, grade 2
	9	9695	Follicular lymphoma, grade 1
	9	9698	Follicular lymphoma, grade 3
Diffuse B lymphoma	10	9675	Malignant lymphoma, mixed small and large cell, diffuse [obs]
	10	9678	Primary effusion lymphoma
	10	9679	Mediastinal large B-cell lymphoma
	10	9680	Malignant lymphoma, large B-cell diffuse, NOS
	10	9684	Malignant lymphoma, large B-cell, diffuse, immunoblastic, NOS
Burkitt's	11	9687	Burkitt lymphoma, NOS
	11	9826	Burkitt cell leukaemia
Marginal zone lymphoma	12	9689	Splenic marginal zone, B-cell lymphoma
	12	9699	Marginal zone B-cell lymphoma, NOS/MALT lymphoma



	12	9764	Immunoproliferative small intestinal disease (Mediterranean lymphoma)
T lymphoma cutaneous	13	9700	Mycosis fungoides
	13	9701	Sézary syndrome
	13	9709	Cutaneous T-cell lymphoma, NOS
	13	9718	Primary cutaneous CD30 positive T cell lymphoproliferative disorder
	13	9708	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Other T cell lymphomas	14	9702	Mature T-cell lymphoma
	14	9705	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
	14	9714	Anaplastic large cell lymphoma, Tcell and Null cell type
	14	9716	Hepatosplenic gd-cell lymphoma
	14	9717	Intestinal T-cell lymphoma
	14	9948	Aggressive NK-cell leukaemia
	14	9719	NK/T cell lymphoma, nasal type
	14	9827	Adult T-cell leukaemia/lymphoma (HTLV-1 positive)
	14	9831	T-cell large granular lymphocytic leukaemia
	14	9834	Prolymphocytic leukaemia, T-cell type
Lymphoblastic lymphoma/Acute (precursor cell) lymphatic leukaemia	15	9727	Precursor cell lymphoblastic lymphoma, NOS
	15	9728	Precursor B- cell lymphoblastic lymphoma
	15	9729	Precursor T-cell lymphoblastic lymphoma
	15	9835	Precursor cell lymphoblastic leukaemia, NOS
	15	9836	Precursor B-cell lymphoblastic leukaemia
	15	9837	Precursor T-cell lymphoblastic leukaemia
Plasma cells neoplasms	16	9731	Plasmacytoma, NOS
	16	9734	Plasmacytoma, extramedullary
	16	9732	Multiple myeloma
	16	9733	Plasma cell leukaemia
Mature B cell leukaemia	17	9833	Prolymphocytic leukaemia, B-cell type
Mature B cell leukaemia, hairy cell	18	9940	Hairy cell leukaemia
Lymphatic leukaemia, NOS	19	9820	Lymphoid leukaemia, NOS
	19	9832	Prolymphocytic leukaemia, NOS
Leukaemia, NOS	20	9800	Leukaemia, NOS
	20	9801	Acute leukaemia, NOS
	20	9805	Acute biphenotypic leukaemia
Myeloid leukaemia, NOS	21	9860	Myeloid leukaemia, NOS

Acute myeloid leukaemia	22	9840	Acute myeloid leukaemia, M6 type
	22	9861	Acute myeloid leukaemia, NOS
	22	9867	Acute myelomonocytic leukaemia
	22	9870	Acute basophilic leukaemia
	22	9872	Acute myeloid leukaemia minimal differentiation
	22	9873	Acute myeloid leukaemia, without maturation
	22	9874	Acute myeloid leukaemia with maturation
	22	9891	Acute monocytic leukaemia
	22	9910	Acute megakarioblastic leukaemia
	22	9930	Myeloid sarcoma
	22	9866	Acute promyelocytic leukaemia
	22	9871	Acute myeloid leukaemia with abnormal marrow eosinophils
	22	9896	Acute myeloid leukaemia, t(8,21) (q22,q22)
	22	9897	Acute myeloid leukaemia, 11q23 abnormalities
	22	9895	Acute myeloid leukaemia, with multilineage dysplasia
	22	9984	Refractory anaemia with excess blasts in transformation [obs]
	22	9920	Therapy-related acute myeloid leukaemia, NOS
22	9987	Therapy-related myelodysplastic syndrome, NOS	
22	9931	Acute panmyelosis with myelofibrosis	
Myeloproliferative neoplasms	23	9740	Mastocytoma, NOS/mast cell sarcoma
	23	9741	Malignant mastocytosis
	23	9742	Mast cell leukaemia
	23	9863	Chronic myeloid leukaemia, NOS
	23	9875	Chronic myelogenous leukaemia, BCR/ABL 1 positive
	23	9950	Polycythemia vera
	23	9961	Myelosclerosis with myeloid metaplasia
	23	9962	Essential thrombocythemia
	23	9963	Chronic neutrophilic leukaemia
	23	9964	Hypereosinophilic syndrome
	23	9960	Chronic myeloproliferative disease, NOS
Myelodysplastic syndrome	24	9980	Refractory anaemia
	24	9982	Refractory anaemia with sideroblasts
	24	9983	Refractory anaemia with excess blasts
	24	9985	Refractory cytopenia with multilineage dysplasia
	24	9986	Myelodysplastic syndrome 5q deletion (5q-) syndrome
	24	9989	Myelodysplastic syndrome, NOS
Myelodysplastic/Myeloproliferative neoplasms	25	9945	Chronic myelomonocytic leukaemia
	25	9876	Atypical chronic myeloid leukaemia, BCR/ABL-1 negative
	25	9946	Juvenile myelomonocytic leukaemia
	25	9975	Myeloproliferative/myelodysplastic neoplasm, unclassifiable

**NB: Die verschiedenen Entitäten innerhalb einer HAEMACARE Gruppe entsprechen Gruppen oder Subgruppen, welche ausführlicher untersucht werden könnten.**

## Glossar

### Abkürzungen

AIHA	autoimmunhämolytische Anämie
bcr-abl	Protein, welches durch ein mutiertes Gen auf dem Chromosom 22 in bestimmten Leukämie-Arten kodiert wird.
CFU-E	colony-forming unit erythroid
CFU-G	colony-forming unit granulocyte
CFU-GEMM	colony-forming unit granulocyte-erythroid-megacaryocyte-monocyte
CFU-GM	colony-forming unit granulocyte-monocyte
DLBCL	diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EPO	Erythropoietin
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF or GCSF), auch bekannt als "colony-stimulating factor 3" (CSF 3)
AL	akute Leukämie
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
CML	chronische myeloische Leukämie
MM	Multiples Myelom
PV	Polycythemia vera
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
ET	Essentielle Thrombozytopenie

### Chemotherapie/zytostatisch

Einige in den chemotherapeutischen Behandlungen verwendeten Produkte töten die Krebszellen (zytolytisch) nicht, aber verlangsamen oder blockieren deren Vermehrung (zytostatisch).

### Inzidenz

Die Inzidenz (oder Inzidenzrate) ist die Anzahl neuer Fälle einer beobachteten Pathologie über einen bestimmten Zeitraum und für eine bestimmte Bevölkerung. Sie ist eines der wichtigsten Kriterien für die Beurteilung der Häufigkeit und Schnelligkeit, in der eine Pathologie auftritt.

### Prävalenz

In der Epidemiologie ist die Prävalenz ein Messwert für den Gesundheitszustand einer Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt. Für eine bestimmte Krankheit wird sie berechnet, indem man die Anzahl der Krankheitsfälle, die zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Bevölkerung auftreten (unabhängig davon ob sie schon früher oder erst vor kurzem diagnostiziert worden sind), zur Gesamtbevölkerung in Beziehung setzt. Die Prävalenz wird im Allgemeinen als Rate ausgedrückt.<sup>11</sup>

### Beobachtetes Überleben

Die Berechnung des beobachteten Überlebens berücksichtigt nur das Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Tod.

<sup>11</sup> <http://fr.wikipedia.org/wiki/Prévalence>

## Relatives Überleben

Die Berechnung des relativen Überlebens erfolgt aufgrund eines Berichtigungsfaktors, der dem allgemeinen Sterberisiko für jedes Alter entspricht. Das relative Überleben drückt den direkt mit der berücksichtigten Krankheit verbundenen Anteil des Überlebens aus, d.h. alle anderen Todesursachen ausgeschlossen.

## Brutto-Inzidenzraten

Isoliert betrachtet sagt die Anzahl der Fälle wenig aus. Die Zahl der Fälle muss auf die Grösse der betroffenen Population umgerechnet werden. Da sich die Bevölkerung nicht gleichmässig auf die Altersklassen verteilt, werden die Inzidenzraten für jede einzelne Altersklasse errechnet. Die Altersklassen werden in sechs Gruppen zusammengefasst (0-19 Jahre, 20-49, 50-59, 60-69, 70-79 und 80+). Somit kommt man zu repräsentativeren Ergebnissen in Bezug auf die Risiko-Altersgruppen.

Die Brutto-Inzidenzrate einer Altersklasse errechnet sich wie folgt:

$$\frac{\text{Anzahl Fälle in der Altersklasse}}{\text{Anzahl Personen in der Altersklasse}} \times 100'000$$

Die Berechnung erfolgt alljährlich, denn die Zahl der Fälle variiert ebenso wie die Bevölkerung. Zwar vermitteln die Brutoraten eine Vorstellung von der Situation im Kanton, doch ermöglichen sie keine Vergleiche mit der Situation ausserhalb des Kantons.

## Standardisierte Inzidenzraten

Stellen wir uns vor, die Brutto-Inzidenzrate einer Altersklasse würde weit über derjenigen liegen, die für gewöhnlich andernorts festgestellt wird. Für eine solche Differenz wären zwei Erklärungen möglich: Entweder handelt es sich um eine grössere Anzahl Fälle mit einer Population gleicher Grösse oder um die gleiche Anzahl Fälle mit einer kleineren Population. In beiden Fällen erhöht sich die Inzidenzrate.

Um den Kanton Freiburg gesamthaft mit anderen Regionen vergleichen zu können, müssen wir standardisierte Inzidenzraten berechnen. Diese Raten werden auf eine Bevölkerung standardisiert, deren Verteilung nach Altersklassen klar definiert ist (Schweiz, Europa, Welt oder andere).

Im Rahmen unserer Studie wurden die Standardraten für die gesamte Bevölkerung berechnet und nicht mehr nach Altersklasse. Diese geben die Anzahl Krebsfälle wieder (auf 100'000 Einwohner/innen), die wir in Anbetracht der im Kanton registrierten Krebsfälle zu erwarten hätten, wenn die Bevölkerung wie in der Referenzpopulation auf die Altersklassen verteilt würde.

## Rohe und standardisierte Mortalitätsrate

Für die Mortalitätsraten gelten die gleichen Berechnungen wie für die Inzidenzraten, aber mit Einbezug der Todesfälle.

## Tumorboard

Besprechungen von Krankengeschichten und -befunden mit dem Ziel, ein optimales diagnostisches und therapeutisches Vorgehen unter Miteinbezug der Meinungen der verschiedenen Fachärztinnen und -Ärzte zu definieren.

