

Ergebnisse des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie – ein Rückblick

Results of the Competence Net Pediatric Oncology and Haematology – a View Back

U. Creutzig¹, R. Herold²,
G. Henze³

¹Koordination Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Hannover (bis 12/2008)

²Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin (bis 2/2007)

³Sprecher des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH) (◉ **Abb. 1**) wurde von 1999–2009 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) nach einer kompetitiven, öffentlichen Ausschreibung gefördert. Ziele waren die Verknüpfung und Verbesserung von Grundlagenforschung und Klinik sowie die Erleichterung von Forschungsarbeiten und die Beschleunigung des Transfers von Forschungsergebnissen in den klinischen Alltag.



Abb. 1 KPOH Logo.

Im KPOH wurden sowohl Projekte der Grundlagenforschung, der klinischen Forschung wie auch Projekte zur Verbesserung der Struktur- und Prozessqualität initiiert [5,6]. Die meisten dieser Projekte haben zu weiterführenden Ergebnissen mit zahlreichen Publikationen geführt und werden über andere Quellen weiter gefördert. Dazu gehören: Telemedizin [25], Zytostatikaresistenz und Apoptose [27], Präleukämische Knochenmarkerkrankungen [28], Minimale Resterkrankung (MRD) bei akuten Leukämien und Lymphomen [12], Embryonale Tumoren [8], Immun- und Gentherapie [26], Lebensqualität und Spätfolgen [2,22] sowie Sekundärmalignome [17] (◉ **Tab. 1**).

Projekte der Koordinationszentrale

Das Projekt, ein rechnergestütztes Dokumentations- und Therapieplanungssystem zu entwickeln, konnte in der 1. und 2. Förderphase nicht wie ursprünglich geplant abgeschlossen werden. Dies war unter anderem bedingt durch die vielfältigen Anforderungen und die schnellen Fortschritte der Informationstechnologie Ende der 90er-Jahre. Ebenso erschwerten klinikspezifische Vorgaben für abrechnungsorientierte Dokumentationssysteme es, in allen pädiatrisch-onkologischen Kliniken ein einheitliches System „von außen“ einzuführen. Andererseits bestand die Notwendigkeit, eine innovative und leistungsfähige Software zu entwickeln, die dem behandel-

den Arzt qualitätsgeprüfte, standardisierte Studienprotokolle und Therapieschemata zentral zur Verfügung stellt und die im Anschluss von den Nutzern an die Klinikgepflogenheiten angepasst werden kann. Als Konsequenz wurde in den letzten Jahren des KPOH daher zusammen mit der Arbeitsgruppe von M. Löffler (Leipzig) ein neues Therapieplanungssystem aufgebaut (OncoWorkstation, OWS), das eine studien- und klinikspezifische Therapieplanberechnung erlaubt und flexibel eingesetzt werden kann. Der Aufbau dieses Systems wurde anschließend von der Deutschen José Carreras Leukämienstiftung gefördert. Insgesamt sind bisher 30 komplette Studienprotokolle aus der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie abgebildet, zu denen ca. 250 unterschiedliche Therapieschemata gehören. Die allgemeingültigen Informationen, der zur Chemotherapie gehörenden Generika und die im Protokoll vorgegebenen Supportivmedikamente, wurden vollständig übernommen. Protokoll-Amendments wurden zeitnah entsprechend verändert.

Um den neuen Anforderungen für klinische Studien hinsichtlich Evidenz und neuen gesetzlichen Anforderungen gerecht zu werden [21], wurde im Rahmen des Projektes „Studienunterstützung“ das Gesamtkonzept „Qualitätshaus für die Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ erstellt und den Nutzern (Studienzentralen) angeboten und vermittelt. Das „Qualitätshaus“ beinhaltet eine Beschreibung aller Tätigkeiten und aller an einer klinischen Studie beteiligten Personen. Seine Prozesslandkarte beschreibt die vielfältigen Arbeitsabläufe von der Planung bis zur Durchführung einer klinischen Studie [5]. Darauf aufbauend, wurde für die pädiatrische Onkologie ein angepasstes Studien-Masterprotokoll verfasst. An der Organisation, der inhaltlichen Ausarbeitung und Durchführung der TMF¹-Initiative „Konsequenzen der 12. AMG-Novelle für Investigator Initiated Trials (IITs) unter besonderer Berücksichtigung von Therapieoptimierungsstudien“ war das KPOH maßgeblich beteiligt (mit 5 Workshops im Jahre 2005).

Verstetigung

Eine formale Verstetigung der meisten Projekte des KPOH oder Teilen davon ist gelungen [1]. Das Berufsbild der Forschungs- und Studienassistenten (FSA) konnte an 27 pädiatrisch-onkolo-

¹ Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1265223>
Klin Padiatr 2010; 222: 333–336
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0300-8630

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ursula Creutzig
Wissenschaftliche Geschäftsführerin der GPOH
Thea-Bähnisch-Weg 12
30657 Hannover
Tel.: +49/511/604 6677
Fax: +49/511/604 6404
ursula@creutzig.de

gischen Behandlungseinrichtungen etabliert werden [16,24]. Dadurch wurde insbesondere die Dokumentation (Vollständigkeit und Qualität) und die Material- und Datenlogistik verbessert. Dokumentare bzw. FSA erhielten eine Ausbildung und Weiterbildung sowie Qualifizierung ihrer Tätigkeit [15,24]. Eine direkte Finanzierung dieser für die Gewährleistung einer hohen Daten- und Dokumentationsqualität zuständigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter ließ sich über interne Dokumentationskostenrechnungen nicht erreichen. Jedoch wurde durch den Antrag auf Strukturförderung an die Deutsche Krebshilfe (DKH) die Diskussion über den im Rahmen der Studienförderung unzureichend berücksichtigten Aufwand für die Dokumentation in Gang gesetzt. Schließlich wurde die Förderung einer Dokumentationspauschale für jeden Patienten erreicht, der im Rahmen einer DKH-geförderten Therapieoptimierungsstudie (TOS) behandelt wird. Diese Regelung wurde auch von der Deutschen Kinderkrebsstiftung (DKS) übernommen, sodass mit den gewährten Dokumentationspauschalen zumindest eine teilweise Finanzierung der FSA möglich wurde. An zahlreichen pädiatrisch onkologischen Einrichtungen werden diese Stellen zusätzlich durch örtliche Fördervereine finanziert.

Eine logistische Unterstützung der TOS erfolgte im Rahmen des Datenmanagements durch den Piloteinsatz eines webbasierten Remote-Data-Entry(RDE)-Systems für die Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Nach dem Ende der Förderung flossen die erworbenen Kompetenzen und Erfahrungen in die Projektgestaltung des RDE-Systems „MARVIN“ mit ein. Im Sinne einer Verstetigung wird das Projekt „Zentrales Datenmanagement“ als Strukturmaßnahme von der DKS gefördert.

Die Bereiche Informationstransfer und Öffentlichkeitsarbeit des KPOH, zu denen wesentlich das Informationsportal www.kinderkrebsinfo.de gehört [14], werden ebenfalls von der DKS – allerdings in reduziertem Umfang – gefördert. Finanziert wird durch die DKS weiterhin eine Stelle für die Geschäftsführung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, die partiell Aufgaben der bisher BMBF-geförderten Koordinatorin des KPOH und der Koordinations- und Managementgruppe wahrnimmt.

Die Durchführung der Projekte des KPOH insgesamt wurde zwar laufend angepasst, beispielsweise an neue wissenschaftliche Erkenntnisse oder äußere Rahmenbedingungen; sie war jedoch weitgehend festgelegt durch Jahresbudgets, erwartete Meilensteine und umfangreiche Berichtlegungen, die gleichermaßen wissenschaftliche Projekte wie die Koordinationszentrale betrafen.

Mehrwert für die KPOH

Durch die in **Tab. 1** aufgeführten Einzelprojekte wurde in unterschiedlicher Weise die Pädiatrische Onkologie vorangebracht: (1) In den übergeordneten Projekten A–C sind insbesondere für die Gesamtheit der Studien wichtige konzeptionelle, qualitätssichernde und technische Ergebnisse erzielt worden. (2) In den Forschungsprojekten D–K wurden neue grundlegende Ergebnisse gewonnen (D, E, F und G), Standards definiert (F), eine Infrastruktur für die Materiallogistik geschaffen (G) und die Lebensqualität- und Spätfolgenforschung etabliert (I und K).

Durch Strukturen des KPOH zur Wahrnehmung von zentralen Aufgaben (**Tab. 2**) ist es gelungen, wichtige gesundheitspolitische Anliegen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (z. B. Anerkennung der Behandlung in TOS als Re-

gelfall) voranzubringen, die ohne die Existenz und die Förderung des KPOH kaum eine Chance zur Realisierung gehabt hätten. Insofern hat das KPOH nicht nur „netzspezifische“ Ziele erreicht, sondern darüber hinaus dazu beigetragen, gesundheitspolitische Entscheidungen herbeizuführen, die für die Zukunft der Behandlung und Erforschung von Krebs bei Kindern und Jugendlichen von entscheidender Bedeutung sind.

Seitens des KPOH wurden verschiedene Kostenträger und politische Instanzen zu Fragen der Trägerschaft und Verantwortlichkeit der Infrastruktur der pädiatrischen Onkologie in Deutschland kontaktiert. Es bestand Einigkeit darüber, dass die Behandlung krebskranker Kinder und Jugendlichen in Deutschland international auf einem sehr hohen Standard erfolgt und beispielhaft ist. Angeregt wurde daher die Diskussion über die Ausstattung und die Finanzierung der Behandlungseinrichtungen und Referenzlaboratorien. Diese Diskussion resultierte nach umfangreichen Arbeiten des KPOH in der Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten, die am 1. Januar 2007 in Kraft trat [9]. Darin werden strukturelle Mindestanforderungen formuliert, die zur Konsequenz haben, dass bei Nichterfüllung in diesen Kliniken die Übernahme von Behandlungskosten von den Kostenträgern abgelehnt werden kann. Auch wurde im Beschluss erstmals formuliert, dass betroffenen Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren wann immer möglich angeboten werden sollte, im Rahmen von TOS der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, also im Rahmen von klinischen Studien, behandelt zu werden [1,18]. Damit wurde ein allgemeiner Bewusstseinswandel eingeleitet, da das SGB V eine Studienfinanzierung durch die Krankenkassen zuvor untersagt hatte. Zuständig für die Überwachung der Einhaltung ist der Medizinische Dienst der Krankenkassen. Parallel dazu erfolgten Verhandlungen über die Finanzierung von Referenzlaboratorien für die pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Diese führten inzwischen zu dem Ergebnis, dass solche Labors im Rahmen der kinderonkologischen TOS von den lokalen Krankenkassen finanziert werden sollen, um auf diese Weise deutschlandweit eine Qualitätssicherung der hoch spezialisierten Untersuchungen zu gewährleisten. An mehreren Orten ist dies inzwischen der Fall.

Diese Entwicklungen gehen über eine reine Verstetigung von Netzstrukturen hinaus und sind eher als ein aus der KPOH-Förderung resultierender Mehrwert anzusehen. Sie sichern die Struktur- und Prozessqualität der Behandlung von krebskranken Kindern und Jugendlichen sowie auch die grundsätzlichen Voraussetzungen für eine Fortsetzung erfolgreicher klinischer und Begleitforschung deutschlandweit auf einem international anerkannt hohen Standard (Beispiele dazu in [10,11]).

Ausblick

Das Kompetenznetz konnte nach dem Abschluss der Projekte und aufgrund der auslaufenden Förderung nicht in seiner ursprünglichen Form weiter bestehen. Es ist jedoch in wesentlichen Teilen eine Verstetigung der Projekte des KPOH, insbesondere auch der Strukturen für die Wahrnehmung zentraler Aufgaben, erreicht worden. Darüber hinaus ist es gelungen, während der Förderphase wichtige Anliegen der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie politisch voranzubringen, die ohne die Existenz und die Förderung des KPOH kaum eine Chance zur Re-

Tab. 1 Teilprojekte des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.

| | | Projektleitung | Förderzeitraum | Weiter-Führung/-Förderung | Referenz |
|---------------|---|--|-----------------------|---|------------|
| Gesamt | KPOH | G. Henze (Berlin) | 1.7.1999–30.06. 2009 | Degressive Förderung – Weiterführung in Einzelprojekten | [7] |
| A. | Koordinationszentrale | U. Creutzig (Berlin) R. Herold (Hannover) | 1.7.1999–30.06. 2009 | Einzelprojekte über die DKS | [3, 4, 15] |
| B.1 | Rechnerbasierte Anwendungssysteme | P. Knaup-Gregori (Heidelberg) | 1.1.2000–31.12. 2002 | RDE – Projekt und Therapieplanung OWS der Koordinationszentrale | [19, 20] |
| B.2 | Datenschutz und Datensicherheit, Wissensserver | K. Pommerening (Mainz) | 1.3.2000–31.12. 2004 | Im Rahmen der TMF | [13, 23] |
| C. | Telemedizin | M. Paulussen (Münster) N. Graf (Homburg/Saar) | 1.7.2000–31.12. 2006 | Clearinghouse im HIT-Verbund bis 30.11.2009 und HIT Verstetigung bis 30.11.2011 über DKS (Überlegungen zur Ausgründung einer gGmbH, F. Ückert) | [25] |
| D. | Molekularbiologische Zytostatikaresistenz | K.-M. Debatin (Ulm) | 1.9.2000–31.12. 2004 | Forschungsanträge | [27] |
| E. | Präleukämische Knochenmarkerkrankungen | C. Niemeyer (Freiburg) | 1.1.2000–31.12. 2004 | BMBF-Projekt „German Network of Bone Marrow Failure Syndromes“ | [28] |
| F. | Minimale Resterkrankung (MRD) | J. Harbott (Gießen) | 16.9.1999–31.12. 2006 | Forschungsanträge, Studienbegleitprojekte, (Studien)-Referenz-leistungsfinanzierung | [12] |
| G. | Embryonale Tumoren und Biomaterialbanken | F. Berthold (Köln) | 1.7.1999–31.12. 2006 | 1. Teilweise NGFNplus (ENGINE-Projekt) für das Neuroblastom 2. (Studien)-Referenz-leistungsfinanzierung der klinischrelevanten Tumorbankanteile *Embryonale Tumorbank 3. Im Rahmen wissenschaftlicher Projekte Weiterförderung des Nicht-Tumorbank-Anteils | [8] |
| H. | Immun- und Gentherapie | S. Burdach (Halle/S.) | 1.1.2000–31.12. 2002 | Weiterförderung über Forschungsanträge, BMBF, Fresenius-Stiftung und DKS | [26] |
| I. | Lebensqualität und Spätfolgen | G. Calaminus (Düsseldorf) J. Beck (Erlangen) | 1.4.2000–31.12. 2006 | Weiterförderung über Forschungsanträge, teilweise Deutsche Krebshilfe | [2] |
| K. | Sekundärmalignome | P. Kaatsch (Mainz) | 1.7.1999–31.12. 2006 | DKS –Projekt** | [17] |

Abkürzungen: BMBF = Bundesministerium für Bildung und Forschung, DKS = Deutsche Kinderkrebsstiftung, ENGINE = Extended Neuroblastoma Genome Integrated Network, NGFNplus = Nationales Genomforschungsnetz 2, OWS = OnkoWorkStation, RDE = remote data entry,

* Die Embryonale Tumorbank ist eines von 6 Pilotprojekten im Rahmen der „Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure“ (BBMRI), europäisch, ohne Finanzierung“

Tab. 2 Zentrale Maßnahmen der Koordinationszentrale KPOH.

| |
|---|
| – Netzwerk-Koordination und Planungsarbeiten zur Verstetigung |
| – zentrale Studienunterstützung |
| – Öffentlichkeitsarbeit |
| – Supervision des Transfers von wissenschaftlichen Ergebnissen in die Praxis |
| – Weiterführung und Ausbau des medizinischen Informationsservice über das selbst aufgebaute Internetportal |
| – Unterstützung und Ausbau eines zentralen Datenmanagements, einschl. aufbauend auf dem RDE, Weiterentwicklung eines Systems zur Therapieplanung und Fortsetzung der IT-Sicherheitsprojekte |
| – zentraler Einsatz von 17 Forschungs- und Studienassistenten (FSA) an 27 pädiatrisch-onkologischen Behandlungseinrichtungen zur Organisation der Dokumentation von Studiendaten |
| – Weiterentwicklung des Forschungs- und Studienassistenten(FSA)-Projektes mit dem Ziel einer Verstetigung sowie Weiter- und Fortbildung der FSA und ihre formale Qualifizierung |
| – allgemeine Repräsentation des KPOH und der GPOH |

alisierung gehabt hätten. Insofern hat das KPOH nicht nur „netzspezifische“ Ziele erreicht, sondern darüber hinaus dazu beigetragen, gesundheitspolitische Entscheidungen herbeizuführen, die für die Zukunft der Behandlung und Erforschung von Krebs bei Kindern und Jugendlichen von entscheidender Bedeutung sind.

Das KPOH wurde gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF): Fördernummern 01 GI 99 58/5 und 01 GI 4010.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären hiermit, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Berthold F, Bode G, Böcker A et al. Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre kideronkologische Versorgung. *Klin Pädiatr* 2006; 293–295
- Calaminus G. Lebensqualitätsforschung innerhalb der Deutschen Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. *Forum DKG* 2007; 59
- Creutzig U, Herold R. Versorgungsstandard, Qualitätsmanagement und Klinische Studien. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram C, Hrsg. *Die Onkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York; 2009
- Creutzig U, Tallen G, Bode A et al. Das Informationsportal www.kinderkrebsinfo.de – Krebsratgeber im Internet für die Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *Forum DKG* 2010; 25: 49–51
- Creutzig U, Hannemann J, Kramer I et al. Das Qualitätshaus als Instrument zur Leistungsverbesserung von Studienzentralen der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. *Klin Pädiatr* 2005; 217: 114–119
- Creutzig U, Henze G, Herold R et al. Quality Management for Clinical Trials within the German Competence Network Paediatric Oncology and Haematology. *Onkologie* 2005; 28: 333–336
- Creutzig U, Jürgens H, Herold R et al. Konzepte der GPOH und des Kompetenznetzes zur Weiterentwicklung und Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Onkologie. *Klin Pädiatr* 2004; 216: 379–383

- 8 Ernestus K, Pietsch T, Gessler M *et al.* Biomaterialbanken für embryonale Tumoren: Struktur, Nutzen und Risiko [Structure, use, and risks of biomaterial repositories of embryonal tumors]. *Klin Padiatr* 2006; 218: 132–138
- 9 Gemeinsamer Bundesausschuss Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1, Satz 3 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäuser (Vereinbarung zur Kinderonkologie) vom 16. Mai 2006, In-Kraft-Treten am 1. Januar 2007. www.g-ba.de 2006
- 10 Gobel U, Kontny U, Gortner L *et al.* Netzwerke in der Pädiatrie aus Sicht der Klinischen Pädiatrie. *Klin Padiatr* 2009; 221: 131–133
- 11 Gobel U, Lehrnbecher T, Niehues T *et al.* Experimentelle Hämatologie und klinische Immunologie. *Klin Padiatr* 2008; 220: 328–329
- 12 Harbott J, Eckert C, Reinhardt D *et al.* Minimale Resterkrankung (MRD) bei akuten Leukämien und Lymphomen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008; 156: 405–414
- 13 Helbing K, Demiroglu SY, Rakebrandt F *et al.* A Data Protection Scheme for Medical Research Networks. Review after Five Years of Operation. *Methods Inf Med* 2010; 49: 5–10
- 14 Herold R, Creutzig U. Informationsportal, www.kinderkrebsinfo.de. *MedWelt* 2008; 59: 111–112
- 15 Herold R, Laupert A. Forschungs- und Studienassistentinnen im Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie „zertifiziert“. *Forum DKG* 2005; 3: 13–14
- 16 Herold R, Reiche R, Creutzig U *et al.* Stand und Bewertung der Strukturen und Ausstattung pädiatrisch-onkologisch-hämatologischer Kliniken. *Klin Padiatr* 2007; 219: 380–390
- 17 Kaatsch P, Michaelis J, Reinisch I *et al.* Fallkontrollstudie zu therapiebezogenen Risikofaktoren für das Auftreten sekundärer maligner Neoplasien (SMN) nach Krebs im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008; 156: 405–414
- 18 Klingebiel T, Creutzig U, Christaras A *et al.* Milestones of Health Policy and Rare Diseases. *Klin Padiatr* 2010; 222: 121–123
- 19 Knaup P, Harkener S, Ellsasser KH *et al.* On the necessity of systematically planning clinical tumor documentation. *Methods Inf Med* 2001; 40: 90–98
- 20 Knaup P, Wiedemann T, Wolff A *et al.* Rechnerunterstützte Dokumentation und Therapieplanung in der Pädiatrischen Onkologie – Vorstellung einer bundesweiten Lösung. *Klin Padiatr* 1999; 211: 189–191
- 21 Ohmann C. Klinische Studien in der Pädiatrie: Herausforderungen und aktuelle Entwicklungen. *Klin Padiatr* 2008; 220: 1–3
- 22 Paulides M, Kremers A, Stohr W *et al.* Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: a report of the late effects surveillance system (LESS). *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 489–495
- 23 Pommerening K, Semler SC, Drepper J *et al.* Pseudonymisierungsdienst auf Basis von Web Services – erfolgreiche Praxis der Generischen Datenschutzkonzepte für medizinische Forschungsnetze. *GMDS 51 Jahrestagung* 2006
- 24 Reiche R, Herold R. Strukturen in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie, Ergebnisse der wissenschaftlichen Begleitung der Jahre 2000–2006. Bonn 2007
- 25 Spitzer D, Ückert F. MDPE – die nächste Stufe einer Teleradiologieanwendung mit Fokus auf Datenschutz und Benutzerfreundlichkeit. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008; 156: 404–414
- 26 Staeger MS, Hattenhorst UE, Neumann UE *et al.* DNA-microarrays as tools for the identification of tumor specific gene expression profiles: applications in tumor biology, diagnosis and therapy. *Klin Padiatr* 2003; 215: 135–139
- 27 Stahnke K, Eckhoff S, Mohr A *et al.* Apoptosis induction in peripheral leukemia cells by remission induction treatment in vivo: selective depletion and apoptosis in a CD34+ subpopulation of leukemia cells. *Leukemia* 2003; 17: 2130–2139
- 28 Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A *et al.* Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2003; 34: 148–150