

Personalized Medicine

INHALTSVERZEICHNIS

Editorial

1-2 Personalized Cancer Medicine: conceptual, organizational and financial challenges

A. M.M. Eggermont

Pressespiegel

5-12 Cancer in the media

Schwerpunktthema Personalized Medicine

- 15-16 L'oncologie «de précision»: un incontournable changement pour notre discipline, une révolution pour nos patients S. Peters, E. Raymond, G. Coukos
- 17 Personalisierte Medizin: auf lange Sicht wird sie die klassische Onkologie ablösen C. Rochlitz
- 18-19 Personalisierte Krebsmedizin und gezielte Krebstherapie: Kritische Überlegungen M. F. Fey
- 20 Personalized Radiation Oncology: From «4 Lines» to «4 Dimensions»
 N. Datta, S. Bodis
- 21-23 Moving towards 'Personalised Medicine' in Europe -An Introduction R. Schäfer
- 24-25 Die Region Zürich ist in den Life Sciences in Europa gut positioniert
 D. Steiger, M. Jenni

Leserbriefe

27 «Wem gehören die Patientendaten? Datenparität, Registergesetz, Art. 22a KVG und MARS» Replik der KFS M. Fey, R. Marti

Spezialartikel

28-29 Procès Philip Morris contre Uruguay: 1 à 0 pour la multinationale... ou simple échauffement?

S. Ferrari

SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung

- 34-39 SAKK News D. Ammann
- 40-41 Genomic analysis of flow-sorted clonal tumor populations:
 Assessment of the clinically relevant genomic heterogeneity and clonal evolution
 C. Ruiz

SPOG Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe

43-45 Von Hippel-Lindau disease - why does it matter for children, adolescents and young adults?

I. Greiner

NICER National Institute for Cancer Epidemiology and Registration

46-50 Trends in Hepatic Cancer Survival in Switzerland

J.-F. Dufour, A. Bordoni, M. Lorez and the NICER Working

Group

KFS Krebsforschung Schweiz

53-55 Ausgezeichnete Noten für die Forschungsförderung R. Marti, S. Buvelot Frei, K. Bodenmüller

KLS Krebsliga Schweiz

- 56 Die Krebsliga ist erstaunt über die Empfehlungen des Swiss Medical Board C. Maret
- 57 Bereits sieben Brustzentren mit Qualitätslabel ausgezeichnet K. Bodenmiiller
- 58 Neuer Kurzratgeber: zwischen Arbeitsplatz und Pflegeaufgabe C. Sanwald
- 59 Robert Wenner Award 2014 of the Swiss Cancer League
- 60 Swiss Bridge Award 2014
- 61 Label de qualité déjà attribué à sept centres du sein K. Bodenmüller
- 62 Un nouveau guide pour mieux concilier travail et tâches d'assistance
- 63 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

OPS Onkologiepflege Schweiz

- 64-65 Nationale Konferenz für Forschung in Palliative Care M. Bana
- 12 Fortbildungen der Onkologiepflege Schweiz

SGPO Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie

- 67-69 Wo leistet die Psychoonkologie einen Beitrag in der genetischen Diagnostik bei familiären Krebserkrankungen? D. Hürlimann
- 71-73 FAMOCA: Unterstützung von Familien mit einem an Krebs erkrankten Elternteil
 H.J. Huggenberger, B. Roth, J. Gaab, B. Wössmer, C. Rochlitz, J. Alder

SGMO Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie

63-64 Choosing wisely *J. Nadig*

Cooperative Groups

- 76 IELSG: Open prospective clinical trials A. Stathis, E. Zucca
- 79 International Breast Cancer Study Group IBCSG R. Maibach
- 80-82 The European Thoracic Oncology Platform (ETOP) S. Peters

Der seltene Fall

85-87 Langzeitwirkung von Sorafenib bei fortgeschrittenem Hepatozellulärem Karzinom am Beispiel einer betagten Patientin mit Leberzirrhose S. Pederiva, C. L. Zollikofer

Bücher

- 89 Onkologie interdisziplinär: evidenzbasiert integrativ patientenzentriert. Von Jutta Hübner W. F. Jungi
- 90 **Agenda**

Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 2-2014: Leukämie und Lymphome

Nächste Eingabetermine: Nr. 2/2014: 15. April – Nr. 3/2014: 15. Juli – Nr. 4/2014: 18. September

Personalized Cancer Medicine: conceptual, organizational and financial challenges

The promise of personalized cancer medicine (PCM) or precision cancer medicine (PCM) is partially being realized with the recent introduction of many targeted therapies for cancer, some with companion diagnostic tests that identify patients most likely to benefit from treatment.

Yet, the above statement does not indicate the magnitude of benefit for cancer patients. The large benefit of imatinib in relatively simple single-pathway driven malignant conditions such as Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Gastro-intestinal Stromal Tumours (GIST) may be the paradigm for PCM, but translating its success to more complex tumours is far from being achieved.

Whether we discuss VEGF-receptor inhibitors, such as bevacizumab or citoxumab, or various signaling pathway inhibitors such as BRAF inhibitors (e.g. vemurafenib, dabrafenib), MEK inhibitors (e.g trametenib) or EGFR inhibitors to mention just a few, the most common observation is that these drugs have only transient effects, often only by prolongation of progressionfree survival (PFS) and to a lesser or negligible effect on overall survival (OS). As soon as we deal with complex tumours with multiple perturbed signaling pathways the problem of tumour heterogeneity and innate resistance, as well as that of acquired resistance when treated with targeted drugs, clinically significant benefits for patients are difficult to achieve.

The concept of one mutation, one target, one drug is the very rare exception rather than the rule. Most tumours carry multiple mutations, perturbing multiple driver pathways. The consequence of this is that the current model of a targeted drug with a companion diagnostic test is already a dead concept at the time of its introduction. We will have to go to multiplex assays and sequencing to deal with the complexity of the cancers and the capabilities of modern diagnostics. High throughput genomic assessment technologies identify actionable targets (there is a targeted drug) in only about 30% of patients and for most of the mutations identified we have no drugs at the moment or for which the targets are considered not even druggable. So for now we have to live with these findings as demonstrated by the first multicenter PCM trial SAFIR-01 in metastatic breast cancer patients in France and by its parallel trial in various tumours, the MOSCATO-01 at the Institut Gustave Roussy. [1-2] These trials however have shown that the complex organizational/logistic challenges for these biopsygenomic analysis driven trials can be overcome and can get us prepared for such approaches in daily clinical practice.

Before this will become daily clinical practice however we will need to demonstrate that our diagnostic SOPs are robust and validated and that we can offer targeted therapies in higher percentages of patients subjected to this approach and with clear outcome benefits. In the current trials only 12-20% of patients end up by receiving targeted therapies based on the genomic assessment of their tumours with response rates of 20-30%. These response rates are clearly higher than the usual response rates of only 7-10% in the setting of early clinical trials, but they remain modest all the same. [1,2] The next generation trials: SAPHIR-02 BREAST and MOSCATO-02 LUNG are phase III RCT that will be launched in France in 2014 that will address the question if the PCM approach provides significant clinical benefit in terms of PFS and OS.

The current developments in melanoma illustrate well the current dilemmas. The miracle drugs vemurafenib and dabrafenib for BRAF-mutated melanomas have response rates of 50%. Median PFS however is with 6 months only 4 months better than dacarbazine and virtually all patients relapse, reducing the OS benefit to less than 4 months compared to dacarbazine. Combination with a MEK inhibitor (dabrafenib + trametenib) improves median PFS to 9 months and OS to an estimated 18-24 months. [3] Since virtually all patients relapse they are candidates for immunotherapy with a checkpoint inhibitor that can break tolerance, the anti-CTLA4 monoclonal antibody ipiliumab, to which about 15% respond with a

EDITORIAL

median duration of 20 months. Ipilimumab treatment is associated with 3-10 year OS rates of 17-20% of metastatic melanoma patients regardless of BRAF mutational status. [4] These transient benefits with these targeted agent amount to treatments that will cost anywhere from 70.000 Euros to > 100.000 Euros per year.

The most promising molecules by far are the checkpoint inhibitors anti-PD1 and anti-PDL1, that can break tolerance at the tumor site. The anti-PD1 molecules nivolumab and MK-3475 have been shown to have response rates of 30-50% in metastatic melanoma patients with durability of around 2 years or more. [5] These molecules therefore are fundamentally changing the landscape because of durability and introducing the concept of a clinical cure in melanoma patients, and possibly in the near future also various other solid tumors. [5] These immunotherapies will cost anywhere from 70.000 Euros to 150.000 Euros.

With about 1000 candidates for drug development, most of which would address a target present in very small subpopulations of 1-5% of any given tumour type the economics are far from clear. The myriad of combinations to be considered adds a problem that cannot be resolved without clear scientific rational to sort it out. The rationale provided by considering drugs that lead to immunogenic cell death to be combined with immunotherapeutic approaches as proposed by Kroemer and Zitvogel may be a good starting point. [6]

So the financial challenges are formidable. If society is willing to spend > 100.000 Euros per year on the last 2-3 years of a significant percentage of melanoma patients, which is a relatively rare disease, then what happens when similar situations arise in lung cancer or colorectal cancer? It will simply break the bank, and so it would be better that society addresses current pricing of new drugs and finds models of shared risks and other reforms to create a system to move ahead.[7] We should not forget that the large majority of new drugs do not offer anything that comes close to the efficacy of anti-PD1 in melanoma.

The challenges for PCM research projects and well designed clinical trials, creation of high tech platforms, incorporation of bioinformatics support to make a transfer of new knowledge towards clinical practice are formidable. For now PCM is a big research project that urgently needs to identify points of convergence of multiple pathways to simplify models that become more complex by the day. Novel insights in immunomodulation of the host immune-system may well be the best tool we have to mobilize. It is a read out system that exists in all patients and it will be fascinating to see the progress this approach may deliver in the coming years.

PCM is a big research project and we are only scratching the surface, but one that we will have to pursue. It would be prudent to not oversell expectations in the short term.

Alexander M.M. Eggermont, MD, PhD Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris, Villejuif, France alexander.eggermont@gustaveroussy.fr

- Andre F, Bachelot T, Commo F et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER) Lancet Oncol 2014;7 february, [ePub ahead of publication]
- Hollebeque A, Massard C, De Baere T et al. Molecular screening for cancer treatment optimization (MOSCATO 01): A prospective molecular triage trial-Interim results. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 2512)
- Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous Melanoma. Lancet. 2013 Sep 18. [Epub ahead of print]

- Eggermont AM, Kroemer G, Zitvogel L. Immunotherapy and the concept of a clinical cure. Eur J Cancer. 2013 Sep;49(14):2965-7
- Robert C, Soria JC, Eggermont AM. Drug of the year: programmed death-1 receptor/programmed death-1 ligand-1 receptor monoclonal antibodies. Eur J Cancer. 2013 Sep;49(14):2968-71
- Kroemer, G., Galluzzi, L., Kepp, O. & Zitvogel, L. Immunogenic cell death in cancer therapy. Ann. Rev. Immunol. 31, 51–72 (2013)
- Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. Lancet Oncol. 2011 Sep;12(10):933-80

2

ERAUSGEBER



REDAKTION

Prof. Dr. Franco Cavalli, Koordination: Karin Lerch

Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, 6501 Bellinzona

Tel. 091 811 82 30, Fax 091 811 80 56, Email: karin.lerch@sakk.ch

SAKK

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer

Verantwortlich: Annik Steiner, SAKK, Effingerstrasse 40, 3008 Bern

Tel. 031 389 93 09, Fax 031 389 92 00, Email: annik.steiner@sakk.ch

Nationales Institut für Krebsepidemiologie und -registrierung / Institut National pour l'Épidémiologie et l'Enregistrement du Cancer Direktor: Dr. Rolf Heusser, Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) c/o Universität Zürich, Seilergraben 49, 8001 Zürich, Tel. 044 634 53 74, Fax 044 634 54 44, Email: contact@nicer.org

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe suisse d'oncologie pédiatrique Präsident: Prof. Dr. Felix Niggli, Universitätskinderspital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich

Tel. 044 266 71 11, Fax 044 266 78 34, Email: felix.niggli@kispi.uzh.ch

Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer

Verantwortlich: Kurt Bodenmüller, KLS, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern

Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, Email: kurt.bodenmueller@krebsliga.ch

Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer

Verantwortlich: Kurt Bodenmüller, KFS, Effingerstrasse 40, Postfach 7021, 3001 Bern

Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, Email: kurt.bodenmueller@krebsforschung.ch

Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer / Schweizerisches Institut für experimentelle Krebsforschung Responsible at interim: Prof. Dr. Douglas Hanahan, ISREC-EPFL, Batiment SV, Station 19, 1015 Lausanne Tel. 021 693 06 57, Fax 021 693 06 60, Email: dh@epfl.ch

Scientific Association of Swiss Radiation Oncology

Responsible: Dr. Damien Weber, Paul Scherrer Institut, 5232 Villigen

Tel. 056 310 58 28, Fax 056 310 35 15, Email: damien.weber@psi.ch

ONCOCAMPUS

OncoCampus Switzerland

Präsident: Prof. Dr. Heinrich Walt, Universitätsspital Zürich, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Frauenklinikstrasse 24, 8091 Zürich Tel. 044 255 91 25, Fax 044 255 41 79, Email: heinrich.walt@usz.ch, www.oncocampus.ch

Onkologiepflege Schweiz

Verantwortlich: Irène Bachmann-Mettler, Geschäftsstelle Onkologiepflege Schweiz, Hirstigstrasse 13, 8451 Kleinandelfingen

Tel. 052 301 21 89, Fax 052 317 39 80, Email: info@onkologiepflege.ch, www.onkologiepflege.ch

Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de Psycho-Oncologie Sekretariat SGPO, c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern

Tel. 031 389 91 30, Fax 031 389 91 60, Email: kontakt@psycho-onkologie.ch

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie

Verantwortlich: Dr. Jürg Nadig, SGMO, Bannhaldenstrasse 7, 8180 Bülach

Tel. 044 862 73 00, Fax 044 862 73 01, Email: juerg.nadig@hin.ch

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie SG Path

Verantwortlich: Prof. Dr. Achim Weber, SG Path, FMH Consulting Oberkirch, Burghöhe 1, Postfach 246, 6208 Oberkirch

Telefon 044 255 27 81, Fax 044 255 44 16, Email: achim.weber@usz.ch

Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:

Amgen Switzerland AG Astellas Pharma AG AstraZeneca AG

Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH

Bristol-Myers Squibb SA

Celgene GmbH Eli Lilly (Suisse) SA

Bayer (Schweiz) AG

GlaxoSmithKline AG Janssen-Cilag AG Lipomed AG Merck (Schweiz) AG Merck Sharp & Dohme AG

Mundipharma Medical Company Novartis Pharma (Schweiz) AG Pfizer AG

PharmaMar S.A. Robapharm AG

Roche Pharma (Schweiz) AG Sandoz Pharmaceutical AG Sanofi-Aventis (Suisse) SA Takeda Pharma AG Teva Pharma AG Vifor Pharma

Eastern city unveils Clean Air Action Plan to protect environment

Shanghai unveiled its Clean Air Action Plan on Friday, which aims to reduce the concentration of PM2.5 by 20 percent to the 2012 level by 2017

The plan, introduced in China's most populous city with nearly 24 million residents including 173,000 foreigners, included targets for pollution prevention in six sectors – energy, industry, transportation, construction, agriculture and social life.

«The frequency of heavy pollution will be significantly reduced by 2017. The air quality will better meet residents' expectations as well as the general qualifications of building an international metropolis,» said Wu Qizhou, deputy director of the Shanghai Environmental Protection Bureau.

One of the highlighted measures in the Shanghai plan is forbidding coal burning, Wu said. More than 2,500 boilers and 300 industrial furnaces that use coal will be closed down or shifted to clean energy by 2015. Coal firing will be completely banned in 2017, the plan said.

The distribution of natural gas will be accelerated as well as the development and utilization of wind, solar and other renewable energies, Wu said.

In the industrial field, the authority will adopt more stringent emissions control and elevate the threshold of industry access with regard to emissions standards in chemical engineering, shipbuilding, printing and dyeing.

The Shanghai Commission of Economy and Information is revising the guidance for industries and working on a list of the industries that are encouraged, limited and those that should be eliminated

«The threshold in Shanghai will be higher than its national counterparts. Some trades that are limited on the national list will be listed as those that will be weeded out in Shanghai. Projects in the areas of construction materials, coking and nonferrous metals that cause high pollution will be banned,» said Ma Jing, chief engineer of the commission.

«The restrictions on high pollution enterprises won't bring pressure to the city's economic development. Our policy is to make room for businesses that bring benefits economically and environmentally,» said Zhou Qiang, secretarygeneral of the Shanghai Commission of Development and Reform.

The construction of a green traffic system that gives priority to public transport will also be carried out. Research by the Shanghai Environmental Protection Bureau showed that traffic contributes to 25 percent of nitrogen dioxide and PM2.5 in the municipality.

«In 2015, the use of public transportation will reach 50 percent in downtown districts,» said Pei Xiao, deputy chief engineer of the Shanghai Urban-Rural Construction and Transport Commission.

Vessels will also be required to use first-rate petrol to curb pollutants because Shanghai is a global port, Pei added.

The municipal government will establish an accountability system toward relevant departments and officials with a focus on air quality improvement and carry out annual assessments.

Statistics from the Shanghai Environmental Protection Bureau showed the average PM2.5 level in Shanghai from June 2012 to June 2013 was 56 micrograms per cubic meter. The level was high compared with international levels, experts said, but outmatched the national standard, 75.

«Shanghai needs to take other places in the Yangtze River Delta region into account for its pollution control plan. Joint efforts between the regions are necessary, and the measures should be synchronized,» said Qian Hua, director of the research institute of atmospheric environment under the Shanghai Academy of Environmental Sciences.

China Daily, October 19-20, 2013

Gesundheitsbehörde stoppt Gentests für die Massen

In den USA dürfen Gentests für den Hausgebrauch nicht mehr verkauft werden. Die Gefahr von Fehlschlüssen sei zu gross.

Die US-Zulassungsbehörde hat kommerzielle Gentests gestoppt. Das Verbot richtet sich gegen die US-Biotechfirma 23andMe, dem führenden Unternehmen im Markt für Analysen des menschlichen Erbgutes. Die Food and Drug Administration (FDA) wirft 23andMe vor, einen Gentest für den Massenmarkt ohne Bewilligung zu verkaufen. Sie befürchtet unter anderem, dass der Test ein erhöhtes Risiko für bestimmte Tumore anzeigen kann, vor allem Brust- und Eierstockkrebs, und damit Frauen zu unnötigen Operationen bewegen kann.

Das ins Zwielicht geratene Unternehmen ist nach den 23 Chromosomen-Paaren des menschlichen Erbgutes benannt. Gestartet wurde es vor sieben Jahren von Anne Wojcicki, der Frau von Google-Mitbegründer Sergey Brin, von dem sie inzwischen getrennt lebt. Finanziert wird das Start-up unter anderem vom Pharmakonzern Johnson & Johnson und von Google. Die FDA hat nach eigenen Angaben in über einem Dutzend Telefonkonferenzen und Hunderten von E-Mails versucht, von 23and-Me präzise Aussagen über Sinn und Zweck des Massen-Gentests zu bekommen. Das Verfahren kostet 99 Dollar und wird seit diesem Sommer in Fernsehspots als simples Instrument vermarktet, mehr über sich und die Genanlagen der eigenen Vorfahren zu erfahren. Eine Bewilligung zum Verkauf hat 23andMe nie erhalten.

Die FDA stuft den Test als medizinal-technisches Produkt ein, nicht als harmloses Spielzeug. Konsumenten entnehmen sich eine Speichelprobe und schicken sie an die Biotechfirma in Kalifornien. Die in der Probe enthaltene DANN wird auf über 240 Kriterien hin analysiert. Diese wiederum können erhöhte Erkrankungsrisiken anzeigen. 23andMe hütet sich indessen, selber eine Diagnose zu stellen. Was das Unternehmen nach eigenen Angaben nur ermöglicht, sei ein erster kleiner Schritt hinein in die grosse, neue Welt der Genanalyse.

Ziel sind 25 Millionen Proben

Hinter dem Test allerdings stecken ganz andere Ziele. Sie wecken die Befürchtung, dass künftige Eltern Kinder gemessen an den gentechnischen Risiken zeugen oder herstellen lassen. Neben der Furcht vor Designerbabys könnte 23andMe auch eine zu marktmächtige Position erlangen. Ziel ist nämlich, wie Anne Wojcicki bereits klargemacht hat, die Speichelproben von 25 Millionen Menschen zu sammeln. Zurzeit liegen knapp eine halbe Million Proben in den 23andMe-Labors. Im nächsten Frühjahr sollen es bereits eine Million sein.

Das National Institute of Health begrüsste den Entscheid der Zulassungsbehörde. Gentests an sich seien ein willkommenes Instrument der Gesundheitsvorsorge. Doch müssten sie zuverlässig und nachprüfbar sein. Das Vorgehen von 23andMe sei besorgniserregend, weil die Tests falsche Signale über mögliche schwere Erkrankungen geben und die Kunden zu Fehlschlüssen verleiten könnten. Auch Konkurrenten von 23andMe unterstützen die FDA. Sie halten sich mit dem Verkauf ihrer Tests zurück, weil sie die Kundinnen und Kunden als noch zu wenig gut über die Vor- und Nachteile solcher DANN-Analvsen informiert ansehen.

Tages-Anzeiger, 27. November 2013

Paris pollué, politiques irresponsables

La pollution, c'est un peu comme le dérèglement climatique. Tous les signaux d'alerte sont au rouge, les scientifiques multiplient les études pour dire qu'il faut agir vite, les politiques font des déclarations volontaristes, mais rien ne se passe.

La France connaît aujourd'hui un nouveau pic de pollution, le plus grave depuis 2007. Enfants, personnes âgées et asthmatiques ont été priés de rester chez eux, et les automobilistes de ralentir. A Paris, la préfecture a interdit les feux de cheminée. Autant de pansements sur une jambe de bois.

Le 17 octobre, l'Organisation mondiale de la santé classait la pollution atmosphérique comme un cancérogène «avéré» pour l'homme. Chaque année, l'air vicié coûte de 0,7 à 1,7 milliard d'euros par an au système de soins français.

En dépit de cette urgence sanitaire, nous multiplions depuis dix ans des plans antipollution insuffisants. Certes, des progrès ont été réalisés sur des polluants comme le mercure ou le dioxyde de soufre. Mais Paris ne respecte toujours pas les normes européennes en matière de qualité de l'air et se trouve sous la menace de lourdes sanctions financières.

En réalité, les gouvernements de droite comme de gauche n'ont jamais eu le courage de s'attaquer à l'une des causes majeures du mal: le tout-automobile, avec une particularité bien française, le diesel, principal émetteur de particules fines. Plus de 60% des voitures particulières et des véhicules utilitaires roulent au gazole. Au Japon, le diesel est interdit. Au Danemark et en Suisse, il est inexistant, car fortement taxé. Aux Etats-Unis, il est plus cher que l'essence.

Cette inertie française s'explique par la volonté politique de préserver nos champions nationaux de l'automobile. Leurs ventes de voitures au gazole ont été dopées par une fiscalité avantageuse et un discours officiel qui faisait croire aux conducteurs que le diesel préservait davantage l'environnement que l'essence.

L'actualité récente a montré à deux reprises combien l'interdiction du diesel – ou la sortie progressive – n'était toujours pas à l'agenda politique. En septembre, lors de la deuxième conférence environnementale, François Hollande et Jean-Marc Ayrault, le premier ministre, ont réalisé un petit exploit sémantique lors de leur prestation: aucun des deux n'a prononcé le mot «diesel», à la grande stupéfaction des défenseurs de l'environnement présents. Deux mois plus tard, les «bonnets rouges» bretons avaient raison de l'écotaxe poids lourds, dont

l'un des objectifs était de favoriser le développement du transport par chemin de fer, le gouvernement cédant à la jacquerie.

A Paris, les candidates PS et UMP à la mairie promettent de bannir le diesel de la capitale. Comment y croire? Le mentor d'Anne Hidalgo, Bertrand Delanoë, avait déjà annoncé, le 12 novembre 2012, l'interdiction des véhicules les plus anciens. Des paroles restées sans effet. Quant à l'ancienne ministre de l'environnement, Nathalie Kosciusko-Morizet, elle avait échoué en son temps à mettre en place des zones de restriction de circulation autour des grandes villes.

Faudra-t-il que les Parisiens soient obligés de mettre des masques, comme les habitants de Pékin, qui souffrent chaque jour de l'«airpocalypse», pour que les élus adoptent enfin un comportement responsable?

Le Monde, 15 décembre 2013

Les sénateurs belges votent le droit à l'euthanasie pour les mineurs

Le texte concerne les enfants gravement malades, en phase terminale

Les sénateurs belges ont voté, jeudi 12 décembre, l'extension aux mineurs de la loi adoptée en 2002 qui dépénalisait assez largement l'euthanasie. La législation concernait jusqu'ici des personnes majeures et conscientes formulant une demande «volontaire, réfléchie, répétée» et qui doit être examinée par trois médecins.

Le texte adopté par le Sénat concerne cette fois les enfants gravement malades, en phase terminale, affrontant "des souffrances physiques insupportables". Ils pourront demander l'euthanasie, à condition que leurs deux parents soient d'accord et formulent une demande écrite. La notion de souffrance psychique a été écartée.

Le texte ne fixe pas de limite minimale d'âge, divers spécialistes auditionnés ayant estimé qu'il fallait plutôt se focaliser sur la capacité de discernement des enfants concernés. Or, soulignaientils, le discernement ne peut être déduit simplement de l'âge d'un enfant. Il doit, en revanche, être évalué par un pédopsychiatre ou un psychologue, appelés à déterminer si la demande d'un jeune patient est éclairée et s'il est «en capacité d'en apprécier toutes les conséquences». Des témoignages de parents et médecins ont pesé sur les discussions, sans toutefois convaincre certains élus démocrates-chrétiens, hostiles à

l'extension de la loi et qui réclamaient au moins un âge plancher de 15 ans.

Débat vif et long

Le débat sur l'extension de la loi, commencé il y a plusieurs années, aura été très long, très vif et à forte charge émotionnelle. Les auteurs du texte sénatorial étaient des libéraux et des socialistes, francophones et néerlandophones, estimant que la décision de fin de vie est un *«acte d'humanité posé en dernier recours»*. Leurs collègues démocrates-chrétiens, membres de la même majorité fédérale, critiquaient, en revanche, diverses dispositions du texte et son esprit marqué, selon élue flamande Els Van Hoof, par *«le contexte moderne qui considère l'individu comme tota-lement autonome»*.

Les six formations de la majorité fédérale se sont donc divisées lors d'un vote où ne jouaient ni la discipline de parti ni celle de majorité. Les chrétiens démocrates du CD&V et CDH n'ont pas voté le texte, rejeté également par l'extrême droite du Vlaams Belang. Les indépendantistes flamands de la NVA et les écologistes, dans l'opposition, ont, en revanche voté les nouvelles dispositions, finalement adoptées par 50 voix contre 17. Des libéraux francophones ont également rejeté la proposition de loi, estimant qu'elle n'était pas nécessaire puisque ces médecins décidaient déjà d'abréger les souffrances intolérables de jeunes gens: entre 2005 et 2007, on aurait recensé 300 cas de ce type.

L'opinion, elle, semble approuver le principe d'une extension de la loi: un sondage paru il y a quelques semaines indiquait que 38% des personnes interrogées étaient «tout à fait favorables» et 36% «plutôt favorables» à l'euthanasie pour les jeunes, mais aussi pour les personnes souffrant de maladies mentales dégénératives.

Le texte du Sénat doit être ratifié par la Chambre des députés, où les partis Chrétiens-démocrates ne feront rien pour hâter son examen avant les élections de mai 2014. La gauche socialiste veut, en revanche, l'inscrire sur la liste des dispositions prioritaires.

Le Monde, 16 décembre 2013

Eine gigantische Verschwendung

Die Zahl erscheint unglaublich hoch: 85 Prozent der Investitionen in die biomedizinische Forschung, also rund 200 Milliarden Dollar, werden weltweit verschwendet. Zwar hat sich in der Zeit seit dieser Schätzung im Jahr 2009

einiges verbessert. Jedoch noch lange nicht genug, diagnostiziert ein internationales Wissenschaftlerteam in der aktuellen Ausgabe des Fachjournals «Lancet».

Die Autoren bringen damit ein Thema aufs Tapet, welches Mediziner weltweit schon eine Weile umtreibt: Bei klinischen Studien steckt so vieles im Argen, dass eine Glaubwürdigkeitskrise droht. Dieser Meinung ist auch Peter Meier-Abt, Präsident der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. «Wenn es so weitergeht, dann bin ich nicht sehr optimistisch», sagt er. Neu ist dabei vor allem das Ausmass, denn die klinische Forschung hat in den letzten Jahren massiv zugenommen.

Die Forscher im «Lancet» orten vier Problempunkte:

- Forschungsfragen: Häufig sind klinische Studien nicht relevant für die Behandlung von Patienten. Umgekehrt werden wichtige Fragestellungen gar nicht untersucht. Zudem startet mehr als die Hälfte der Studien, ohne den aktuellen Forschungsstand zu berücksichtigen.
- Studienqualität: Viele Studien sind zu klein und haben keine statistische Aussagekraft. Andere verwenden falsche Analysemethoden oder haben andere Probleme. «50 bis 70 Prozent der veröffentlichten Studien haben qualitative Mängel», sagt Peter Jüni, Direktor des Instituts für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern.
- Regulation: Vorschriften werden zunehmend zu einer Last. Statt die Interessen der Patienten und der Bevölkerung zu schützen, kann dies bei wichtigen Studien genau das Gegenteil bewirken – etwa wenn unrealistische Auflagen die Durchführung verzögern oder verhindern.
- Veröffentlichung: Über 50 Prozent aller durchgeführten Studien – insbesondere jene mit negativen oder unvorteilhaften Resultaten – werden nie oder dann mit verfälschter Darstellung der Resultate veröffentlicht.

Alle sind schuld

An dem Missstand sind nach Überzeugung der «Lancet»-Autoren sämtliche Akteure beteiligt, so auch die Industrie, die sich bei ihren Studien oft von kommerziellen Motiven leiten lasse. Jüni hat dafür kein Verständnis, findet die Beweggründe jedoch nachvollziehbar: «Die Folgen von negativen Studienresultaten sind manchmal massiv. Börsenkurse können einbrechen und Manager ihren Job verlieren.» Wenn die Firmen von Gesetzes wegen verpflichtet wären, alle Daten offenzulegen, würde sich die Situation schnell entschärfen, auch für die Manager, so Jüni.

Auch die Fachjournale, die mit spektakulären Resultaten mehr verdienen, sind Teil der Fehlentwicklung. Genauso wie Regierungen, Politiker und Behörden, die falsche Regulation und Anreize verantworten. Und schliesslich sind auch die Mediziner und akademischen Institutionen, die Studien durchführen und den Nachwuchs ausbilden, mitschuldig.

Als wichtige Massnahme, um unnötige medizinische Forschung zu verhindern, fordern die «Lancet»-Autoren, dass klinische Studien künftig voll zugänglich sein müssen: Protokolle und Pläne sofort bei Studienbeginn, Rohdaten und Ergebnisse nach Studienabschluss. «Eine klinische Studie nicht zu veröffentlichen, ist unethisch und kein Kavaliersdelikt», betont Jüni. Die Öffentlichkeit mache solche Studien überhaupt erst möglich, indem sie diese finanziert und an ihnen teilnimmt. «Es gibt deshalb keinen Grund, nicht alles vollständig zu veröffentlichen.»

International sind inzwischen Bestrebungen im Gang, dies zu verbessern. In der Schweiz schreibt das soeben in Kraft getretene neue Humanforschungsgesetz vor, dass klinische Studien künftig öffentlich zugänglich sein sollen. Jüni mahnt allerdings zu einer pragmatischen Umsetzung: «Die Schweiz könnte sich mit einer schlanken und effizienten Regulation einen Vorteil verschaffen.» Heute werde in der Qualitätssicherung häufig jeder Datenpunkt vor Ort kontrolliert, obwohl gar nicht erwiesen sei, dass dies zu verlässlicheren Studien führe. «Auf der anderen Seite wird nicht systematisch überprüft, ob Resultate überhaupt publiziert werden», so Jüni.

Weitere Qualitätssteigerungen könnten mit einer besseren Ausbildung der in Studien involvierten Personen erreicht werden. Wichtig wäre aber auch, dass Forschende mehr Freiraum erhielten, sagt Meier-Abt. «Gute klinische Forschung braucht vor allem genügend Zeit.» Etwa dank weniger, dafür guter Studien: «Vielleicht müssten wir bei den Ethikkommissionen auch mehr den Mut haben, durchschnittliche und schlechte Studien abzulehnen.»

Staatliche Forschung

Die Qualität würde auch steigen, wenn die öffentliche Hand genügend Geld zur Verfügung hätte, um solche zu finanzieren. Auf diese Weise könnten wichtige Fragestellungen untersucht werden, an denen die Pharmafirmen kein Interesse hätten, etwa der Direktvergleich von zwei zugelassenen Medikamenten. «Es ginge jährlich um 50 bis 100 Millionen Franken», sagt Jüni. Angesichts der jährlichen Gesundheitskosten von mehr als 65 Milliarden sei dies eine absolut unbedeutende Summe.

Gut möglich, dass die Artikelserie im «Lancet» tatsächlich etwas ändern wird. Jüni ist optimistisch: Gerade wegen solcher einzelner Initiativen habe in den letzten 20 Jahren die Qualität der Studien bereits deutlich zugenommen. Zudem: «Trotz der Reibungsverluste gab es in der Medizin exorbitante Fortschritte», sagt er. So ist beispielsweise bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den letzten 25 Jahren die Sterblichkeit stark gesunken. Zur Hälfte wahrscheinlich wegen der Prävention, zur Hälfte wegen verbesserter Therapie. «Das Glas ist halb voll, nicht halb leer», sagt Jüni.

Tages-Anzeiger, 11. Januar 2014

Smoking is worse than you imagined

The largest report from the United States surgeon general on the health effects of smoking - issued at the 50th anniversary of the pathbreaking 1964 report - offers astonishing new evidence of just how much harm tobacco is causing.

Despite the many gains in reducing risks over the past half-century, researchers keep finding new and insidious ways in which smoking is harming the smokers themselves and nonsmokers who breathe in toxic fumes.

The report finds that cigarette smoking kills even more Americans than previously estimated (about 480,000 a year, up from 443,000), and is a cause, though not necessarily the major cause, of even more diseases than previously recognized, including liver and colorectal cancers.

These add to the long list of other cancers caused by smoking, as well as rheumatoid arthritis and other ailments. The report newly identifies exposure to secondhand smoke as a cause of strokes. The report estimates that smoking costs the United States between \$289 billion and \$333 billion a year for medical care and lost productivity, well above the previous estimate of \$193 billion.

Most shocking, the report finds that today's smokers have a much higher risk for lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease than smokers in 1964, despite smoking fewer cigarettes.

It reports that the risk of developing adenocarcinoma of the lung, the most common type of lung cancer, has increased substantially over the past several decades because of changes in the design and composition of cigarettes. These include ventilated filters that lead to more puffing of noxious materials and blended tobaccos that contain carcinogenic nitrosamines.

Kommentar der Redaktion

Das sind bad news. Sie wurden auch letzthin an verschiedenen wissenschaftlichen Treffen diskutiert. Dabei haben aber vor allem einige europäische Wissenschaftler den etwas scheinheiligen Amerikanern folgendes vorgeworfen: Überall schreien die Amerikaner, man solle die Raucher bestrafen und sie zum Aufgeben zwingen. Andererseits aber, wenn man die Börsenquotierungen der grossen Tabakmonopole anschaut, sieht man erstens, dass sie fast alle Anglo-Amerikaner sind und zweitens, dass sie immer mehr verdienen. Das zeugt von einer klaren Doppelmoral...

Es wäre relativ einfach, die Gewinne der Tabakmonopole steuerlich so hoch zu bestrafen, dass die Leute nicht mehr in diese Monopole investieren... Damit würde sich viel mehr erzielen lassen als mit den scheinheiligen moralischen Appellen. Vor allem wenn man bedenkt, dass diese ungeheuerlichen Gewinne mit der mörderischen Tätigkeit dieser Monopole jetzt vor allem in den armen Ländern erzielt werden.

There is no doubt who is to blame for this mess, the report says. It is the tobacco industry, which "aggressively markets and promotes lethal and addictive products," continues to recruit youth and young adults as new customers, and has "deliberately misled the public on the risks of smoking cigarettes."

The new report rightly calls for more vigorous tobacco-control efforts, including an increase in cigarette taxes to drive up the average price of cigarettes to at least \$10 a pack to prevent young people from starting to smoke; an antismoking mass media campaign by government agencies that would run year-round; and new rules extending smoke-free indoor protection to the entire population, double the current level. The goal is to reduce the smoking rate from the current 18 percent to less than 10 percent in 10 years.

An additional weapon that can be brought to bear. In mid-2009, Congress passed a law that gave the Food and Drug Administration authority for the first time to regulate tobacco products. It should use those powers to reduce the addictiveness and harmfulness of smoking and reverse the design changes that have made cigarettes even more dangerous than they were in previous decades.

Tages-Anzeiger/ NY Times International Weekly, 27 January 2014 **Mammografie:** Das Swiss Medical Board stösst beim Bericht zur Brustkrebs-Früherkennung an seine Grenzen.

Von Felix Straumann

Nur vermeintlich objektiv

Seit Jahren streiten Fachleute unterschiedlichster Richtungen über Schaden und Nutzen der Brustkrebs-Früherkennung. Mit seinem am Sonntag veröffentlichen Bericht wollte das Swiss Medical Board (SMB) eigentlich Klarheit schaffen. Stattdessen hat es mit seiner negativen Bewertung alte Gräben aufgerissen und totale Konfusion angerichtet.

Zwar spricht das Board zu Recht heikle Punkte an, insbesondere die mangelnde Qualitätskontrolle bestehender Mammographie-Screenings. Die grundsätzliche Bewertung von Screening-Programmen ist jedoch so fraglich, dass es wohl klüger gewesen wäre, den Bericht in der Schublade zu lassen.

Das Swiss Medical Board operiert mit längst bekannten Zahlen zu Mammografie-Screenings. Alle verwenden sie, zum Beispiel auch die Krebsliga Schweiz, die das systematische Mammografie-Screening stark propagiert. Demnach müssen 1000 Frauen während 10 Jahren fünfmal zum Screening gehen, um einen Brustkrebstod zu verhindern - im Idealfall wären dies schweizweit jährlich 200 gerettete Frauen. Diese Abschätzung beruht auf Studien, die 20 bis 50 Jahre alt sind. Es gibt zwar auch jüngere Beobachtungsstudien, deren Resultate in den letzten Jahren zu gehässigen Auseinandersetzungen führten. Doch das SMB hat sie - in Übereinstimmung mit anderen Fachleuten - als wenig aussagekräftig taxiert.

Doch wie kann es sein, dass identische Zahlen zu diametral verschiedenen Bewertungen führen? Weil Kosten-Nutzen-Abschätzungen generell und die Methode des Medical Board im Besonderen nur vermeintlich objektiv sind. Die Verfasser des Berichts haben mit sogenannt qualitätsangepassten Lebensjahren, kurz Qali, gerechnet. Bei dieser Methode wird die Lebenszeit je nach Gesundheitszustand bewertet. Die Werte für ein Jahr bewegen sich dabei zwischen 1 (Kerngesundheit) und 0 (Tod). Doch diese Art der Kosten-Nutzen-Berechnung ist umstritten. Beispielsweise das deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das medizinische Leistungen regelmässig bewertet, lehnt die Verwendung von Oalis ab. Unter anderem weil die Punktzahl für einen bestimmten Gesundheitszustand Ansichtssache ist. Ein Beispiel aus dem Mammografiebericht: Ein verlorenes Lebensjahr durch vorzeitigen Brustkrebstod ist dort gleich viel wert wie die Angst von 20 Frauen aufgrund eines verdächtigen Befunds, der sich bei einer Nachkontrolle als Fehlalarm herausstellt. Das würden nicht alle so bewerten.

Schmales Budget

Die fragliche Methodik ist nicht das einzige Problem des Medical Board. Die viel beschäftigten Professoren im eigentlichen Expertenrat tun dies nur im Nebenamt. Die Hauptarbeit beim Verfassen der Berichte ist an Private ausgelagert, deren Kerngeschäft nicht die Bewertung von medizinischen Interventionen ist: das Institut Dialog Ethik und das Ingenieurunternehmen Ernst Basler + Partner. Zum Vergleich: Als die Briten 2012 die Wirksamkeit von Mammografieprogrammen untersuchen liessen, waren international angesehene Experten am Werk, die ihre Bewertung schliesslich im Fachblatt «Lancet» veröffentlichten.

Das Swiss Medical Board, das 2008 als eine Art Guerillatruppe antrat, um die Medizin in der Schweiz zu verbessern, stösst mit seinem schmalen Budget an Grenzen. Es ist Zeit, dass endlich mehr Geld in die Beurteilung von umstrittenen medizinischen Leistungen fliesst.

Tages-Anzeiger, 5. Februar 2014

Major study finds fault in screening for breast cancer

A meticulous mammography study involving 90,000 women and lasting a quarter-century, has concluded that the screening test did not lower women's risk of dying of breast cancer and led to a significant overdiagnosis of cancers and unnecessary treatments.

The study, published on Tuesday in The British Medical Journal, is one of the modern era's few rigorous studies of the effectiveness of breast cancer treatments. It randomly assigned Canadian women to have regular mammograms and breast exams by trained nurses or to have breast exams alone.

The study essentially sought to determine whether there was any advantage to finding breast cancers when they were too small to feel. The death rate from breast cancer as well as the death rate from all causes were the same in women who got a mammograms and those who did not.

Earlier studies that found mammograms helped women were done before drugs like tamoxifen, which sharply reduced the breast cancer death rate, were routinely used, according to an editorial accompanying the study. In addition, many other studies did not use the gold-standard methods of the clinical trial, randomly assigning women to be screened or not. The Canadian Study is also unlike other studies in finding no survival benefit from mammograms.

It reached the same conclusion after 11 to 16 years of follow-up, but some experts predicted

that as time went on the advantages would emerge. Authors of the study say enough time has now passed to establish conclusively that the screening test did not help women, and in fact increased the odds that mammograms would detect cancers that would never have killed them, but led to treatments that included surgery, chemotherapy and radiation.

The overdiagnosis rate was about one cancer in five, the study found. Many cancers, researchers now recognize, grow so slowly or not at all that treatment is unnecessary. Some cancers even shrink or disappear on their own. But once cancer is detected, it is impossible to know if it is dangerous, so doctors treat them all.

If the researchers also included a precancerous condition, ductal carcinoma in situ, the overdiagnosis rate would be closer to one in three cancers, said Dr. Anthony B. Miller of the University of Toronto and the lead author of the paper. Ductal carcinoma in situ, or D.C.I.S., is found only with mammography, is confined to the milk duct and may or may not break out into the breast. But it is usually treated with surgery, including mastectomy, or removal of the breast. Mammography's benefits have long been debated, with some experts emphasizing that the screening test can lead to small decreases in breast cancer death rates - though not overall death rates - and others emphasizing the risk of overdiagnosis and false positives.

But no countries except Switzerland have suggested that the screening be halted. In a recent report, the Swiss Medical Board, an expert panel established by regional ministers of public health, advised that no new mammography programs be started in that country and that those in existence have a limited - though unspecified - duration. Ten of the 26 Swiss cantons have regular mammography screening programs.

Dr. Peter Juni, who was until recently a member of the Swiss Medical Board, said one concern was that mammography was not reducing the overall death rate from the disease, but increasing overdiagnosis.

«The mammography story is just not such an easy story,» said Dr. Juni, a clinical epidemiologist and director of the Institute of Social and Preventive Medicine at the University of Bern. In addition, he said, there is a concern about false positives and unnecessary biopsies.

At the American Cancer Society, Dr. Richard C. Wender, chief of cancer control, said the Canadian study had always been an outlier in not finding a benefit from mammography. The cancer society, he said, has convened an expert panel that is reviewing all the studies on mammography, including the Canadian one, and will be issuing revised guidelines later this year. But Dr. Wender said, studies that combines data from all clinical trials of mammography show it reduces the death rate from breast cancer by at least 15

percent for women in their 40's and by at least 20 percent for older women. And, he said, while improved treatments clearly helped lower the death rate from breast cancer in recent years, so did mammography, by catching cancers early.

The cancer society, the National Cancer Institute and the American College of Radiology recommend annual mammograms starting at age 40.

In 2009, the U.S. Preventive Services Task Force, an influential group that makes recommendations to the federal government, updated its recommendations on mammograms. it concluded that women over age 50 should have them only every two years instead of annually and that the evidence of benefit was only moderate. The group did not recommend the screening test for younger women.

The report was met with a barrage of criticism. Even the secretary of health and human services distanced herself from it. Critics asserted that the group was trying to save health care dollars at the cost of human lives.

In the United States, nearly three-quarters of women aged 40 and over say they had a mammogram in the past year. In Europe, more than 90 percent of women ages 50 to 69 in several European countries have had at least one mammogram.

Experts who questioned whether mammography has been oversold greeted the Canadian study and the Swiss report as evidence of a rethinking of the screening technique.

«Wow. Times they are changin',» said Dr. H. Gilbert Welch, professor of medicine at the Dartmouth Institute. Since studies agree that mammography does not reduce the overall death rate, he said, «we sure as hell shouldn't be using the language, 'screening saves lives.'»

Dr. Russel Harris, a professor of medicine at the University of North Carolina, said even a generous estimate of mammography's benefits based on all studies - including those done before better treatments were available and with less rigorous methods - was that one woman in 1,000 who started screening in her 40s would avoid a breast cancer death, 2 who started in their 50s, and 3 out of 1,000 in who were screened in their 60s.

Dr. Mette Kalager, an epidemiologist and screening researcher at the University of Oslo and the Harvard School of Public Health who wrote an editorial accompanying the Canadian study, said there is a reason its result were unlike those of earlier studies. The introduction of treatments with drugs like tamoxifen have greatly improved survival for women with breast cancer. The better the treatment the less important it is to find cancers early. And, she said, women in the Canadian studies were aware of breast cancer and its dangers, unlike women in earlier studies who were more likely to ignore lumps.

«It might be possible that mammography screening would work if you don't have any awareness of the disease,» she said.

International New York Times, February 12, 2014

Krebs: Es gibt Hoffnungen, aber nicht ohne Rückschläge.

Von Franco Cavalli

Weltkrieg geben den Krebs

Obwohl keine neuen Daten vorliegen, ist seit letztem Sonntag bei uns die Kontroverse um die Mammografie wieder entbrannt. Vorgestern, am Weltkrebstag, hat dann die WHO erschreckende Zahlten mitgeteilt: 2012 wurden etwas mehr als 14 Millionen neue Krebsfälle diagnostiziert, mehr als 8 Millionen Menschen starben daran, das ist eine Zunahme von 11 Prozent gegenüber 2008. Hält der Trend an, könnte sich die Zahl jährlicher Neuerkrankungen innert 25 Jahren verdoppeln - und dies trotz der in den Medien häufig hochgespielten Durchbrüche in der Krebsbekämpfung.

Krebs wuchert nicht einfach so

Nachdem bereits 1971 Präsident Nixon den «Krieg gegen den Krebs» mit entsprechenden vollmundigen Versprechungen auf rasche Erfolge erklärt hat, macht sich Ratlosigkeit breit auch bei den Fachleuten. Auch deshalb habe ich im Oktober 2012 für die European School of Oncology in Lugano das erste World Oncology Forum (WOF) organisiert. Unsere Frage an 85 hochkarätige Experten und 15 Wissenschaftsjournalisten: «Sind wir dabei, den Krieg gegen den Krebs zu gewinnen?» Die Antwort kommt - wie bei den Krimis - am Ende. Zuerst muss ich einiges klarstellen.

Krebs entsteht durch eine stetige Vermehrung mehr oder weniger anormaler, mutierter Zellen. Krebs hat es also immer gegeben, da gelegentliche Mutationen bei der Zellteilung zur lebendigen Materie gehören. Doch es ist falsch, von Krebs in der Verallgemeinerung zu sprechen: Wir kennen etwa 150 bis 200 verschiedene Krebsarten, die grosse geografische Unterschiede in der Häufigkeit ihres Auftretens aufweisen. Das allein zeigt die Bedeutung von Umwelteinflüssen und Lebensgewohnheiten. So sind mindestens 40 Prozent aller Krebsfälle durch äussere Risikofaktoren bedingt: Tabak, Infektionen, Strahlen usw.

Anders gesagt: Die gesündere Lebensweise eines beträchtlichen Teils der Bevölkerung in den reichen Ländern erklärt den Rückgang der Krebstoten der letzten zehn Jahre eher als die Therapieerfolge. Und dies trotz einer weiteren

Zunahme der Krebshäufigkeit, die mit einer längeren Lebenserwartung zu tun hat.

Der Rückgang betrifft den - besonders bösartigen - Lungenkrebs (bei Männern) sowie den Gebärmutterhals- und Magenkrebs. Er erklärt die Senkung der Krebssterblichkeit in den wohlhabenden Ländern. Dazu kommen die deutlich verbesserten Heilungsraten bei Brustkrebs dank früherer Diagnose und wirksamerer Behandlungen.

Und trotzdem, der Erfolg trügt: Bei vielen Tumorarten bleibt die Wirksamkeit unserer heutigen Therapie noch bescheiden. Das sollte sich mit der zurzeit so hoch angepriesenen personalisierten Krebsmedizin ändern. Indem wir Anpassungen an den jeweiligen Gendefekten vornehmen, die der Tumor des einzelnen Patienten aufweist, sollten wir über gezieltere, also wirksamere Therapien verfügen. Das Problem dabei: Mit horrend teuren Medikamenten haben wir bis jetzt nur punktuelle und eher bescheidene Verbesserungen der Therapieresultate erreicht.

Der grösste Killer der Welt

Parallel dazu wird, wie die WHO vorgestern bemerkt hat, die Lage in der Dritten Welt täglich dramatischer, denn dort explodieren die Krebsfälle. Weil es an Prävention, Frühdiagnose und Therapiemöglichkeit mangelt, führt das zu einem steilen Anstieg der Krebssterblichkeit. Folge: Der Krebs wird schon in diesem Jahr zur häufigsten Todesursache der Welt aufsteigen. Aus all diesen Gründen befanden die Experten in Lugano, dass wir den Weltkrieg gegen den Krebs verlieren könnten. Und das, obwohl wir immer mehr über ihn wissen.

Jedenfalls müssen sich die politischen Entscheidungsträger dieser Katastrophe annehmen, vor allem in den armen Ländern. Genauso wie man es vor etwa 15 Jahren mit der Aidsepidemie getan hat. Neben vielen Massnahmen bei Prävention und Frühdiagnose muss es darum gehen, das überholte Geschäftsmodell für die Entwicklung neuer Therapien zu überdenken.

Tages-Anzeiger, 6. Februar 2014

Conquering cancer

The latest cancer statistics, released last week, are concerning. GLOBOCAN 2012, the International Agency for Research on Cancer's online database, shows that the global burden of cancer increased in 2012 to 14.1 million new cases and 8.2 million deaths, compared with 12.7 million and 7.6 million in 2008. Furthermore, GLOBOCAN 2012 predicts that there will be 19.3 million new cancer cases per year by 2025 due to growth and ageing of the global

population. It confirms - as the last update GLOBOCAN 2008 did - that cancer is a global health priority. More than half of all cancers and cancer deaths in 2012 occurred in low-resource settings, and these proportions will increase further by 2025.

Clearly, although progress in treatment has been made, the war on cancer - declared by US President Richard Nixon in 1971 - has not been won. What are some of the solutions to this crisis? In the first paper in The Cancer Wars clinical Series published online this week in The Lancet, Paolo Vineis and Christopher Wild champion primary prevention. The authors note that between a third and a half of cancers are preventable on the basis of present knowledge but that health promotion alone is insufficient; structural changes are needed through urban planning, taxation, and bans.

Implementation of such interventions, however, remains patchy worldwide. For policy makers in need of more reasons to act, Vineis and Wild present a compelling argument about the cobenefits associated with primary prevention. Such policies can benefit other people (eg, by reduction in exposure to secondhand smoke), reduce shared risks factors associated with other non-communicable diseases (eg, heart disease), and can completely remove or reduce some long-term causes of cancer (eg, bans on occupational carcinogens).

Although primary prevention is a particularly effective way to fight cancer, such an approach alone is insufficient. The prevention versus treatment argument should be avoided, especially in low-income countries where lack of early de-

Kommentar der Redaktion

Die neuen Daten über die Weltlage bezüglich Krebs in 2012 sind erschreckend. In 4 Jahren hat die Zahl der Krebsfälle um etwa 12% zugenommen und aufgrund des Pressekommuniqués des IARC vom 4.2.2014 (Weltkrebstag) wird diese Zahl in den nächsten 20 Jahren um 75% zunehmen. Wir bringen hier deswegen den Leitartikel des Lancet. Die drei darin erwähnten Papers vom «Cancer Wars clinical Series», die im Lancet schon online erschienen sind, sind die drei Keynote-Lectures, die am World Oncology Forum (WOF) in Lugano im Oktober 2012 vorgestellt wurden. Wie unsere Leser schon wissen, wird das WOF weitergehen: Das nächste Treffen ist für den 24.-25. Oktober 2014 in Lugano geplant (Thema: «Treat the treatable», bezogen auf den Aufruf des ersten WOF) während in 2015 das WOF in Mailand in Zusammenhang mit der World Expo stattfinden wird.

tection and access to cancer treatment remain substantial problems. Indeed, GLOBOCAN 2012 notes that although breast cancer incidence remains highest in more developed countries, mortality is relatively much higher in low-income countries because of late diagnosis and insufficient effective treatment. Comparisons are difficult, however, due to the lack of national cancer registries in many resource-poor settings, particularly in Africa. Political engagement is essential in these regions for the creation of national cancer registries and plans.

Even in developed nations, the war on cancer has not been won. As Douglas Hanahan notes in the second paper in the Series, enduring disease-free responses after cancer treatment are rare, and cures are even rarer with some notable exceptions such as some forms of breast cancer and testicular cancer. Hanahan rethinks the war metaphor for cancer, and calls for adoption of an analogous therapeutic battlespace plan in view of advances in cancer science and medicine. Such an approach recognises the multiple dimensions of cancer and its modes of operation in different parts of the human body. For example, instead of attacking specific mechanisms that drive tumour formation, growth, and malignant progression, as per targeted therapies or so-called magic bullets, which have yielded limited success, a battlespace plan would cotarget multiple interdependent mechanisms, which could weaken the cancer war machine considerably.

In the final Series paper, Michel Coleman notes that as well as trends in incidence and mortality, survival data are crucial globally for the broadest view of cancer control efforts. Such data provide important information about the effectiveness of health systems in cancer management. The EUROCARE studies are a good example. The latest, EUROCARE-5, published online in The Lancet Oncology on Dec 5, compares 5-year survival between 1999 and 2007 for 29 European countries in adults and children. It reveals some striking disparities such as lower survival rates for adults in eastern Europe compared with the rest of Europe, particularly for cancers with a good or intermediate prognosis. Beyond Europe, CONCORD-2 is set to initiate continuous global surveillance of cancer survival and highlight international differences, national trends, and racial and ethnic inequalities. These data will be vital for increased funding and improvements in cancer care.

Four decades after the war on cancer was declared, the strategic rethink called for in *The Lancet* Series is justified. This reassessment should happen along all battle lines - prevention, therapeutic approaches, and cancer inequalities - if the trends seen in, and predicted by, GLOBOCAN 2012 are to be altered.

The Lancet, December 21/28, 2013

Warum wehren sich die WissenschaftlerInnen nicht?

Sollte die «Masseneinwanderungsinitiative» der SVP am 9. Februar angenommen werden, steht der Forschungsplatz Schweiz international vor einem Scherbenhaufen. Doch die WissenschaftlerInnen verschanzen sich im Elfenbeinturm

Wo man auch anklopft: Weder an den Hochschulen noch im Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI) will man sich öffentlich zur «Masseneinwanderungsinitiative» der SVP äussern. «Das ist nicht Aufgabe der Verwaltung», heisst es aus dem SBFI. «Es ist nicht unsere Aufgabe, Politik zu machen», sagt auch Roland Siegwart, Vizepräsident Forschung und Wirtschaftsbeziehungen der ETH Zürich.

Kurz vor Redaktionsschluss dieser WOZ haben sich «Vertreterinnen und Vertreter des Wissensplatzes Schweiz» – darunter die Rektorenkonferenz der Schweizer Universitäten, der Nationalfonds und die Akademien der Wissenschaften Schweiz – doch noch zu einem offiziellen Statement durchgerungen. Mit ihrem «Manifest für einen offenen Bildungs- und Forschungsplatz Schweiz» schrecken sie indes niemanden auf: Es geht nicht über ein Bekenntnis zur Personenfreizügigkeit als «Königsweg zu exzellenter Bildung und Forschung» hinaus.

Dabei steht für den Forschungsplatz Schweiz enorm viel auf dem Spiel, sollte die Initiative am 9. Februar angenommen werden. Würde der freie Personenverkehr mit Höchstzahlen und Kontingenten eingeschränkt, würde sich das extrem negativ auf die Schweizer Forschungslandschaft auswirken. Schlimmstenfalls könnten die Hochschulen sowohl den Zugang zu international gefragten Spitzenforscherlnnen als auch zu wichtigen Forschungsgeldern und -netzwerken verlieren. ...

Wie dramatisch die Folgen wären, verdeutlicht das Beispiel des Forschungsplatzes Zürich. Rund 35 Prozent aller EU-Mittel aus dem 7. FRP, die in die Schweiz flossen, hat Zürich abgesahnt – 586 Millionen Franken. ETH-Vizepräsident Roland Siegwart, dessen Hochschule allein 84 ERC-Grants eingeworben hat, spricht gar von einem «Desaster»: «Wir könnten keine ERC-Grants mehr in die Schweiz holen und auch sonst bei Forschungsprojekten nur noch mitmachen und nicht mehr wie bisher den Lead übernehmen. Die besten Forscher würden sich anderswohin wenden. Der ETH drohte so ein internationaler Bedeutungsverlust.»

Aber für Siegwart bleiben das Spekulationen. Er schaut der Abstimmung vom 9. Februar zuversichtlich entgegen. «Ich vertraue darauf, dass die Schweizer Bevölkerung an der Urne weise entscheidet und die Initiative ablehnt.»

Hätten die Forscher nur nicht geschlafen!

Die SVP-Initiative vom wurde am 9.2.2014 mit einer hauchdünnen Mehrheit angenommen. In allen Kommentaren wurde dann deutlich unterstrichen, dass die grössten und deutlichsten negativen Auswirkungen auf dem Forschungsgebiet zu erwarten sind. Es dürfte klar sein, dass nun der Forschungsplatz Schweiz mit grossen Nachteilen zu rechnen haben wird. Dies war aber schon vor der Abstimmung ganz klar!

Warum aber haben die Forscher geschlafen? Denken wir an die Rolle, die die Forscher mit ihrer hohen Glaubwürdigkeit in der öffentlichen Meinung zur Zeit der Geninitiative von mehr als 10 Jahren gespielt hatten. Damals wurde das überaus positive Resultat vor allem Dank ihrem Einsatz erreicht. Mit einem ähnlichen Einsatz wäre diesmal höchstwahrscheinlich die SVP-Initiative nicht angenommen worden.

Jetzt Krokodiltränen zu vergiessen, nützt niemandem. Es ist an der Zeit, dass jeder Forscher sich bewusst wird, dass er kein Recht hat, sich im Elfenbeinturm einzuschliessen und dabei die gesellschaftlichen Probleme zu vernachlässigen. Das hat auch Antonio Loprieno, Präsident der Rektorenkonferenz der Schweizer Universitäten (CRUS) in einem Interview (NZZ, 17.2.2014) halbwegs zugegeben, als er auf eine entsprechende Frage antwortete, «es ist möglich, dass man in akademischen Kreisen das Mobilisierungspotential unterschätzt hat. Wir sind keine politische Lobby. Wir sind es nicht gewohnt, uns in einen politischen Diskurs einzuschalten». Es wäre an der Zeit, dass die Akademiker lernen, dass sie nicht ausserhalb des politischen Raumes leben können. Intelligent genug, um das zu verstehen, sollten sie eben sein.

Franco Cavalli

Unpolitisch und unlogisch

Sofia Karakostas hingegen bereiten solche Überlegungen Kopfzerbrechen. «Ich begreife nicht, dass die Forscher nicht gegen diese Initiative auf die Barrikaden gehen, dass sie keine Inserate schalten oder in anderer Weise protestieren», sagt sie. «Es scheint ihnen gar nicht bewusst zu sein, was für sie auf dem Spiel steht.»

Tatsächlich sorgt die bevorstehende Abstimmung an den Instituten und in den Laboratorien der ETH Zürich kaum für Gesprächsstoff. ...

Dass Forschung aber weder über noch ausserhalb der Politik steht, scheint zahlreichen WissenschaftlerInnen in der Schweiz noch nicht bewusst geworden zu sein.

WOZ, 23. Januar 2014

EU-Swiss research on shaky ground

Vote for immigration quotas leads to suspension of talks over Horizon 2020 programme.

World-class research facilities, lucrative funding opportunities, majestic mountains and exquisite chocolates – Switzerland has long been a land of milk and honey for scientists. But the success of a ballot to stop 'mass immigration' to the small nation of eight million has wor-

ried the international scientific community and threatens to cut Switzerland's close ties with the European Union (EU).

The binding nature of the 9 February referendum, which was initiated by a right-wing party and approved by an extremely narrow majority, will force the Swiss government to set yearly quotas to limit the influx of foreigners. Policymakers in the capital, Bern, are drawing up a new immigration system that must be in place within three years.

The move has caused an outcry in Brussels and across Europe. Although Switzerland is not part of the EU, it maintains bilateral agreements with the bloc on key policy areas, including research and education. The country has for the past decade been an associate partner in the EU's multi-year research programmes, the latest of which, Horizon 2020, was launched last month. This allows Swiss-based researchers to apply for EU grants and lead large European research partnerships.

Since 2007, 147 Swiss-based researchers have received grants from the European Research Council (ERC), the fifth-highest tally among European countries. One of the EU's most ambitious research programmes, the €1-billion (US\$1.4-billion) Human Brain Project, is hosted by the Swiss Federal Institute of Technology of Lausanne (EPFL). Overall, Switzerland punches well above its weight in terms of scientific output (see 'High productivity').

But more than half of Switzerland's scientists are foreigners, and Bern has been warned that

it is breaching the bilateral agreement on free movement of people that entitles Swiss and EU nationals to live and work in any of the 28 EU countries and a handful of associate nations.

Research agreements will also be affected. In normal circumstances, Switzerland's status as an associate country in the €80-billion Horizon 2020 programme – to which it has pledged more than €3.5 billion – would probably have been easily agreed. But the outcome of the referendum prompted the cancellation of a meeting between the European Commission and Swiss negotiators last week, throwing Switzerland's participation in the programme into jeopardy.

The situation has caused grave concern among Swiss-based researchers. «We are in shock,» says Jérôme Grosse, a spokesman for the EPFL. «Voters just haven't realized what dire consequences the referendum might have on Swiss-EU relations, and on research and innovation in our country.»

The European Commission said last week that it expects Switzerland to agree to the free movement in Europe of citizens from Croatia, the EU's newest member, before discussions over Horizon 2020 can resume. But on 16 February, the Swiss federal councillor in charge

of justice, Simonetta Sommaruga, informed Croatia and the commission that Switzerland will not grant Croatians unrestricted free right to live and work in the country. In response, the commission has suspended negotiations over Switzerland's involvement in Horizon 2020.

If Switzerland is refused its previous Horizon 2020 status, Swiss-based researchers could still participate in the programme on a project-by-project basis, as scientists from non-EU or non-associate countries such as the United States already do. But scientists would not be able to use ERC grants awarded under Horizon 2020 to do research at Swiss host institutes. And scientists based in Switzerland would not be able to lead EU-funded research consortia in the future. Nicholas Antonovics, a spokesman for Máire Geoghegan-Quinn, the European research commissioner, says that the commission will not comment at this stage on what that might mean for the Human Brain Project.

A «diplomatic effort on the highest level» will be required to prevent harm to Swiss – and European – science, says Bruno Moor, head of International Cooperation at the State Secretariat for Education, Research and Innovation in Bern. «Switzerland needs Europe just as Europe needs Switzerland,» he says. «We have a responsibility to move heaven and earth to get out of this cascading crisis.»

Anything short of maintaining Switzerland's status in EU research programmes would be troubling, says Daniel Höchli, director of the Swiss National Science Foundation in Bern, the main grant agency. The foundation, along with the Swiss Academies of Arts and Sciences, university rectors and the presidents of Swiss institutions of higher education, had firmly opposed the restrictions on immigration.

«Ideally, Swiss scientists would remain fully eligible to take part in Horizon 2020 for a three-year interim period,» Höchli says. «This would allow us to negotiate alternative ways of mutual collaboration in case the bilateral agreement on free movement of persons, and hence research, falls.»

Recruiting foreign talent to Swiss labs might get more difficult, warns Dirk Helbing, a German sociologist at the Swiss Federal Institute of Technology (ETH) in Zurich. «People will think twice about whether they want to do science in a country where foreigners feel they might not be fully welcome,» he says.

Nature, 20 February 2014

Fortbildungen der Onkologiepflege Schweiz Mai bis August 2014

05	13.05.2014	2 ^{ème} formation continue en onco-hématologie Organisée par les Hôpitaux Universitaires de Genève en collaboration avec Soins en Oncologie Suisse.
	15.05.2014	Gespräche über's Sterben – wie können sie gelingen Wie gelingt es in Gesprächen genau hinzuhören und die Botschaften aufzunehmen.
•••••	16.05.2014	Fachtagung 2014 Pädiatrische Onkologiepflege Schweiz Allogene Stammzell- und Knochenmarktransplantation, Pädiatrische Palliative Care.
•••••	22.05.2014	Orale Tumortherapien – Adhärenz und Selbstmanagement Bedürfnisgerechte Patientenberatung im multiprofessionellen Therapiemanagement.
06	12.06.2014	Mammakarzinom - Kurs für Fortgeschrittene Vertieftes Wissen zur Spezialisierung in der Behandlung von Brustkrebs.
•••••	19.06.2014	Gemeinsame Entscheidungsfindung Medizinisch, notwendige Entscheidungen treffen - was gilt es zu beachten.
	30.06.2014	Radiotherapie bei Patienten mit einer Tumorerkrankung Aktuelles Fachwissen zur Pflege von Patienten mit einer Strahlentherapie.
07	03.07.2014	Supportive care I: Übelkeit/Erbrechen, Infektion, Fatigue Bewährtes und neueste Erkenntnisse zu diesen Themen.
08	21.08.2014	Rund um die Diagnostik «3-R-Regel»: Richtige Untersuchung, Richtige Diagnose, Richtige Behandlungsstrategie
•••••	28.08.2014	Gastrointestinale Tumoren – vom Screening bis zum Stoma Bei der dritthäufigsten Tumorgruppe bei Erwachsenen ist Multidisziplinarität angesagt. Pflegende haben eine wichtige Rolle.

Weitere Fortbildungen und Anmeldung: www.onkologiepflege.ch / Autres formations et inscription: www.soinsoncologiesuisse.ch



SCHWERPUNKTTHEMA

L'oncologie «de précision»: un incontournable changement pour notre discipline, une révolution pour nos patients

Solange Peters, Eric Raymond, George Coukos Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

La médecine personnalisée utilise les données génomiques et moléculaires pour cibler la prestation des soins de santé et faciliter la découverte et l'essai clinique de nouveaux produits. La médecine personnalisée possède le potentiel de changer significativement le paysage du système de santé autant que le modèle scientifique des médecins et de l'industrie pharmaceutique. Suivant de récents avancements principalement dans les technologies de la génomique, la médecine personnalisée a vu naitre ses premières autorisations réglementaires et des applications tangibles. L'oncologie personnalisée, dite «de précision» accumule une quantité croissante de preuves démontrant qu'elle constitue dorénavant un changement incontournable dans nos approches diagnostiques, nos stratégies thérapeutiques et notre perception du cancer ainsi qu'en conséquence le devenir de nos patients.

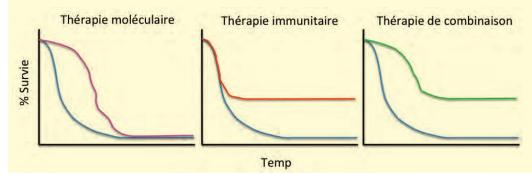
Le diagnostic de cancer porté par l'anatomopathologiste repose également aujourd'hui sur une cartographie complète du génotype et partielle du phénotype moléculaire des tumeurs permettant de mieux comprendre la biologie du cancer en général et de chaque patient en particulier. Cette analyse de la tumeur permet d'affiner le diagnostic, de dégager des éléments pronostiques ou prédictifs de l'évolution sous traitement. Une analyse en un bloc, assurée par les nouvelles technologies (Next Generation Sequencing (NGS), nanostring, plateformes multiplexes d'analyse protéomique et génétiques) nous permet désormais d'apprendre et d'appliquer rapidement ces approches individualisés pour la plus grande majorité des patients dans des temps compatibles avec une décision clinique thérapeutique. Alors que

le prix de ces nouvelles technologies va en déclinant à grande vitesse, cette systématique diagnostique nous permettra de réduire le temps et les coûts nécessaires tant pour les essais cliniques que pour les patients pris en charge hors essais.

<u>Le traitement</u> personnalisé émerge comme une révolution depuis un peu plus d'une décennie, au travers de son application dans le choix des traitements systémiques anticancéreux et le développement de l'immunothérapie du cancer. Les traitements ciblés sont en mesure de changer le pronostic de nos patients, en permettant des rémissions rapides, profondes et plus durables, une amélioration de leur qualité de vie et de leur survie globale. Les avancées basées sur le blocage des voies de signalisation pathologiques au sein des cellules cancéreuses, en particulier les inhibiteurs de certaines tyrosine kinases - et bientôt d'autres voies critiques (comme la régulation épigénétique), s'imposent déjà progressivement comme standards dans le traitement du cancer du sein, du poumon, du mélanome, du rein, de la thyroïde, de la prostate et de certains sarcomes. Malheureusement, malgré leurs meilleurs résultats en comparaison des anciens standards, très rares sont les rémissions à long terme dans ces maladies à leur stade avancé. L'application conjointe des thérapies moléculaires personnalisées visant à spécifiquement stimuler l'immunité sont quant à elle a même d'améliorer ce paramètre, et d'envisager de possibles guérisons pour une proportion significative de nos patients (Figure 1).

Les biomarqueurs tumoraux et sanguins sont désormais associés aux traitements personnalisés. Plus que jamais, nous aurons alors besoin de nouveaux biomarqueurs robustes pour offrir aux patients l'approche qui leur est appropriée.

Figure 1: Combiner ciblage de la tumeur et stimulation de l'immunité pour augmenter le taux de guérison. Modèle théorique de l'avantage pronostic obtenu à partir de combinaison de la thérapie moléculaire ciblée et l'immunothérapie. Basée sur les données de développement des médicaments sur le marché, la thérapie moléculaire ciblée peut produire un avantage significatif en particulier en termes de survie sans progression, et plus marginalement sur la médiane de survie, sans néanmoins enrayer l'issue fatale à court terme des maladies avancées. La thérapie immunitaire peut entraîner une rémission durable, voire une guérison, chez une partie des patients. Leur combinaison peut présenter un impact additif, permettant l'amélioration des taux de réponse ainsi que, de façon significative, de survie.



SCHWERPUNKTTHEMA

La recherche de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité thérapeutique dits 'tests compagnons' fait désormais partie intégrante de la recherche de nouveaux médicaments permettant non seulement de prescrire le bon traitement pour chaque patient mais aussi d'améliorer et d'accélérer la recherche clinique en focalisant l'utilisation des nouveaux traitements sur la population de patients susceptible d'en bénéficier. De plus, certains tests réalisés en cours de traitement dits 'tests de monitoring ou de suivis' permettent d'évaluer précocement l'effet d'un traitement. Cette approche mêlant recherche biologique et clinique, dite recherche 'translationnelle', nécessite de repenser notre approche clinique et d'adapter notre fonctionnement et nos infrastructures afin de faire bénéficier des ces progrès au plus grand nombre de patients.

La stratégie oncologique a donc quitté son approche empirique, où la réponse à la chimiothérapie et l'expérience asseyaient seules les choix thérapeutiques pour amener la connaissance de la tumeur et de ses caractéristiques en amont de la décision globale de la stratégie de traitement. Cette inversion donne tout son sens à la recherche - et la rapproche du praticien – et s'avère aisément compréhensible et souhaitée par nos patients. Nous serons donc de plus en plus amenés dans nos colloques et 'tumor boards' à discuter entre autres éléments cliniques multidisciplinaires, anatomopathologiques et radiologiques, du status moléculaire de nos patients pour optimiser les choix et la stratégie thérapeutique. C'est déjà le cas en oncologie thoracique par exemple, ou l'expression de mutations spécifiques d'EGFR ou l'expression oncogénique d'ALK conditionnent fortement nos choix de traitement.

La médecine personnalisée est un challenge également miné d'interrogations. Les technologies diagnostiques disponibles se développent vite et se font concurrence. Faire le bon choix est important, tout en sachant qu'à l'avenir, l'analyse du génome complet s'imposera comme une possible 'carte d'identité' de la tumeur pour chaque patient traité dans le cadre de la médecine personnalisée. Les firmes pharmaceutiques proposent quant à elles également un nombre croissant de nouvelles molécules similaires - pour lesquelles un choix éclairé, intellectuellement indépendant et rigoureusement éthique est nécessaire. En conséquence, la médecine personnalisée impose possiblement à nos institutions un surplus de rigueur scientifique, une sur-spécialisation de nos médecins pour chaque type de cancer, l'intégration d'experts en bioinformatique et en génétique moleculaire dans les équipes multidisciplinaires, ainsi qu'une collaboration nouvelle en réseaux. Si ceux-ci permettront d'assurer des soins modernes optimaux à tous les patients de notre pays, il restera à agir politiquement afin de minimiser les conséquences, car ces rapides progrès vont - inévitablement – induire un renforcement des iniquités de soins à l'échelle internationale.

Sans aucun doute, l'avènement des soins personnalisés en oncologie est le résultat d'un énorme investissement des ressources publiques dans la recherche. Les résultats justifient une poursuite de l'expansion de ceux-ci pour la recherche sur le cancer. Cependant, l'application systématique de ces techniques en clinique pose des questions importantes sur la gestion des ressources spécifiquement dédiées à la santé publique. Finalement, serons-nous en mesure de couvrir les coûts de cette nouvelle oncologie moléculaire?

De façon provocatrice, l'approche personnalisée semble même en mesure de réduire les coûts de l'oncologie médicale à l'avenir:

Avant tout, l'actuel fractionnement des coûts diagnostiques en un nombre croisant d'analyses moléculaires successives, choisies à la carte, engendre des frais totaux plus élevés dans la plupart des cancers qu'une analyse en bloc cartographiant la génétique globale de la tumeur. Ce coût devrait être encore réduit en raison d'une économie d'échelle, alors qu'un nombre croissant de patients seront analysés.

Ensuite, diriger les traitements permet de réintégrer des médicaments qui ont échoué aux essais cliniques – et engendré d'immenses coûts alors – ou qui ont été retirés du marché parce que évalués dans des populations sélectionnées de façon erronée. En aidant à répondre aux justes questions, en collaboration avec les chercheurs, les firmes pharmaceutiques, les assureurs et les pourvoyeurs de soins, l'oncologie personnalisée participera alors à réduire le coût global des soins de santé.

L'oncologie personnalisée rapproche les chercheurs des médecins oncologues, optimise leur collaboration et fructifie le coût de la recherche en accélérant l'implémentation des nouvelles données scientifiques au lit du malade.

Enfin, en améliorant le sort de nos patients, et en particulier en permettant significativement plus de rémissions à long terme, c'est en réduisant le coût du cancer pour la société en général que la médecine personnalisée s'imposera comme une révolution incontournable.

Correspondance:

Prof. George Coukos Chef du département d'oncologie Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CH-1011 Lausanne george.coukos@chuv.ch

Personalisierte Medizin: auf lange Sicht wird sie die klassischen Onkologika ablösen

Christoph Rochlitz, Chefarzt Onkologie Universitätsspital Basel

Hinter dem Begriff Personalisierte Medizin (PM) verbergen sich unterschiedlichste Vorstellungen, die von Laien oft als «auf die individuelle Persönlichkeit bezogen» missverstanden werden. In der Fachliteratur kursieren Synonyme wie Zielgerichtete Therapie, Pharmakogenomische-, Prädiktive-, Molekulare- oder gar Präzisionsmedizin. Übertragen auf die Onkologie bedeutet das Konzept PM zweierlei. (1) Definition von Targets, in denen sich Tumor und gesundes Gewebe maximal unterscheiden. (2) Vorhersage von Ansprechwahrscheinlichkeiten auf eine geplante medikamentöse Therapie. Trotz der schönen Begriffe ist die Grundlage dieses Konzepts nicht neu, und z.B. der Nutzen von Hormonrezeptoren für die Indikationsstellung einer antihormonellen Behandlung beim Mammakarzinom seit Jahrzehnten etabliert.

Der extrem beeindruckende Erfolg von Imatinib bei der Behandlung der CML, zurecht gefeiert als der Beginn eines neuen Zeitalters in der Onkologie, hat bei seiner Zulassung 2001 die Erwartungen in die personalisierte Medizin ins Uferlose steigen lassen, konnte aber im selben Ausmass bei keiner der nachfolgenden Substanzen wiederholt werden. Trotzdem gibt es ermutigende weitere Beispiele erfolgreicher Strategien der PM. Um nur einige wenige zu nennen: die Verbesserung der Heilungsraten beim HER2-positivem Mammakarzinom durch Trastuzumab; die Verlängerung des Gesamtüberlebens von Melanompatienten durch B-raf Inhibitoren oder die neuen anti-Checkpoint-Immuntherapien; die nie zuvor gesehenen Ansprechchancen alk-mutierter nichtkleinzelliger Bronchialkarzinome auf alk-Inhibitoren; die Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit Ras (N-ras & K-ras!) – mutierten Kolorektalkarzinomen durch anti-EGFR Therapien; usw. usf. Die hier nur fragmentarisch dargestellte Liste verlängert sich praktisch

im Monatsrhythmus, und es besteht m.E. kein Zweifel, dass diese Art der Medizin die Zukunft der Onkologie bedeutet. Um die Chance auf kuratives Potential der PM zu erhöhen, müssen allerdings folgende Probleme gelöst bzw. Lösungen näher gebracht werden. (1) Vertiefung des molekularen Verständnis der onkogenen Prozesse, insbesondere des Zusammenwirkens der relevanten Signalkaskaden. (2) Definition von «Driver- vs Bystander-Mutationen» für alle Tumorentitäten. (3) Etablieren von validen molekularpathologischen Tests mit hoher positiver Prädiktionskraft. (4) Entwicklung von spezifischen und damit möglichst atoxischen Substanzen, die Kombinationstherapien gegen mehrere für den jeweiligen Tumor unverzichtbare alterierte Signalkaskaden erlauben. (5) Entwicklung völlig neuer Studienkonzepte zum raschen Trennen von nur «hoffnungsvollen» und wirklich wirksamen neuen Substanzen. (6) Lösung der ökonomischen Probleme, die die Zurverfügungstellung dieser Medikamente für eine breite Bevölkerung bedeuten.

Nach meiner Einschätzung wird die PM auf kurze Sicht zahlreiche weitere erfolgreiche, ergänzende Therapieansätze in die Klinik bringen. Auf mittlere Sicht wird sie bei den Chemotherapie-refraktären, auf lange Sicht bei allen Tumorentitäten die derzeitigen klassischen Onkologika ablösen.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Christoph Rochlitz Chefarzt Onkologie Universitätsspital Basel Petersgraben 4 CH-4051 Basel christoph.rochlitz@usb.ch

SCHWERPUNKTTHEMA

Personalisierte Krebsmedizin und gezielte Krebstherapie: Kritische Überlegungen

Martin F Fey, Inselspital, Bern

Mit einem gezielten Schuss aus seiner Armbrust traf Wilhelm Tell, ein Bewohner der Ur-Schweiz, den Apfel auf dem Kopf seines Sohnes und später - mit einem zweiten Pfeil – transthorakal via Perikard den linken Ventrikel des bösartigen Landvogtes Gessler, was zur Gründung der unabhängigen Schweiz beitrug und bis heute die Tatsache zementiert, dass wir kein EU-Mitglied sind. Beides waren personalisierte gezielte Meisterschüsse, über deren politische Spätfolgen man geteilter Meinung sein kann - in der Onkologie wünschen wir uns jedoch derartige Treffer vorbehaltlos, und wir nennen sie «targeted cancer therapy». Die Literatur in der Onkologie hat diesen Tell-Gedanken seit einiger Zeit aufgenommen, und so sind denn Fachjournale, Kongressprogramme und Kursthemen geprägt vom Begriff der «personalisierten Krebsmedizin». Die Botschaften lese ich wohl und allenthalben, allein mir fehlt teilweise der Glaube (Johann Wolfgang von Goethe: Faust. Teil I), ob denn diese Schlagwörter der klinischen Realität entsprechen.

Den empirischen Chemotherapien warf man (mit gutem Recht) zumeist vor, sie würden zwar in zelluläre Prozesse eingreifen, die in Krebszellen aktiv oder wichtig sind, seien aber zu wenig spezifisch. Die Hemmung der Zellproliferation durch diverse Zytostatika führt denn auch zu den bekannten Nebenwirkungen wie Suppression der Hämopoese, Mukosaschäden oder Haarausfall. Man würde sich demgemäss Medikamente wünschen, die nur Krebszellen treffen, normales Gewebe (verwandte und unverwandte Gewebetypen) jedoch unbehelligt lassen. Den Boden dafür legte die molekulare Krebsforschung vor Jahrzehnten, indem sie aufdeckte, dass Krebszellen erworbene Veränderungen im Chromosomensatz und in diversen Genen oder DNA-Sequenzen aufweisen, die den normalen Zellen fehlen. Somit wären somatische molekulare Ziele definiert, die man therapeutisch angehen könnte, ohne dass normale Zellen oder normales Gewebe durch die Medikamente zu Schaden kämen.

Das in diesem Zusammenhang repetitiv ad nauseam in der Literatur zitierte Beispiel der chronischen myeloischen Leukämie (CML) zeigte diesen Weg scheinbar exemplarisch auf, indem eine erworbene Chromosomen- und Genveränderung in einem Krebs mit einem gezielten Medikament, Imatinib, therapeutisch angegangen wurde, mit überragendem Erfolg. Die Ausnahme der CML hat meines Erachtens jedoch die Regel der erfolgreichen personalisierten Krebstherapie nur mit grossen Einschränkungen bestätigt. Das CML-Modell ist für zahlreiche menschliche Neoplasien, vor allem für Karzinome wenig tauglich, da es allzu sehr auf einer einzelnen genetischen Veränderung (der Philadelphia-Translokation) basiert. Wie modernere Techniken, bspw. Genexpressionsprofile oder Resultate der «next generation» Sequenzierung ganzer Krebsgenome aufzeigen, sind die molekularen Muster in zahlreichen Karzinomen, aber auch in vielen hämatologischen Neoplasien wesentlich komplexer.

Dennoch lassen sich auch bei Karzinomen einzelne Entitäten herausschälen, wo spezifische molekulare Anomalien («driver mutations») therapeutisch erfolgreich angegangen werden können, wenn auch zeitlich befristet. Löbliche Beispiele einer echten «targeted» Therapie sind die Behandlungen von EML4-ALK-positiven Lungen-Adenokarzinomen und die Therapie von Melanomen mit Mutationen im BRAF-Gen. Auch das Beispiel HER2-positiver Mammakarzinome ist zu nennen mit mehreren anti-HER2-Medikamenten (älteren und neueren Datums). Ähnlich interessant und überzeugend ist der Nachweis von Gen-Mutationen in Karzinomen, die uns anweisen, eine bestimmte Therapie nicht zu geben. Ein praktisches Beispiel dafür sind Kolonkarzinome mit somatischen Mutationen im KRAS-Gen, deren Nachweis uns aufzeigt, dass teure anti-EGFR-Blocker wenig oder keinen therapeutischen Nutzen mit sich brächten.

So weit, so gut. Bei kritisch-distanzierter Durchsicht der Literatur zeigt sich jedoch, dass viele Therapiekonzepte, die unter dem Segel personalisierte Krebsmedizin laufen, den skizzierten Anforderungen nicht wirklich gerecht werden. Das Paradebeispiel ist die verbreitete Behandlung von diversen Tumoren mit Angiogenese-Hemmern. Bevacizumab als monoklonaler Antikörper und mehrere orale Tyrosinkinase-Inhibitoren mit anti-angiogenetischer Aktivität verfehlen das Primat einer gerichteten und personalisierten Krebsbehandlung in verschiedener Hinsicht. Meines Erachtens wäre es wesentlich, unter dem Schlagwort «targeted cancer therapy» bei einem einzelnen Patienten im Tumorgewebe das «target» (id est Gesslers linken Ventrikel) mit qualitätsgesicherter Diagnostik zu erfassen und anschliessend das passende Medikament dagegen auszulesen. Dieser Vorgabe lebt keine Angiogenese-Hemmertherapie wirklich nach. Eine Durchsicht der registrierten Indikationen für Bevacizumab im Schweizer Arzneimittelkompendium ergibt ein ernüchterndes Resultat. «Metastasierendes Kolorektalkarzinom» wird da genannt, ferner «nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (in Kombination mit Chemotherapie)» und andere. Diese Indikationslisten unterscheiden sich vom Konzept

PERSONALIZED MEDICINE

her nicht von denjenigen alter Zytostatika. So wird bspw. Taxol bei «Ovarialkarzinom», bei «nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom» oder bei «Mammakarzinom» eingesetzt. Weder für Avastin (einem angeblich personalisierten Bio-Medikament) noch für Taxol (einer Substanz aus der oft verschrieenen Gruppe der Chemotherapeutika) bestehen Vorgaben für einen gezielten individualisierten Einsatz. Sunitinib (Sutent), ein Tyrosinkinaseinhibitor diverser «targets», wird für «fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Nierenzellkarzinom» empfohlen (und für andere Indikationen), ohne dass wir bei dieser zweifellos sehr heterogenen Patientenpopulation auslesen könnten, wer denn eine Chance hätte, von diesem Medikament zu profitieren und wer nicht. Die Selektionskriterien für dieses neue Medikament beim Nierenkarzinom sind somit intellektuell in der Ära stecken geblieben, als wir noch Interferon oder Vinblastin gegen «Nierenkarzinome» einsetzten. Es scheint uns also zu genügen, dass uns der Pathologe (in einem HE-Schnitt) mitteilt, es läge ein Nierenzellkarzinom vor (RCC), worauf wir statt weiland Velbe nun in moderner (sog. personalisierter) Denkweise Tyrosinkinaseinhibitoren einsetzen. Mir fehlt bei diesen Beispielen das entscheidende Element der personalisierten Medizin, nämlich die diagnostisch präzise Auswahl von Patienten, deren Tumor ein definiertes molekulares Ziel aufweist.

Eine weitere Hoffnung an die «targeted cancer therapy» war die Erwartung, endlich Medikamente gegen Krebs einsetzen zu können, die weitaus weniger Nebenwirkungen erzielen würden als Chemotherapien. Die unerwünschten Effekte neuer «gezielter» Medikamente, namentlich die diverser Tyrosinkinase-Inhibitoren, unterscheiden sich zwar im Typ von denjenigen der Zytostatika, sind aber beileibe nicht zu unterschätzen. Das Toxizitätsspektrum von Erlotinib und ähnlichen Substanzen deckt locker den Inhalt eines Lehrbuchs für Allgemeine Innere Medizin ab, und mitunter kann Toxizität so schwer sein, dass sie zum Abbruch der Behandlung zwingt.

Ein weiterer Aspekt der personalisierten Krebsmedizin wird in der gängigen Literatur und in zahlreichen Publikationen meines Erachtens viel zu wenig beachtet. Personalisierte Krebsmedizin sollte sich nicht einseitig auf somatische molekulare Veränderungen in Krebszellen stürzen, sondern auch die Biologie des Therapieempfängers beachten, die mitunter ebenso wichtig ist, wenn nicht wichtiger. Pharmakogenetik wäre hier zu nennen, d.h. die genetisch vorgegebene Art und Weise, wie ein bestimmter Patient mit seinem individuellen Metabolismus mit den Medikamenten umgeht, die er erhält. Die Pharmakogenetik ist meines Erachtens ein Waisengebiet der klinisch-praktischen Onkologie. So kennen wir Patienten, die auf EG-FR-Blockade mit erheblicher kutaner Toxizität reagieren und andere, deren Haut praktisch keine Veränderungen

unter dieser Therapie aufweist. In der Praxis haben sich keine Biomarker eingebürgert, die uns helfen würden, die kutane Toxizität dieser Medikamente vorherzusagen.

Summa summarum ad exemplum: das Paper einer Studie, die die Behandlung metastasierter Nierenzellkarzinome mit Pazopanib oder Sunitinib verglich, hält im Abschnitt «Methods – Patients» fest: «... eligible patients were 18 years of age or older, had advanced or metastatic renal-cell carcinoma with a clear-cell histological component, and had not received systemic treatment previously...». Ferner wurden ein guter «Karnowsky performance status» und «adequate organ function» gefordert (Motzer et al., N Engl J Med 2013; 369: 722). Eine Definition (oder einen Definitionsversuch) molekularer Ziele für diese Behandlung sucht man vergeblich. Dieses und andere Beispiele belegen, dass wir die Ausdrücke «personalisierte Krebsmedizin» und «targeted cancer therapy» teilweise als zweifellos publikumswirksame Schlagwörter verwenden, dem eigentlichen Primat dieser Begriffe jedoch oft ungenügend nachleben. Demnach wäre es nicht nur wünschenswert sondern zwingend, die Beispiele des EML4-ALK-positiven Lungenkarzinoms und des BRAF-mutierten Melanoms aufzugreifen, ferner Anstrengungen zu unternehmen, pharmakogenetische Daten der Patienten zu validieren und auch diese «Marker» in der praktischen Therapiewahl einzubeziehen. Der Erfolg einzelner neuer Wilhelm-Tell-Therapeutika sollte nicht darüber hinweg täuschen, dass wir in vielen Aspekten, was Auswahl von Patienten und Tumoren für eine Therapie betrifft, nicht weiter sind als in den Pionierzeiten der chemotherapie-lastigen Onkologie, als «das Mammakarzinom» mit Anthrazyklinen oder «das Ovarialkarzinom» mit Taxanen behandelt wurden. Ein neues Studienkonzept, im JCO vom 20. Dezember 2013 erläutert, die FOCUS4-Studie, weist einen Weg in die richtige Richtung. Es scheint mir wichtig und richtig, Schlagwörter kritisch zu sehen und nicht jedem «hype» gläubig nachzulaufen. Ich plädiere sehr dafür, Begriffe gezielt (eben «targeted»!!) einzusetzen ebenso wie die dazu gehörigen Medikamente. Die klinischen Studien sind mit einem prominenten translationellen Anteil auszustatten, und sie sollten, wenn möglich, Patienten aufgrund prädiktiver Marker einschliessen.

Kaplan R et al. Evaluating many treatments and biomarkers in oncology: a new design. J Clin Oncol 2013; 36: 4562-4568.

Korrespondenz:

Prof. Martin Fey Direktor und Chefarzt, Universitätsklinik und -Poliklinik für medizinische Onkologie Inselspital und Universität, CH-3010 Bern martin.fey@insel.ch

SCHWERPUNKTTHEMA

Personalized Radiation Oncology: From «4 Lines» to «4 Dimensions»

Niloy Ranjan Datta, Stephan Bodis RadioOnkologieZentrum KSA-KSB, Kantonsspital Aarau

Radiation Oncology as a key cancer therapy has come a long way in the last 100 years since its efficacy was demonstrated to treat successfully malignant lesions in the «Radium and Roentgen era». The perception of clinicians to just volumetrically encompass a local tumour within the limits of «4 Lines» and thus circumscribing a rectangular field suitable for ionizing radiation has also undergone major changes with the advent of integrating computer technology and molecular biology in this field. The fact, that tumours are not expected to grow in an orderly fashion that can be limited and bounded within the «4 Lines» of radiation portal, nor growing uniformly within a given volume, challenged the delivery a homogenous dose to rigid geometric treatment volume to all patients as practiced in classical clinical radiation therapy until 10-20 years ago. Better diagnostic tools, understanding the radiobiological implications of tumour control and normal tissues morbidity, developments in cancer genomics enabled radiation oncology practice to take all these into consideration and break the barrier bounded by just «4 Lines» to a more personalized approach of «4 Dimensions.» The «4 Dimensions» towards personalized radiation oncology includes:

Developments in radiation therapy technology: Developments in radiotherapy treatment units, hardware, software, networking, ease of data handling has lead to radiation treatment delivery with utmost precision and tailored to an individual patient. Thus, radiation portals can now be conformed to the patients' tumour, spare adjacent normal tissues and also take into account the associated movements during real time treatment execution.

Developments in target delineation: With the rapid availability of PET/CT and MRI, the classical radiotherapy target delineations have moved from purely anatomical to anatometabolic target delineations. This allows the feasibility of delivering differential radiotherapy dose matrix conforming to not just morphology but also to the on-going tumour metabolism in a given patient.

Defining a variable dose fractionation schedule based on individual tumour sites and stages: With the ability of dose intensity modulations and high precision stereotactic radiation therapy, there is a gradual transition from traditional dose fractionation scheme to hypofractionation schedules in a number of clinical sites with the goal of rapid tumour ablation (e.g radiosurgery). These schedules, apart from shortening the overall treatment times, have challenged the classical radiobiological principles and demonstrated improved tumour control rates, less patient morbidities and better patient compliance. This has been possible through developments in imaging and precision radiation therapy delivery techniques.

Designing radiation therapy based on tumour genomics and radiogenomics: Developments in the field of cancer genomics has also lead to the development of novel genomic based molecular assays to ascertain radiation sensitivity to individualize radiotherapeutic strategies enabling the practice of personalized genomic guided radiotherapy.

Taken together, time has now come to move towards personalized radiation oncology, not just based on anatomic or anato-metabolic imaging, but in the direction of an era of anato-metabolic-genomic based personalized radiation oncology clinical practice. The journey from «4 Lines» to «4 Dimensions» has thus begun for enabling personalized radiation oncology clinical practice.

Correspondence:

Prof. Dr. Niloy Ranjan Datta RadioOnkologieZentrum, KSA-KSB Kantonsspital Aarau niloyranjan.datta@ksa.ch

Prof. Dr. Stephan Bodis, RadioOnkologieZentrum, KSA-KSB Kantonsspital Aarau stephan.bodis@ksa.ch

PERSONALIZED MEDICINE

Moving towards 'Personalised Medicine' in Europe – An Introduction

Robert Schaefer, Personalised Medicine and Professional Affairs, European Society for Medical Oncology (ESMO)



Recent years have seen significant advances in cancer research, treatment and care. The ability to tailor cancer therapies to specific molecular patient profiles and apply a more 'personalised' approach to cancer care has generated a lot of enthusiasm. Professional and patient communities alike are intrigued by the idea that new imaging and eHealth-based technologies, molecular and companion diagnostics, multiplex testing and next generation sequencing are increasingly allowing to select and treat those patients who are most likely to benefit from a specific intervention while avoiding potentially high levels of toxicity and side-effects as well as unnecessary cost. In oncology, «screening for HER2 overexpression/amplification in breast cancer, RAS mutations in colorectal cancer and EGFR mutations or ALK translocation in lung cancer is becoming standard practice and exemplifies some of the progress made in the 'personalised' treatment of these three common cancers.»1

As we are gradually entering what may evolve into an 'era of personalised medicine', health research organisations and agencies as well as healthcare companies, institutions and organisations begin to set up 'personalised medicine' departments and position themselves by engaging in public discussions about how new paradigms will change the future of healthcare and what kinds of political frameworks and infrastructures are necessary for this to happen. The European Union (EU) Commission Directorate General for Research and Innovation (DG Research) has already set up an 18-strong «Personalised Medicine Unit» but cautions that we are still «at an early stage» of implementing 'personalised medicine'.²

But hasn't the practice of human medicine by definition always been a 'personalised affair' and haven't doctors always aimed to choose treatment options according to individual patient needs, way before the sequencing of the human genome was completed in 2003? So what is different about what is now called 'personalised medicine', what are the related challenges, can we afford it and who are the players? And while everybody is fixated on the term 'personalised', are we not creating public confusion (and unrealistic expectations) by simply adding the word

'medicine' to it, given that it denotes both medicine as a field of applied science or practice and medicine as a treatment substance?

An ongoing definition dilemma

The EU Commission DG Research defines 'personalised medicine' as a patient stratification-based medical approach «providing the right diagnosis leading to prevention or to treatment at the right dose to the right patient at the right time».2 In contrast, the European Science Foundation (ESF) challenges the use of the term 'personalised medicine', broadly describing it as «a customisation of healthcare that accommodates individual differences as far as possible at all stages in the process», while warning that using the term 'personalised medicine' can be «problematic» and «great care will be needed to avoid misunderstanding among the different stakeholders».3 The mantra that one day there will be a 'personalised medicine' for each disease is one such misunderstanding; the underlying idea that all diseases have to be treated with 'personalised' drugs is another.

Generating misconceptions and raising false expectations with patient communities and the wider public is indeed one of the greatest risks involved with the current frenzy around 'personalised medicine'. There are countless different views of what it actually means: For some, 'personalised medicine' is basically just another term for 'genomic medicine', namely customising healthcare according to genome sequencing data.⁴ Others consider 'personalised medicine' synonymous with 'stratified' or 'precision' medicine, with both often regarded as intermediate steps towards 'personalised medicine'. And yet others want to focus more on the aspect of prevention and on the concept of active patient involvement, hence preferring the term 'predictive, preventive, personalised and participatory medicine', or 'P4 medicine' for short.⁵

In oncology, which is widely regarded as the pioneering field of 'personalised medicine' (other fields include, for example, asthma, diabetes and rheumatoid arthritis), the

SCHWERPUNKTTHEMA

expression 'personalised medicine' is also used in multiple ways, sometimes narrowly defined as matching molecular tumour characteristics and the right drug, and sometimes more broadly described as matching patient and tumour characteristics with the right treatment modalities, which is sometimes also referred to as 'personalised cancer care', but still does not include aspects such as cancer prevention and diagnosis. The European Alliance for Personalised Medicine (EAPM), a political multi-stakeholder initiative dedicated to "accelerating the development, delivery and uptake of personalised healthcare including personalised medicine and diagnostics", has proposed defining 'personalised medicine' as "a targeted approach to the prevention, diagnosis and treatment of disease based on an individual's specific profile".

An impressive set of challenges

No matter which definition is used, 'personalised medicine' comes with high levels of complexity and a wide variety of challenges. Using oncology as an example, these challenges include biological issues such as tumour heterogeneity, molecular evolution and resistance, and (genetic) targets that are not 'drug-able'; pharmacological issues such as the degree and duration of target inhibition (especially with combination therapy) and dosing based on toxicity and/or other factors; and technical issues, including the identification and validation of biomarkers of sensitivity and resistance, multiplexed marker analysis, target and therapy prioritisation, Information and Communication Technology (ICT) and bioinformatics, networking and information flow, and the need for new clinical trial designs, research funding and political and healthcare infrastructures allowing not only for molecular screening programmes but also for health institutions and national systems to keep pace with scientific progress.

Additional challenges include the adequate education of professionals and patients, the integration of 'personalised medicine' into all cancer disciplines (medical oncology, surgery, radiotherapy, pathology etc.) and with existing operational procedures and standards of care, multidisciplinarity and interprofessional collaboration, and also regulatory issues such as the clinical laboratory certification of biomarkers and the reimbursement and standardisation of testing. Progress and implementation of 'personalised medicine' will also depend on the readiness of patients to donate biomaterials and other data and participate in multiple testing, on appropriate data protection regulations (informed and explicit broad consent), on the ability to manage patient expectations (cure for all) and concerns (being reduced to a specific molecular profile and the concomitant isolation) and, perhaps most importantly, on ensuring Europe-wide, equal and timely access to molecular diagnostics-based treatment and care, which opens another Pandora's Box, namely that of cost.

A «costly but beneficial revolution»

Global players such as the World Health Organization (WHO) and the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) but also many other stakeholders are concerned about the cost associated with the development and uptake of 'personalised medicine'. In its global report on «The Bioeconomy to 2030», the OECD cites 'personalised medicine' as an example for «a costly but beneficial revolution in healthcare» that «could require far-reaching changes in healthcare delivery», concluding that «in health, the future of regulation is not clear, with economic pressures and technical opportunities pushing the system in different directions».7 Looking at the example of cancer alone, the annual numbers of newly diagnosed cancers and cancer deaths worldwide are projected to continue rising to 21.3m (4.1m in Europe) and 13.1m (2.3m) people respectively by the year 2030.8

Others counter that 'personalised medicine' will help establish more cost-effective solutions for healthcare provision. For example, the French National Cancer Institute (INCa) operates 28 molecular genetics platforms across the country performing predictive tests on tumour samples for targeted therapies to avoid unnecessary treatment costs for patients who would not benefit from a specific targeted treatment. INCa also collaborates with the pharmaceutical industry, allowing patients with advanced refractory cancer to have access to novel targeted therapies tested in phase II clinical trials, concluding that «this organisation has proved to be cost effective for the health insurance.»9 Cancer Research UK, a charity, also collaborates with the industry and the British government «to establish the foundations for a national service that will ensure standardised, high quality, cost-effective genetic testing of tumours.» 10

An exciting opportunity for innovative research

Given the many different approaches and (potential) applications of 'personalised medicine', it is not surprising that the related landscape in Europe can be described as multi-faceted but also as quite fragmented and competitive. Key players include national and international industry and research organisations or consortia, EU and national government agencies and multi-stakeholder, professional and patient organisations. The EU-funded EuroBioForum «Personalised Medicine Observatory» cur-

PERSONALIZED MEDICINE

rently features 18 countries and 28 bioregions and clusters across Europe, where (mostly scientific) 'personalised medicine' initiatives are undertaken, also including the «BioValley Basel» Life Sciences Network in Switzerland. In terms of biomarker research and development – a critical component of 'personalised medicine' – «about 800 active organisations in a variety of projects presenting partnerships and collaborations throughout Europe» have been identified.¹¹

In the field of cancer research, examples of international 'personalised medicine' projects include, among others, the International Cancer Genome Consortium (ICGC), a group of 67 project teams from 17 countries working to generate catalogues of genomic abnormalities in 50 different cancer types and/or subtypes¹² and the Worldwide Innovative Networking (WIN) in personalized cancer medicine consortium (WIN Consortium), a global network of 29 cancer centres and industry partners¹³. WIN has recently launched the WINTHER trial that is based on the innovative concept of matching normal and tumoural biopsies from the same person to better identify actionable DNA aberrations in patients. The EU Commission DG Research has been (co-)funding these and many other 'personalised medicine'-related projects in the cancer field, also including TRASCAN, PREDICT, EurocanPlatform and p-medicine, to name but a few. 14 It is expected that 'personalised medicine' will feature prominently in «Horizon 2020», the EU's next research funding programme, running from 2014 to 2020,15 as well as in the second Innovative Medicines Initiative (IMI 2), an EU-Industry public-private partnership to improve drug development.16

A boost for professional education and clinical practice

The promise of 'personalised medicine' in cancer care can only be realised if all related professionals are able to keep themselves – and their patients – constantly abreast of the latest developments and how to make the best use of them in daily practice. Professional organisations are therefore adjusting and expanding their education portfolios accordingly. For example, the European Society for Medical Oncology (ESMO) now offers specific 'personalised medicine'-related education programmes, such as an annual Signalling Pathways in Cancer Symposium¹⁷, webinars and e-learning modules and continuously integrates relevant information into existing programmes as well as into

its more than 50 Clinical Practice Guidelines and other clinical decision-support tools. In future, greater use of ICT-based tools for knowledge generation, management and dissemination is expected to help make better use of the ever increasing amount of relevant data for clinical research and practice, thus further increasing the chances of patients affected by cancer and other diseases to benefit from 'personalised medicine'.

- Popescu RA, Schäfer R, Califano R et al. The current and future role of the medical oncologist in the professional care for cancer patients: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). Ann Oncol (2014) 25 (1): 9-15.
- http://ec.europa.eu/research/health/policy-issues-personalised-medicine_en.html (31 January 2014, date last accessed).
- European Science Foundation. ESF Forward Look: Personalised Medicine for the European Citizen. Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease (iPM). Strasbourg (Nov 2012) ISBN 978-2-918428-90-9.
- Simmons LA, Dinan MA, Robinson TJ, Snyderman R. Personalized medicine is more than genomic medicine: confusion over terminology impedes progress towards personalized healthcare. Person Med 2012; 9(1):85-91.
- Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. Nat Rev Clin Oncol 2011; 8(3):184-7.
- http://euapm.eu/who-we-are/ (31 January 2014, date last accessed).
- OECD International Futures Programme. The Bioeconomy to 2030: designing a policy agenda. Paris (2009). ISBN 978-92-64-03853-0.
- 8. http://globocan.iarc.fr/ (29 August 2013, date last accessed).
- 9. Buzyn A. Developing patient-centric cancer services for the 21st century. Ann Oncol (2012) 23(suppl 9):ix66.
- http://www.cancerresearchuk.org/science/research/how-we-deliver-our-research/others/by-programme/stratified-medicine-programme/ (31 January 2014, date last accessed).
- 11. http://www.eurobioforum.eu/2244/insights/ (31 January 2014, date last accessed).
- 12. http://www.icgc.org/ (31 January 2014, date last accessed).
- 13. http://www.winconsortium.org/ (31 January 2014, date last accessed).
- 14. http://cordis.europa.eu/projects/home_en.html (31 January 2014, date last accessed).
- 15. http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/ (31 January 2014, date last accessed).
- 16. http://www.imi.europa.eu/ (31 January 2014, date last accessed).
- 17. http://www.esmo.org/Conferences/Signalling-Pathways-2014-Personalised-Medicine (31 January 2014, date last accessed).

Correspondence:

Robert Schäfer

Personalised Medicine and Professional Affairs European Society for Medical Oncology (ESMO) robert.schaefer@esmo.org

SCHWERPUNKTTHEMA

Die Region Zürich ist in den Life Sciences in Europa gut positioniert

Dr. Dominik Steiger* und Mario Jenni**





Ein im Rahmen des EU-Projekts HealthTIES durchgeführter internationaler Regionenvergleich stellt der Region Zürich in den Life Sciences ein gutes Zeugnis aus. Der detaillierte Vergleich zeigt Zürich stark im akademischen Bereich und sieht die bestehenden Unternehmen gut aufgestellt. Es treten aber Schwächen zutage im Bereich der klinischen Forschung und an der Schnittstelle von Akademie zur Industrie. Die in HealthTIES entwickelte Methodologie stellt einen wichtigen Beitrag dar zur Charakterisierung und zum Vergleich von regionalen Innovations-Architekturen.

Innovationen im Bereich der Life Sciences erfolgen oft in regionalen und technologiegetriebenen Netzwerken, in einem komplexen Zusammenspiel der verschiedenen Stakeholder aus akademischer und klinischer Forschung, Biotech-, Medtech- und Pharma-Industrie. Staatliche Akteure haben einen wichtigen Einfluss auf die Struktur und Rahmenbedingungen solcher Cluster oder Bio-Technopole. Was sind die Erfolgsfaktoren wettbewerbsfähiger Cluster? Wie sind die Innovations-Ökosysteme strukturiert? Wo liegen die Unterschiede zwischen verschiedenen Regionen? Um diese Fragen zu analysieren, haben sich die Regionen Zürich, Delft/Leiden (Holland), Oxford/Thames Valley (England), Katalonien (Spanien) und Ëszak-Alföld (Ungarn) im Rahmen des EU-Projekts HealthTIES zu einem Konsortium zusammengeschlossen.

Das Projekt HealthTIES (Health Technology Innovation and Economic Success), welches von der EU-Kommission von 2010 bis 2013 mit rund 2.1 Mio. Euro unterstützt wurde, hatte zum Ziel, eine Basis zu entwickeln für neue Strategien und Instrumente zur Innovationsförderung, zur Beschleunigung der Innovationszyklen und Verkürzung der Realisierungszeit von marktfähigen Produkten und Dienstleistungen im Gesundheitsbereich. Im Sinne des sogenannten «Triple Helix»-Modells der Innovationsförderung waren für die jeweiligen Regionen Vertreter aus Aka-

*) Chief Operating Officer evalueSCIENCE (www.evaluescience.com).
 **) Mitgründer und Geschäftsführer BIO-TECHNOPARK Schlieren-Zürich (www.bio-technopark.ch).

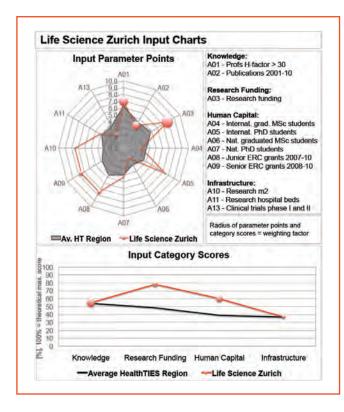
The research leading to these results has received funding from the European Union's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) under grant agreement no 265550.

demie, Industrie und Staat eingebunden; für Zürich waren dies die ETH Zürich, die Universität Zürich, die Stand-ortförderung des Kantons Zürich und der BIO-TECHNO-PARK Schlieren zusammen mit der Firma Neurotune. Über die Projektresultate hinaus lag ein wichtiger Nutzen von HealthTIES in einer engeren Vernetzung zwischen den Partnerregionen, aber auch zwischen den Stakeholdern innerhalb der einzelnen Regionen.

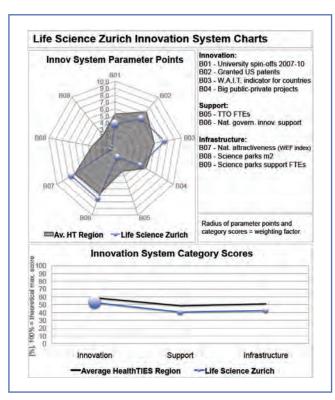
Kernstück der Arbeit des HealthTIES-Konsortiums war die Entwicklung und Durchführung einer tiefgehenden vergleichenden Analyse der Teilnehmerregionen im Sinne eines «Best Practice»-Vergleichs und Benchmarkings. Für den multidimensionalen Vergleich wurde ein Set von Indikatoren entwickelt, die den ganzen Prozess von Forschung und Entwicklung umfassen und eine griffige Charakterisierung der Innovations-Architektur erlauben. Die in allen Regionen erhobenen Daten ermöglichen einen tiefen Einblick in die Morphologie der Partnerregionen und zeigen Stärken und Schwächen. Alle Daten können auf der «Virtual Reference Region»-Website von HealthTIES (http://vrr.healthties.eu) abgerufen werden.

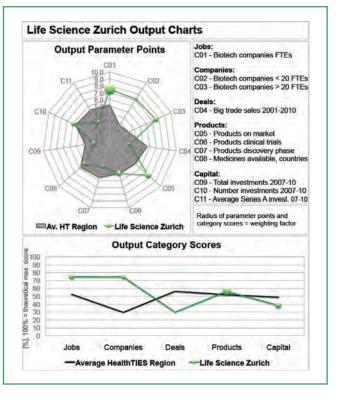
Die Region Zürich schneidet in diesem internationalen Vergleich gut ab: Sie verfügt über ein exzellent aufgestelltes akademisches System. Dies bezieht sich insbesondere auf hohe Qualität der akademischen Forschung, die vergleichsweise hohen Ausgaben für Forschung und die Fähigkeit der Zürcher Hochschulen, exzellente Forscher anzuziehen. Als einziger Indikator stark unterdurchschnittlich erweist sich die Zahl an klinischen Studien der Phasen I und II, ein Resultat, das zu einer gewissen Besorgnis Anlass gibt angesichts der Bedeutung von Frühphasenforschung für zukünftige Produkte. Es ist anzumerken, dass als Datenquelle für die Anzahl klinischer Studien der Vergleichbarkeit halber die Datenbank «ClinicalTrials.gov» diente. Darin sind nicht alle Zürcher Studien aufgeführt. Diese Limitation dürfte aber auch für die anderen Regionen gelten.

PERSONALIZED MEDICINE



HealthTIES-Benchmarks Region Zürich, für die Bereiche Input, Innovations-System und Output. Zum Vergleich ist der Durchschnitt der HealthTIES-Partnerregionen (ohne die Mentoring-Region Eszak-Alföld) angegeben (Ref.: HealthTIES Deliverable 3.1: Integrated Overview of Regional Analyses).





Zum jetzigen Zeitpunkt zeigen die Indikatoren, dass die Region Zürich auch auf der Output- und Produktseite gut aufgestellt ist, mit einer stark überdurchschnittlichen Anzahl Biotech-Unternehmen und einer hohen Anzahl von Produkten auf dem Markt.

Neben der Schwäche im Bereich der klinischen Forschung zeigt sich Verbesserungspotential auch bei der Schnittstelle zwischen Akademie und Industrie, wo in Zürich beispielsweise die Technologie-Transfer-Stellen und die Science Parks personell im Vergleich stark unterdotiert sind. In Hinblick auf eine nachhaltig starke Stellung der Region lohnt sich also ein Augenmerk auf eine effizientere Translation von akademischer Leistung in Produkte.

Mit der in HealthTIES entwickelten Methodologie wurde ein über das Projekt hinaus einsetzbares Werkzeug geschaffen, um die Innovations-Architektur von Regionen zu analysieren. Die Firma evalueSCIENCE, die probono zur Entwicklung der Methodologie beigetragen hat, bietet derartige Analysen in Zusammenarbeit mit dem HealthTIES-Konsortium für weitere Regionen an.

Korrespondenz:

Mario Jenni, Mitgründer und Geschäftsführer BIO-TECHNOPARK® Schlieren-Zürich c/o Gewerbe- und Handelszentrum Schlieren AG Wagistrasse 23, CH-8952 Schlieren mario.jenni@bio-technopark.ch

«Wem gehören die Patientendaten? Datenparität, Registergesetz, Art. 22a KVG und MARS»

Replik der KFS

In der Zusammenfassung des genannten Artikels¹ erwähnt Dr. Nadig, sein Gesuch um Anschubfinanzierung seines Pilotprojekts (Qualitätsregister der Fachgesellschaften zum Kolonkarzinom) sei durch die Krebsforschung Schweiz (KFS) trotz sehr guter Kritiken abschlägig beantwortet worden. Wir erlauben uns namens der Krebsforschung Schweiz und ihrer wissenschaftlichen Kommission (präsidiert von Prof. Martin Fey, Sekretariat Dr. Rolf Marti) einen Kommentar zu dieser Äusserung.

Die wissenschaftliche Kommission der KFS erhielt im Sommer 2012 das Gesuch der Herren Röder und Nadig mit dem Titel «Multidisciplinary quality assurance registry in colorectal cancer: pilot study». Die vorgesehene Laufdauer betrug drei Jahre, die angeforderten finanziellen Mittel waren recht beträchtlich. Die wissenschaftliche Kommission beurteilte das Gesuch wie üblich durch zwei interne und durch drei externe Referenten, alles Experten im Gebiet. Das Projekt wurde in die Kategorie «Klinische Forschung» eingeteilt (Forschungsgesuche, die an die KFS gelangen, werden grundsätzlich sortiert nach experimentellen Studien, klinischen Patientenorientierten Studien, epidemiologisch und psycho-sozial orientierten Projekten). Wie in allen Fällen erteilten die internen Referenten dem Gesuch Noten (für seine wissenschaftliche Originalität, Methodik, Machbarkeit und für die bisherigen wissenschaftlichen Leistungen der Gesuchsteller), um sein «ranking» im Quervergleich mit allen eingereichten Gesuchen festzulegen.

Innerhalb der Kategorie «Klinische Forschung» landete das Gesuch auf Platz 20 von insgesamt 22 Rängen, wobei Rang 1/22 naturgemäss als bestes Resultat einzustufen wäre. Sapienti sat. Im Gegensatz zur Aussage von Dr. Nadig, die externen Reviews hätten dem Projekt «sehr gute Kritiken» erteilt, ergibt die Durchsicht der (zum Teil sehr ausführlichen) Gutachtertexte ein ganz anderes Bild. Ein externer Reviewer schreibt: «if the objective is to validate quality indicators for cancer management, the project is useless, and ... given the small sample size the study will be unpowered for a survival analysis». Ein weiterer Reviewer bemängelt, «that the objective of the study does not clearly appear ... and the project does not seem to investigate specific hypotheses on mechanisms ... of heterogeneity which would be of interest.» Ferner: «the objectives are not precise enough (in fact, they are absent)».

Das Gesuch wurde somit nicht trotz angeblich guter «reviews» von den KFS-Experten abgelehnt, sondern wegen seiner wissenschaftlichen Mängel, seinem tiefen Rating, und dies *nota bene* in einer Projektkategorie (klinische Forschung), bei der die Kompetition um Forschungsmittel der KFS geringer ist als in der experimentellen Krebsforschung.

1. Nadig J, «Wem gehören die Patientendaten? Datenparität, Registergesetz, Art. 22a KVG und MARS», SKB Nr. 3/2013; 211-212.

Prof. Dr. med. Martin F. Fey Präsident der wissenschaftlichen Kommission der KFS

> Dr. rer. nat. Rolf Marti Leiter Forschungsförderung Geschäftsführer KFS

SPEZIALARTIKEL

Procès Philip Morris contre Uruguay: 1 à 0 pour la multinationale... ou simple échauffement?

Sergio Ferrari, Berne

Plus de 4 ans après la plainte déposée par le fabriquant de tabac Philip Morris contre le gouvernement uruguayen, cette année peut être décisive. En effet, à la fin 2014 ou au plus tard début 2015, se tiendra la première audience devant le tribunal d'arbitrage de la Banque mondiale, qui pourrait rendre sa sentence dans le courant de 2015.

En juillet 2013, le tribunal du Centre international de règlement des différends relatifs aux investissements (CIRDI), organe d'arbitrage de cette institution financière, a décidé, contre l'avis de l'Uruguay, qu'il était compétent pour traiter la demande présentée en février 2010 par la multinationale du tabac, avec siège en Suisse. Cela signifie le début formel de l'examen par cette instance de la plainte de Philip Morris contre l'Uruguay.

«Malgré l'argumentation solide de la défense uruguayenne, le tribunal du CIRDI, en se déclarant compétent, a pris une décision qui va à l'encontre de la position défendue par notre pays», déclare au Bulletin Suisse du Cancer Alberto Villarreal, coordinateur en Uruguay de REDES-Les Amis de la Terre. Cette active organisation de la société civile uruguayenne, qui suit de près le litige, considère que cette première décision «fait abstraction» du traité bilatéral sur les investissements, conclu entre la Suisse et l'Uruguay, et sur lequel s'appuie le fabriquant de tabac nord-américain.

«L'article 2 stipule que les mesures de santé publique — dans ce cas, la lutte contre le tabagisme — ne pourront pas être contestées par les investisseurs comme une expropriation indirecte de leurs investissements», souligne Villarreal.

Philip Morris a déposé plainte en considérant que la politique anti-tabac du gouvernement uruguayen était trop restrictive. Selon la multinationale, les mesures officielles de prévention en matière de santé lui auraient causé des pertes significatives. Elle réclame à l'Uruguay une indemnité de 2 milliards de dollars, un chiffre qui représente 5% du produit intérieur brut (PIB) de ce pays.

La décision du CIRDI n'a pas laissé indifférents les porteparole de la société civile suisse. Alliance Sud, plateforme qui réunit six des principales ONG de développement – Swissaid, Action de Carême, Pain pour le prochain, Helvetas, Caritas et EPER – a déclaré qu'«il s'agit d'un précédent dangereux». La plateforme insiste donc sur la nécessité pour la Suisse de réviser «impérativement ses accords commerciaux internationaux» pour ne pas porter préjudice aux populations du Sud, cela au bénéfice des grandes multinationales.

La décision du tribunal du CIRDI fut interprétée de diverses manières en Uruguay. REDES-Les Amis de la Terre estime qu'il s'agit là d'une défaite pour ce pays. «Dans un match de football, nous dirions que l'Uruguay a perdu 1 à 0, et qu'ensuite nous devrons jouer sur le terrain de l'adversaire, en sachant que l'arbitrage est biaisé en faveur de celui-ci», explique Villarreal. Utilisant le même langage footballistique, des représentants gouvernementaux interprètent la décision du CIRDI comme un simple «échauffement» plutôt qu'une défaite. Ils estiment que le véritable affrontement va commencer et que l'argumentation officielle exprimée sur le fonds par leur pays finira par s'imposer.

Deux semaines à peine après avoir pris connaissance du jugement, le gouvernement uruguayen est passé à la contre-offensive sur le plan international. Diego Canepa, secrétaire de la Présidence, s'est rendu à New York pour un entretien avec Michael Bloomberg, alors maire de cette ville et considéré comme l'un des dirigeants de la lutte anti-tabac aux Etats-Unis. Selon le fonctionnaire uruguayen, Bloomberg a estimé que la politique publique uruguayenne en matière de lutte contre le tabagisme est exemplaire. Tobacco Free Kids, ONG de la Fondation Bloomberg, aurait réitéré, depuis Washington, son appui financier relativement aux frais de la défense et son soutien aux initiatives internationales de l'Uruguay.

La volonté de poursuivre la lutte radicale contre le tabac – sans se laisser intimider par l'issue du procès au CIRDI – fut réitérée par les autorités uruguayennes dans les der-

SPEZIALARTIKEL

niers mois de l'année 2013. En octobre, la commission de promotion et de défense de la compétence – active au sein du ministère de l'Économie – a décidé d'infliger une amende de 250.000 USD au fabriquant de tabac Abal Hermanos (filiale locale de Philip Morris) pour avoir pratiqué en 2010 des prix dommageables à ses concurrents. Durant un an, Abal Hermanos a vendu des cigarettes (produites en Uruguay ou importées) au-dessous du coût variable moyen.

En décembre dernier, la ministre de la Santé, Susana Muñiz, a réaffirmé les mesures centrale de la lutte contre le tabagisme: large interdiction de la publicité; paquets de cigarettes affichant des pictogrammes éducatifs; trai-

tements gratuits pour arrêter de fumer. La ministre a présenté le bilan officiel du premier pays latino-américain «100% libre de fumée», lequel a enregistré, en 2013, 450 infarctus du myocarde en moins par rapport à 2006. Grande satisfaction supplémentaire pour les autorités uruguayennes: la population adolescente entre 12 et 17 ans est celle qui a le plus réduit sa consommation, passant de 30% en 2003 à 13% en 2013, un chiffre qui continue de décroître.

Traduction de l'espagnol: Hans-Peter Renk

Sergio Ferrari sergioechanger@yahoo.fr

Le tabagisme et la santé... selon Philip Morris

«Les produits du tabac, notamment la cigarette, sont dangereux et entraînent une dépendance. Le corps médical et scientifique en général a prouvé que la cigarette est à l'origine du cancer du poumon, de maladies cardiaques, de l'emphysème pulmonaire et d'autres maladies graves.

Dépendance

Tous les produits du tabac entraînent une dépendance. Il peut être très difficile d'arrêter de fumer, toutefois cela ne doit pas dissuader les fumeurs d'essayer d'arrêter.

Tabagisme passif

Les autorités de santé publique ont conclu que le tabagisme passif provoque des maladies graves chez les non-fumeurs, y compris le cancer du poumon et les maladies cardiaques. Nous sommes certains que les conclusions des autorités de santé publique sur le tabagisme passif sont suffisantes pour appuyer la restriction de la consommation de tabac dans les lieux publics.

Règlementations efficaces

Philip Morris International (PMI) soutient les règlementations globales relatives aux produits du tabac, basées sur le principe de réduction des dangers.

Afin d'être efficace, la politique de règlementation relative au tabac doit s'appuyer sur des preuves, s'appliquer à tous les produits du tabac et devrait prendre en considération les opinions de toutes les parties prenantes légitimes, telles que les autorités de santé publique, les autorités financières des gouvernements, les fabricants de tabac et les autres membres de la chaîne de production du tabac. La politique de règlementation doit considérer les éventuelles conséquences inverses qui affaiblissent les objectifs de santé publique, tels que la demande croissante de cigarettes non autorisées.

Bien que nous soutenions une règlementation globale et efficace, nous ne sommes pas en faveur d'une règlementation empêchant les adultes d'acheter et de consommer des produits du tabac ou imposant des obstacles inutiles au fonctionnement du marché légal du tabac. Nous nous opposons donc à certaines mesures, telles que l'emballage générique, les interdictions de montrer les produits de tabac dans les points de vente, les interdictions totales de communication destinée aux consommateurs adultes et les interdictions relatives à l'utilisation de tous les ingrédients dans les produits du tabac.»

(site web de PMI)

WORLD CANCER DECLARATION 2013

The current World Cancer Declaration (WCD) was launched at the Cancer Leader Summit in Geneva at the end of August 2008. In the meantime it has been signed by hundreds of thousands of people and was one of the steps, which generated the momentum which lead the UN to organize in September 2011 the special Summit of Heads of States, devoted to Non-Communicable Diseases (NCDs). This was only the 2nd extraordinary summit of the UN devoted to a health problem, the first one was almost ten years before and related to the epidemy of AIDS. Following the meeting in New York, the Member States agreed at the World Health Assembly in May 2013 on a global NCD action plan (2013-2020), which set as an overarching goal the reduction of the mortality of NCDs by 25% by 2025 at least in people under the age of 70 years. Based on this NCD action plan, the UICC has updated the World Cancer Declaration on the occasion of the Cancer Leader Summit, which took place in Cape Town in November 2013.

Therefore the World Cancer Declaration 2013 has been aligned to the overarching goal to reduce premature deaths by 25% by 2025.

By 2025:



Target 01 - Health systems will be strengthened to ensure sustained delivery of effective and comprehensive, patientcentred cancer control programmes across the life-course



Target 02 - Population-based cancer registries and surveillance systems will be established in all countries to measure the global cancer burden and the impact of national cancer control programmes



Target 03 - Global tobacco consumption, overweight and obesity, unhealthy diet, alcohol intake, and levels of physical inactivity, as well as exposure to other known cancer risk factors will have fallen significantly



Target 04 - The cancer causing infections HPV and HBV will be covered by universal vaccination programmes



Target 05 - Stigma associated with cancer will be reduced, and damaging myths and misconceptions about the disease will be dispelled



Target 06 - Population-based screening and early detection programmes will be universally implemented, and levels of public and professional awareness about important cancer warning signs and symptoms will have improved



Target 07 - Access to accurate cancer diagnosis, quality multimodal treatment, rehabilitation, supportive and palliative care services, including the availability of affordable essential medicines and technologies, will have improved



Target 08 - Effective pain control and distress management services will be universally available



Target 09 - Innovative education and training opportunities for healthcare professionals in all disciplines of cancer control will have improved significantly, particularly in low- and middle-income countries



WWW.UICC.ORG/WORLD-CANCER-DECLARATION



Panel discussion at the World Cancer Leaders' Summit (Cape Town, November 2013), where the WCD was updated

Und wo bleibt die Schweiz?

Es fällt mir immer häufiger auf, wie abwesend die Schweiz bei internationalen onkologischen Ereignissen ist, vor allem wenn es sich darum handelt, internationale Richtlinien festzulegen oder «onko-politische Anliegen» festzunageln.

Hier das letzte Beispiel: Ich vertrat das World Oncology Forum (WOF) bzw. die ESO letzthin an einem zweitägigen Meeting (13.-14. Januar 2014) in Paris, das unter dem Titel «Meeting of cancer research funders» lief. Die Organisatoren waren das amerikanische NCI, das französische INCA und das Cancer Research UK. Diese drei hatten sich schon im November 2012 ein erstes Mal in Bethesda getroffen, wobei ihr Ziel war, Strategien zu entwickeln, um die globale Herausforderung der steigenden Anzahl von Krebsfällen weltweit anzugehen.

Das erste Meeting fand also nur wenige Wochen nach dem World Oncology Forum in Lugano statt (es war möglicherweise eine Antwort darauf?). Wenige Monate später trafen sich diese Organisationen wieder in London, wobei zum ersten Mal auch Vertreter anderer wichtiger onkologischer Strukturen eingeladen wurden.

In Paris waren es dann 20 Organisationen (vor allem Krebsinstitute, aber auch onkologische Forschungs-

organisationen) aus der ganzen Welt: von Argentinien bis China, von Singapur bis Oslo. Wie gesagt wurde ich eingeladen, weil das WOF natürlich eine grosses, weltweites Echo hervorgerufen hat, aber es war sozusagen ein Zufall, dass die ESO und das WOF durch einen Schweizer vertreten wurden.

Sonst waren keine Schweizer weit und breit zu sehen. Dabei wurden auch Themen wie z.B. «Wie soll man auf politische Behörden Einfluss nehmen, damit die Rahmenbedingungen für klinische Studien besser werden?», vor allem aufgrund eines entsprechenden Berichtes einer OECD-Kommission, behandelt.

War die Schweiz in dieser Kommission während ihrer Arbeit (2010-2012) vertreten? Wenn nicht, warum? Eine Teilnahme in dieser Kommission hätte uns z.B. bei den Auseinandersetzungen mit unseren Behörden bezüglich Verordnungen zur Ausführung des neuen Gesetzes über Humanforschung sicher geholfen...

Es sieht fast so aus, als ob der «Reduit-Geist», der sich in der Schweiz ausbreitet, auch vor den Wissenschaftsgremien nicht halt macht.

Franco Cavalli





28.–29. August/Août 2014, Kongresshaus Zürich

Information und Registrierung/Information et inscription www.swissfamilydocs.ch

Organisatoren/Organisateurs
SM











Gastgesellschaften/Sociétés invitées



















SAKK News

Dennis Ammann, SAKK Coordinating Center, Bern

GENERAL ASSEMBLY

During the General Assembly, which took place on November 20, 2013, the participants were informed about some political issues and other ongoing processes.

Elections of Board members

In total, six seats in the Board were available for election or re-election: *Christoph Renner* stepped down from his function as a Board member; *Miklos Pless* and *Achim Weber* have completed their first term as a Board member; *Stephan Bodis* and *Roger von Moos* have completed their second term as a Board member, and another seat was currently not occupied.

The election was held with 17 voting members present. Two Board members representing specific medical disciplines have been re-elected: *Stephan Bodis* (radio-oncology), *Achim Weber* (pathology). Furthermore *Miklos Pless* and *Roger von Moos* have been re-elected, and *Gabriela Baerlocher* and *Bernhard Pestalozzi* have newly been elected as Board members.

New SAKK members

We are pleased to extend our network and welcome two new members to the SAKK. After the presentations of *Clemens Caspar* (Kantonsspital Baden) and *Christian Taverna* (Spital Thurgau AG) of their application for SAKK membership at the General Assembly, the Kantonsspital Baden and Spital Thurgau AG were accepted as new SAKK members.

New performance agreement with Swiss Cancer League and extension with Swiss Cancer Research

We are very happy to have a new performance agreement with Swiss Cancer League and expand at once the performance agreement with Swiss Cancer Research. The new funds from Swiss Cancer League and the higher funds from Swiss Cancer Research allow SAKK to pre-finance trials and thus to develop and activate trials before all necessary funds are secured. We strongly welcome the intensification of these collaborations. On the other hand we will no longer apply for grants for trials of other cooperative groups.

National Strategy against Cancer has been launched

Oncosuisse – the umbrella organization for the various organizations fighting cancer – is the promoter of the National Cancer Program 2011-2015. Based on these activities, the Swiss government together with the Swiss Conference of the Cantonal Ministers of Public Health (GDK/CDS) released the National Strategy against Cancer (2014-2017). While this high-profile document is an initiative of Oncosuisse, it is mainly driven by the Swiss Cancer League. The SAKK Board decided to be active in the area of research where SAKK should have a leading role. A kick-off event for this project has already been held on December 3.

SAKK intends to develop an Immuno-Oncology program

George Coukos presented a proposal for the creation of an immuno-oncology program at SAKK. It is a great opportunity to embark on molecular-targeted immunotherapy, allowing SAKK to make an impact in the field of immunotherapy.

Trials would be developed as part of the project group New Anticancer Drugs with the first trials anticipated in approximately two years' time. The program would be a collaboration between SAKK and the Ludwig Institute for Cancer Research in Lausanne.

Federally supported clinical research in Switzerland from 2017 onwards

The State Secretariat for Education, Research and Innovation (SERI) was mandated to look into the organization of federally supported clinical research in Switzerland from 2017 onwards. This project is supposed to clarify how funding should be distributed in the future. For the time being, the Swiss National Fund finances the Swiss Clinical Trial Organisation while SAKK (together with SPOG) is supported by SERI directly.

Report on highly specialized medicine on rare cancers accepted

In Switzerland, highly specialized medicine is currently being restructured in line with the Intercantonal Convention on highly specialized medical services. GDK/CDS strives to achieve a coordination and concentration in the field of highly specialized medical services.

With regard to the treatment of rare cancers in adults the scientific committee HSM published a first report which has been sent out in public consultation in December 2012. A distinct majority of the stakeholders raised major concern and rejected the report. The SAKK demanded that the report will be completely revised and that relevant stakeholder will be involved in the revision process.

After receiving a mandate of the scientific committee HSM, SAKK has implemented a working group in order to support the scientific committee HSM to further develop the concept. Thanks to his strong network the SAKK successfully finalized a report, which now has been accepted by the representatives of SAKK members, who have agreed to submit it to the scientific committee HSM. This report should provide an important foundation for the next consultation, which is foreseen in 2014.

The SAKK network has proven successfully that it can function as a platform for non-research topics as well, particularly if they may have an impact on the research community in Switzerland.

Human research act coming into effect

Peter Durrer presented the implications associated with the implementation of the human research act will have on the processes at SAKK. Overall, the new law and its ordinances bring some simplifications. Particularly the strict separation of responsibilities of ethics committees and Swissmedic is anticipated to lead to a simpler and faster decision process; additionally, category A trials with medications will only be judged by the ethics committee (without involvement of Swissmedic). However, most SAKK trials with medications will be in the categories B and C where no simplifications are expected. This will include most trials in niche indications as there are no international guidelines.

The parallel submission to ethic committees and Swissmedic will speed up the approval process. Furthermore, parallel submission of several centers by the sponsor is possible which will allow more centers to be opened at the same time.

Semi-Annual Meeting

SAKK held its winter semi-annual meeting on November 21 and 22, 2013, at the Congress Center in Basel. In addition to the sessions within the various SAKK research groups, SAKK organized a scientific symposium on genomic instability in cancer and ageing. Moreover, the

SAKK/Pfizer Award, the SAKK/Amgen Research Grant, and the GIST Award were granted.

The Semi-Annual Meeting provided once again an excellent platform to network and foster the personal dialogue between experts, health professionals and other interested people in the field of cancer research. It was a pleasure to welcome such a remarkable number of participants and to assist in high-quality discussions.

Many highlights were discussed within the various SAKK Working and Project Groups and at the meetings of our partner organizations, connecting their expertise in joint meetings.

We look forward to meeting you again on June 26 and 27, 2014 in Bern at our next SAKK Semi-Annual Meeting – please save the date.

Research Grants

The SAKK/Pfizer Award, which is worth 20,000 Swiss francs, was awarded for the third time, this year to *Martina Broglie Däppen* (Kantonsspital St. Gallen) for her research «Impact of p16, p53, smoking, and alcohol on survival in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with primary intensity-modulated chemoradiation».



Thomas Schwaller (Pfizer), Martina Broglie Däppen (Award winner), Beat Thürlimann (SAKK president)

For the fifth time, SAKK and Amgen awarded a grant for outstanding and novel translational cancer research in the amount of 50,000 Swiss francs. This year the SAKK/Amgen Research Grant was awarded to *Philipp Müller* (Universitätsspital Basel) and *Alfred Zippelius* (Universitätsspital Basel) for their research project «Dissecting the immuno-modulatory capacities of microtubule-blocking agents in cancer patients and murine tumor models – a novel mechanism of action for T-DM1».

SAKK



Philipp Müller (Research Grant winner), Beat Thürlimann (SAKK president), Alfred Zippelius (Research Grant winner), Sabine Mumprecht (Amgen Switzerland)

Furthermore the association for the support of those affected by gastrointestinal stromal tumours (GIST), the GIST Group Switzerland, has awarded its scientific prize for the fourth time.

The 2013 GIST Award, which is worth 10,000 Swiss francs, goes to *Nikolas von Bubnoff* (Universitätsklinik Freiburg) and his project group for the study on the «Detection of Mutant Free Circulating Tumor DNA in the Plasma of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor Harboring Activating Mutations of CKIT or PDGFRA», published in Clinical Cancer Research (OnlineFirst, July 5, 2013; DOI: 10.1158/1078-0432. CCR-13-0765).

The laudatory speech was given by *Michael Montemurro*, Chairman of the Gastrointestinal Cancer Project Group of SAKK and member of the Award Committee of the GIST Group.



Michael Montemurro (President of SAKK Project Group GI-Tumors), Helga Meier (GIST-Gruppe), Nikolas von Bubnoff (Award winner)

SAKK Scientific Symposium on genomic instability in cancer and ageing

A highlight of the SAKK Semi-Annual Meeting on November 21, 2013 was the scientific symposium on «Genomic instability in cancer and ageing», chaired by SAKK President *Beat Thiirlimann* and held with participation of the renowned experts *Jan Hoeijmakers*, Rotterdam, *Josef Jiricny*, Zürich, and *Andrew Tutt*, London, which approached genomic instability and its role in cancer and aging from different perspectives. The satellite symposium was kindly supported by Amgen Oncology Switzerland on the occasion of their 10th anniversary.

State of the art Symposium on clinical decision support systems

The SAKK Symposium State of the Art in Oncology Research is an annual event which addresses questions relevant for professionals involved in clinical trials. On October 31, 2013, about fourty professionals and interested persons discussed the topic «Clinical decision support systems - the revolution in patient care?» at BernExpo in Bern.

This symposium provided an overview of clinical decision support systems in theory and practice of today and their future implications. Therefore the program of the symposium encompassed a variety of renowned speakers who shared their views on clinical decision support systems from different perspectives.

After an introduction and overview by *Beat Thiirlimann*, *Philippe Tobler* from the university of Zurich had a look on critical factors in decision making and what happens in our brain while decision making. Afterwards *Haig Alexander Peter* from IBM Research showed how the IBM Watson computer is used today for clinical decision support. At the end *Jens Huober* outlined the basics and limitations of adjuvant online - an internet based decision tool.

As the symposium revealed, if used properly, clinical decision support systems have the potential to change the way medicine has been taught and practiced, but there is still a long way to go in perfecting the tools and implementation of clinical decision support systems.

Board decisions

At its annual board meeting and retreat on October 24 and 25, 2013 in Spiez, the SAKK Board accepted to conduct the following trial:

IFCT-EORTC, trial chair: O. Riesterer. LungArt: Phase III study comparing post-operative confor-mal radiotherapy to no post-operative radiotherapy in pa-tients with completely

resected non-small cell lung cancer and mediastinal N2 Involvement.

The phase III trial compares post-operative radiotherapy with no post-operative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer N2. This group is known to have a high relapse rate after complete remission and this trial could potentially have a high impact. It is deemed clinically very important. Previous trials have shown that good-quality radiotherapy has a benefit for these patients.

In their last meeting, the project group Gastrointestinal Tumors re-elected *Michael Montemurro* as their president. The board members now approved *Michael Montemurro* as the president of the project group Gastrointestinal Tumors.

Scientific Advisory Board recommendations

In November 2012 the international advisors of the SAKK Scientific Advisory Board provided the SAKK Board with several recommendations. Among others the board members now discussed the following recommendations of the Scientific Advisory Board:

Recruitment and promotion of young investigators: Young physicians have other priorities today: MD/PhD very often pursue a career in the lab instead of in the clinics. The Board members discussed how the quota of young investigators could be increased and came to the conclusion that a scientific career must be aligned with the career in the hospital. Young investigators should definitely be promoted. The BIG and the EORTC fellowships are mentioned as an example.

Accrual of patients into clinical trials: The underlying problem is that the accrual is not attained in some trials. Therefore the initial estimate should be more realistic. The process for accrual estimate has already been changed according to the ideas of the Board and is now based on these three questions:

- a. How many patients per year are treated in the indication at your site?
- b. How many patients per year would be fitting the eligibility criteria?
- c. What is your expected accrual per year (min-max)?

Patient representative within SAKK committees: The Board members agree that a project should be started aiming at integrating patient representatives into SAKK committees. Advocates should have a common understanding of both the disease and clinical research. The effort to get such a project up and running will be high. It is also remembered that SCTO supports an EU project called EUPATI, where SAKK may join.

New legislation on research involving humans has come into force

On 1 January 2014 the new legislation on research has come into force. Besides the Human Research Act (HRA), the legislation includes three ordinances:

- Ordinance on Clinical Trials in Human Research
- Ordinance on Human Research with the Exception of Clinical Trials
- Ordinance on Organisational Aspects of the Human Research Act

The HRA regulates research involving humans (in particular clinical trials), research on human cadavers, embryos and foetuses, and research involving biological material and health-related personal data. All of these research projects must be authorised by an ethics committee. Clinical trials also need to be registered. The overall aim of the new act is to simplify certain processes: it standardises authorisation and registration procedures and reduces the administrative burden for research projects involving low risk for the participants.

The new legislation aims to protect the dignity, privacy and health of human subjects of research. The law also aims to create appropriate conditions for research involving humans, help to improve the quality of this research and foster greater transparency in this area.

Further information on the law and the main changes it involves can be found on the kofam (Coordination office for research involving humans) website: http://www.kofam.ch

PUBLICATIONS Q4 2013

Urogenital Tumors

SAKK 09/10

Sassowsky M, Gut P, Hölscher T, Hildebrandt G, Müller AC, Najafi Y, Kohler G, Kranzbühler H, Guckenberger M, Zwahlen DR, Azinwi NC, Plasswilm L, Takacs I, Reuter C, Sumila M, Manser P, Ost P, Böhmer D, Pilop C, Aebersold DM, Ghadjar P. Use of EORTC Target Definition Guidelines for Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer: Results of the Quality Assurance Program of the Randomized Trial SAKK 09/10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Nov 1*.

Lung Cancer

SAKK 19/05

Baty F, Rothschild S, Früh M, Betticher D, Dröge C, Cathomas R, Rauch D, Gautschi O, Bubendorf L, Crowe

SAKK

S, Zappa F, Pless M, Brutsche M; Swiss Group for Clinical Cancer Research. EGFR Exon-Level Biomarkers of the Response to Bevacizumab/Erlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer. PLoS One. 2013 Sep 10.

Breast Cancer

IBCSG 24-02 / 25-02

Regan MM, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Price KN, Rabaglio M, Maibach R, Ruepp B, Coates AS, Goldhirsch A, Colleoni M, Gelber RD, Francis PA; International Breast Cancer Study Group (IBCSG) and the SOFT and TEXT Investigators. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Design of the TEXT and SOFT trials. *Breast. 2013 Oct 2.*

Lymphoma

SAKK 35/98

Nabhan C, Ollberding NJ, Villines D, Chiu BC, Caces DB, Valdez TV, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, Smith SM. A Systematic Review of Comparative Schedule-Related Toxicities with Maintenance Rituximab in Follicular and Mantle Cell Lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 2013 Sep 2.

Leukemia

CML IV

Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Proetel U, Müller MC, Hanfstein B, Schreiber A, Fabarius A, Pfirrmann M, Schnittger S, Dengler J, Falge C, Kanz L, Neubauer A, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Waller CF, Spiekermann K, Krause SW, Heim D, Nerl C, Hossfeld DK, Kolb HJ, Hochhaus A, Hasford J, Hehlmann R; German

Chronic Myeloid Leukemia Study Group; Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK). Younger patients with chronic myeloid leukemia do well in spite of poor prognostic indicators: results from the randomized CML study IV. *Ann Hematol.* 2013 Oct 27.

GRAALL

Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R, Lambert J, Beldjord K, Lengliné E, De Gunzburg N, Payet-Bornet D, Lhermitte L, Mossafa H, Lhéritier V, Bond J, Huguet F, Buzyn A, Leguay T, Cahn JY, Thomas X, Chalandon Y, Delannoy A, Bonmati C, Maury S, Nadel B, Macintyre E, Ifrah N, Dombret H, Asnafi V. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-Based Oncogenetic Risk Classifi-

cation of Adult T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study. *J Clin Oncol. 2013 Oct 28.*

HOVON 42 / SAKK 30/00

Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, van der Velden VH, Brooimans RA, Pabst T, Maertens J, Boeckx N, de Greef GE, Valk PJ, Preijers FW, Huijgens PC, Dräger AM, Schanz U, Jongen-Lavrecic M, Biemond BJ, Passweg JR, van Gelder M, Wijermans P, Graux C, Bargetzi M, Legdeur MC, Kuball J, de Weerdt O, Chalandon Y, Hess U, Verdonck LF, Gratama JW, Oussoren YJ, Scholten WJ, Slomp J, Snel AN, Vekemans MC, Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, Schuurhuis GJ. High Prognostic Impact of Flow Cytometric Minimal Residual Disease Detection in Acute Myeloid Leukemia: Data From the HOVON/SAKK AML 42A Study. *J Clin Oncol. 2013 Sep 23*.

Gastrointestinal Cancer

SAKK 60/00

Popovici V, Budinska E, Bosman FT, Tejpar S, Roth AD, Delorenzi M. Context-dependent interpretation of the prognostic value of BRAF and KRAS mutations in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2013 Sep 27;13(1):439}

Budinska E, Popovici V, Tejpar S, D'Ario G, Lapique N, Sikora KO, Di Narzo AF, Yan P, Hodgson JG, Weinrich S, Bosman F, Roth A, Delorenzi M. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol.* 2013 Sep;231(1):63-76. doi: 10.1002/path.4212.

Letter to the editor

SAKK 96/12

Hayoz S, Klingbiel D, Brauchli P, Von Moos R. What can we learn from the ZOOM trial? *Lancet Oncol. 2013 Sep;14.*

PRESENTATIONS

ASTRO's 55th Annual Meeting Atlanta

Poster

P. Ghadjar et al. Use Of Eortc Target Definition Guidelines For Dose Intensified Salvage Radiotherapy For Recurrent Prostate Cancer. Results Of The Quality Assurance Program Of The Randomized Trial Sakk 09/10



DGHO Annual Meeting 2013 Vienna

Poster

R. Cathomas et al. Orteronel maintenance therapy in patients (pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) and non-progressive disease after first-line docetaxel therapy: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III trial (SAKK 08/11)

Oral presentation

R. Herrmann et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemo-bevacizumab therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase 3 non-inferiority trial (SAKK 41/06)

15th World Conference on Lung Cancer

Oral presentation

O. Gautschi et al. Bevacizumab and erlotinib or bevacizumab, cisplatin and pemetrexed in patients with metastatic non-small cell lung cancer: EGFR mutation based treatment allocation and repeat biopsy at progression in the SAKK19/09 (BIOPRO) trial.

2013 ASH Annual Meeting New Orleans

Oral presentation

C. Taverna et al. Rituximab maintenance treatment for a maximum of 5 years in follicular lymphoma: Results of the randomized phase III trial SAKK 35/03.

2013 San Antonio Breast Cancer Symposium

Poster

J. Huober et al. Pernetta: A randomized phase II trial of pertuzumab + trastuzumab with or without chemotherapy, both followed by T-DM1 at progression,

in patients with HER2-positive metastatic breast cancer - SAKK 22/10 / UNICANCER UC-0140/1207

K. Zaman et. al Fulvestrant with or without selumetinib (Sel, AZD6244), a mitogen- activated protein kinase kinase (MEK) 1/2 inhibitor, in advanced stage breast cancer progressing after aromatase inhibitor (AI): a multicenter randomized placebo-controlled double-blind phase II trial, SAKK21/08.

SAMW Nationale Konferenz für Forschung in Palliative Care

Poster

D. Blum et al. E-MOSAIC: Longitudinal electronic monitoring of patient reported outcomes and clinical benefit parameters associated with advanced cancer in patients receiving anticancer treatment in palliative intention: A multicenter randomized controlled phase III trial (SAKK 95/06).

SAKK Dates 2014

March 20 & 27 Investigators' Education May 15 & 16 Board Meeting & Retreat June 26 General Assembly June 26 & 27 SAKK Semi-Annual Meeting August 28 CRC/CTN Training Course September 2 **Board Meeting** October 21 **Board Meeting** October 23 & 30 Investigators' Education November 19 General Assembly November 20 & 21 SAKK Semi-Annual Meeting

Correspondence:

Annik Steiner

Communications Manager, SAKK Coordinating Center Effingerstrasse 40, CH-3008 Bern annik.steiner@sakk.ch

SAKK Semi-Annual Meeting June 26 & 27, 2014



New venue: BERNEXPO, Bern

Venue:

BernExpo, Mingerstrasse 6, CH-3000 Bern 22, Phone +41 31 340 11 11, Fax +41 31 340 11 10, www.bernexpo.ch

Information:

SAKK Coordinating Center, Effingerstrasse 40, CH-3008 Bern, Phone +41 31 389 91 91, Fax +41 31 389 92 00 E-mail: sakkcc@sakk.ch, www.sakk.ch

Genomic analysis of flow-sorted clonal tumor populations: Assessment of the clinically relevant genomic heterogeneity and clonal evolution

Christian Ruiz, Preisgewinner des SAKK/AMGEN Research Grant 2011 Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel

Background

In 1976, Peter Nowell proposed the legendary model of clonal evolution of tumor cell populations. His model was based on the stepwise acquisition of genetic variation followed by a sequential selection of more aggressive subclonal lines [1]. Nowadays, it is commonly accepted that cancer is caused and driven to a great part by a sequential accumulation of genomic aberrations in cancer-relevant genes and that due to natural selection, acquired genetic variability can result in different phenotypes. There are different types of genomic aberrations; In general, it is differentiated between structural aberrations and small-scale mutations. Whereas the latter usually affect only one or few nucleotides, structural aberrations, such as amplifications, deletions and translocations may affect several genes or whole chromosome arms. The number of discovered mutations has dramatically increased in the last decade. This is mainly due to the further development of the applied technologies. Previously, finding and characterization of genomic aberrations was challenging and due to the requirement of high quality metaphase chromosomes mostly restricted to hematological malignancies. Recent technologies, such as array-CGH (comparative genomic hybridization) and next-generation sequencing allow for efficient analysis of whole genomes. Array-CGH analyses are well suited, but also restricted to the detection of copy number aberrations, such as amplifications and deletions. Nextgeneration sequencing, which is also known as massive parallel sequencing, allows the parallelization of the sequencing process. Nowadays, whole exomes or even genomes can efficiently be sequenced in a few hours or days respectively. The availability of these technologies has led to a massive increase in the number of ongoing genomic profiling studies. These studies have led to the finding and cataloging of a large number of mutations. However, the role and impact of most of the detected aberrations are still unknown. In particular, in clinical cancer research, the potential prognostic or predictive value of a genomic aberration is of fundamental interest. In the last decades, only very few genomic aberrations were classified for this. In solid tumors, the most prominent example was the ERBB2 genomic amplification in breast cancers resulting in an overexpression of the HER2 protein. Patients whose tumors harbor this aberration can profit from an anti-HER2 therapy with monoclonal antibodies [2]. Nowadays, the number of such predictive aberrations in solid tumors has increased. For example, lung cancer patients with a gene rearrangement involving the ALK gene can benefit from therapeutic treatment with the tyrosine kinase inhibitor (TKI) crizotinib. In the last few years, the number of small-scale mutations with predictive character has increased: For example, EGFR inhibitors, such as gefitinib and erlotinib are chiefly effective if the EGFR protein is constitutively active due to an activating EGFR mutation. Other examples are the treatment of patients with gastrointestinal tumors of the stomach (GISTs) with imatinib or sunitinib if the tumors harbor specific mutations in the CKIT or PDGFRA gene. However, mutations can also predict resistance to a certain type of treatment. For example, the secondary T790M EGFR gene mutation in lung cancer patients treated with the TKIs erlotinib and gefitinib. It is commonly accepted that, in the near future, many more mutations with predictive value will be discovered and incorporated into diagnostic routine.

Clonal analysis of tumors by DNA content based flow-cytometry

Intratumoral heterogeneity is a common phenomenon that is observed on a daily basis by clinicians and pathologists. Nowadays, it is commonly accepted that heterogeneous tumors can consist of multiple clonal tumor populations. Since neighboring populations often share common genomic aberrations, it is likely that this genomic heterogeneity is due to the evolution and natural selection rather than random unselected variation. Due to the importance and clinical impact of genomic aberrations, the analysis of intratumoral genomic heterogeneity has become a major topic in the cancer genomics research field. Its analysis can be performed by different approaches, for example by usage of macro- or microdissection; Or as a more recent approach, by application of mathematical models to data resulting from ultra-deep next-generation sequencing experiments. We decided in favor of an approach that is based on the different DNA content (ploidy) of distinct tumor populations. Importantly, in the 1980s and 1990s, numerous studies investigated DNA ploidy as an indicator for aggressiveness and patient outcome in various cancer types.

\$\$\text{Schweizer Krebsbulletin} \text{ Nr. } 1/2014



In the here presented SAKK/AMGEN study, we have used a fluorescence-activated cell sorter (FACS) to detect and sort clonal tumor populations based on DNA content (ploidy). Importantly, recent technological advances have provided instruments that can sort at high-throughput rates while still detecting relatively rare events. DNA extracted from the sorted tumor populations was assessed by genomic profiling technologies, such as array-CGH and next-generation sequencing. The application of whole genome amplification to the extracted DNA allowed the application of this technology to minute biopsy samples. Obviously the resulting genomic data from the different populations was used for the assessment of intratumoral genomic heterogeneity by investigating the genomic differences between distinct populations from the same biopsy. Further, by including multiple samples from the same patients, such as before and after therapy or samples from different locations, e.g. primary tumor and metastasis, the evolution of the different clonal tumor populations was inferred. This approach provides important information about the role and the characteristics of tumor populations that are able to withstand the selective pressure of a therapeutic regimen or that are able to give rise to metastasis. In a previous study, we were able to show the evolution of a diploid tumor population during an 8 year interval in a patient with prostate cancer [3]. Whereas all aneuploid populations were eradicated by the androgen ablation therapy, the diploid tumor population was able to withstand to this therapy and adapted to the new environment by acquiring small, but distinct genomic aberrations. In the last three years, we further developed this approach of flow-sorting and genomic profiling of tumor populations for its use with material from formalin fixed and paraffin embedded (FFPE) tumor samples [4]. Although the number of fresh-frozen samples in biobank archives has increased in the last decade, most of the biopsies from the clinics are usually stored as FFPE blocks. In the SAKK/ AMGEN funded breast cancer study, we selected 8 patients with at least two matched fresh-frozen biopsies that were either from different locations (primary/metastasis) or collected with a time interval of at least one year. In addition, we included additional biopsies from the same patients that were only available as FFPE. Depending on the patient, the number of biopsies analyzed per patient varied from 2 to 6 and their time interval from 1 to 12 years. In total, we included 24 biopsies into our study and subjected all of them to DNA-content based flow sorting according to our developed methodology. This resulted

in 31 populations which we all subjected to whole genome high resolution CGH microarrays. In addition, we are now performing next-generation sequencing of a selected panel of cancer relevant genes known to harbor mutation hotspots. This sequencing is performed at higher read depth in order to estimate additional subpopulations within the sorted clonal tumor populations. The results obtained so far are promising: we were able to show that in breast cancer even small biopsies can be composed of different tumor populations. Importantly, different tumor populations from the same biopsies can harbor different genomic aberrations. We are using now this information in order to infer the evolution of the clonal populations over time and across distinct sites (metastasis).

Outlook

It is obvious that in the era of personalized medicine, the genomic information about a patient's tumor is highly demanded in order to define the right treatment. Novel technologies, such as next-generation sequencing offer this information at a large extent. However, many problems have not been solved yet. For example, on how to handle the large data sets generated by these technologies and on how to interpret intratumoral genomic heterogeneity.

References

- Nowell PC (1976) The clonal evolution of tumor cell populations. Science 194: 23-28.
- 2. Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM, et al. (1989) p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. Mol Cell Biol 9: 1165-1172.
- Ruiz C, Lenkiewicz E, Evers L, Holley T, Robeson A, et al. (2011) Advancing a clinically relevant perspective of the clonal nature of cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 108: 12054-12059.
- 4. Holley T, Lenkiewicz E, Evers L, Tembe W, Ruiz C, et al. (2012) Deep clonal profiling of formalin fixed paraffin embedded clinical samples. PLoS One 7: e50586.

Correspondence:

PD Dr. phil. Christian Ruiz Institut für Pathologie Universitätsspital Basel Schönbeinstrasse 40, CH-4031 Basel christian.ruiz@unibas.ch



Von Hippel-Lindau disease – why does it matter for children, adolescents and young adults

Jeanette Greiner, Center for Paediatric Haematology and Oncology, Children's Hospital of Eastern Switzerland. St. Gallen

Summary

VHL disease is a hereditary neoplastic disorder caused by germline or, less frequently, de novo mutations in the VHL tumour suppressor gene [1]. This leads to a lifelong development of a variety of benign as well as malignant tumours, the most common manifestations being retinal and central nervous haemangioblastomas, renal cell carcinoma, phaeochromcytoma, pancreatic endocrine tumours and endolymphatic sac tumours (ELST). Besides yet less relevant as to organ dysfunction, pancreatic cysts and cystadenomas of the broad ligament and epididymis are frequent.

VHL disease means a lifelong burden for affected patients, concerning not only adults but equally children and adolescents.

Early diagnosis of growing tumours, if ever possible in a pre-symptomatic stage, facilitates therapy and considerably improves prognosis and outcome.

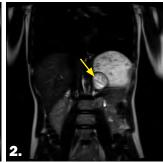
In order to avoid unnecessary morbidity and even mortality it is mandatory to include affected adolescents as well as younger children in a multidisciplinary screening program, offering them comprehensive medical care provided by specialists of the involved disciplines in paediatric and adolescent medicine.

The von Hippel-Lindau disease

More than 100 years ago, in 1904, Eugen von Hippel, German ophthalmologist from Göttingen, observed families with multiple retinal angiomas [2]. 20 years later, 1926, Arvid Lindau, Swedish pathologist, described spinal and cerebellar angiomas, suggesting an association to the retinal angiomas described by von Hippel. In 1936 the term von Hippel-Lindau disease (VHL disease) was established, an inherited disorder associated with an extremely high lifetime risk to develop a variety of histologically benign as well as malignant tumours.

The way of inheritance is autosomal dominant, germline mutations lead to inactivation of the VHL tumour suppressor gene, located on the short arm of chromosome 3 and encoding 2 different VHL proteins [3]. The VHL pro-





- 1. Abdominal MRI: Example of normal adrenal glands
- Abdominal MRI: Smooth bounded tumour with inhomogenous signalling, originating of the left adrenal gland, suspect of phaechromocytoma

teins are believed to have multiple functions within the cell cycle and angiogenesis. Numerous and highly heterogenous mutations are described, most frequently deletions with loss of VHL exons, leading to structurally abnormal proteins. This, in turn, causes dysregulation of the normal cell cycle and of angiogenesis, clinically evident by evolving haemangioblastomas and/or cystic as well as malignant tumours. At least 20% of the mutations occur spontaneously. The estimated incidence is about 1:40'000 newborns, males and females being equally affected.

Geno-phenotypic correlations are heterogenous, but 2 major groups have been identified:

Within families with exon deletions there are rarely phaeochromocytomas but retinal and central nervous haemangioblastomas as well as renal cell carcinomas. This group has type 1 VHL disease.

In type 2 VHL disease patients rather develop phaeochromocytoma in addition to haemangioblastoma and/or renal cell carcinoma, mostly carrying a germline missense mutation

In type 1 as well as type 2 VHL disease there are subgroups further characterising the complex phenotypic manifestations [1].

Disease penetrance is extremely high, more than 90% of the affected patients will have several clinically relevant tumours by the age of 65. Age of onset of the first tumour manifestation, tumour site and type vary considerably and are at least in parts depending on the type of mutation.

As VHL is a rare disease doctors often are not familiar with it and do not recognize the medical requirements as to the presymptomatic diagnostic screening as well as the correct interpretation of clinical symptoms. Yet, diagnostic delay is fatal, causing a lot of harm by avoidable extensive surgery with organ damage or functional impairment and even premature death.

SPOG

Case Report

A 14 years old girl with known familial VHL disease type 2 is presenting for the first routine clinical, laboratory and imaging screening on the base of her VHL disease. She feels absolutely healthy, no symptoms, no complaints. Physical examination shows no pathological findings, blood pressure being at the upper age related limit but within normal range.

Family history

Several members of the mother's family with VHL disease type 2. Mother because of bilateral phaeochromocytoma bilateral adrenalectomy at the age of 19 years. Maternal grandfather several cerebellar and spinal haemangioblastomas and renal cell carcinoma.

Diagnostics

Abdominal ultrasound reveals suspicion of bilateral phaeochromocytoma as well as an additional extraadrenal retroperitoneal paraganglioma, confirmed by the following MRI. MJBG scintigraphy showed no further paraganglioma manifestations.

Urinary and plasma catecholamine metabolites were highly elevated.

Course of the disease

The critical preoperative phase was planned in excellent cooperation between endocrine surgery, endocrinology and paediatric oncology, the course of the necessary 10 days of preoperative blockage of the α -sympathomimetic system was free of adverse complications.

Under the protection of a complete α -blockage and corticosteroid substitution the paraganglioma could be completely removed, followed by a total adrenal ectomy on the right side and a subtotal, cortical sparing adrenal ectomy on the left side.

The postoperative ACTH stimulation test showed minimal endogenous cortisol production, the corticosteroid substitution was therefore continued.

In due course the required corticosteroid doses decreased gradually, after 2 years the necessity of steroid substitution is restricted to situations of extraordinary physical stress.

Comment

This case clearly shows the need of a comprehensive surveillance program starting early in childhood. The family history with the mother having had a bilateral adrenal-ectomy as a young adult proves a high risk genetic constellation with the urgent need of early screening. Had the routine surveillance program started earlier in life, the phaeochromocytomas would have been detected at an earlier stage which would have facilitated the endocrine surgical procedure by sparing more adrenal tissue.

VHL in childhood and adolescence

To be (or not to be) a carrier of the VHL disease has an enormous impact on an individuals life starting in child-hood already. To confirm or exclude VHL, early molecular genetic testing of the children of an affected parent is therefore strongly recommended.

Nearly all VHL tumours may occur in childhood and adolescence already, retinal haemangiomas being the earliest manifestation followed by CNS haemangiomas as well as phaeochromocytoma/paraganglioma in later childhood and early adolescence, depending on the genetic subtype and the familial penetrance.

Renal cell carcinoma rarely manifests in childhood but may develop during adolescence. The same is true for pancreatic and endolymphatic sac tumours.

In view of these facts the comprehensive paediatric screening program basically should start as early as possible, yet always taking into account the special needs of a young child in terms of compliance as well as physical and psychological distress.

An MRI scan, for instance, may be the imaging method of choice to screen for intraabdominal tumours - for a younger child this requires general anaesthesia and a stringent medical and logistic organisation. An abdominal ultrasound performed by a skilled paediatric radiologist may be a reliable substitute.

The laboratory test of the art to screen for phaechromocytoma/paraganglioma are the plasma metanephrines [4], requiring a fasting intravenous blood sample by keeping the patient supine — not quite easy for a child to fulfil these criteria and, on top of it, to get a venipuncture children usually are scared of.

It is an important part of the caring paediatricians responsibility to keep the balance between necessary (invasive) procedures and acceptable distress in order to maintain the required lifelong screening and therapy adherence throughout all different development stages.

Keeping the special needs of an infant, a child, an adolescent as well as a young adult in mind, the following screening schedule is recommended:

Infancy / early childhood (from the age of 6 years in the latest or earlier):

- annual ophthalmologic examination, fundoscopy included
- annual abdominal ultrasound



Additionally in later childhood (from the age of about 10-12 years):

- annual cerebro-spinal MRI scan
- annual laboratory screening for phaeochromocytoma/ paraganglioma (plasmatic metanephrines); depending on the genetic subtype with high penetrance for phaeochromocytoma to be performed earlier, i.e. from the age of 8 years onwards

Additionally in early adolescence / young adults (from the age of 16 years):

annual abdominal MRI

Recommended screening procedures according to the main tumour manifestations:

• Retinal haemangiomas:

Annual ophthalmological examination including fundoscopy, starting as early as possible, in the latest from the age of about 6 years

• CNS haemangioblastomas:

MRI of the head and the spine annually, beginning from the age of about 10-12 years

• Phaeochromocytoma/Paragangliomas:

Blood pressure / clinical examination as early as possible.

Annual abdominal ultrasound, performed by a skilled paediatric radiologist, beginning as early as from the age of 6-8 years.

Measurement of the plasma metanephrine levels as soon as intravenous blood drawing does not distress the child too much, mostly from the age of about 8-10 years.

Abdominal MRI to screen for all intraabdominal tumour manifestations from the age of 16 years in the latest, starting earlier in case of genetic subtype and/or families with a high risk for these tumours.

• Renal cell carcinoma, pancreatic tumours:

Annual abdominal MRI from the age of 16 years. Before, annual abdominal ultrasound as described for phaeochromocytoma/paraganglioma.

• Endolymphatic sac tumours:

To detect with the annually performed cranio-spinal MRI, beginning at the age of about 10-12 years.

It is a matter of course that all necessary diagnostic procedures have to be done instantly in case of clinical suspicion, independent of the child's age.

The therapeutic approach is basically the same in children and adolescents as in adults, but necessarily being performed by physicians/surgeons experienced and skilled in paediatrics.

Follow up and treatment of therapy associated late effects remain the responsibility of the paediatric specialist in the field

To have a «gate keeper» for each child affected by VHL as well as for the entire family is essential. This usually is the paediatric oncologist in cooperation with all involved subspecialities according to the disease course.

VHL disease is a lifelong burden not only in terms of being vitally threatened by a variety of tumours. It has enormous implications on an individuals daily life and psychosocial wellbeing, including issues such as repetitive diagnostic and therapeutic procedures and/or hospitalisations and hence repetitive absence at work or school and social life, partnership and family planning.

Thus, not to forget the psychosocial support that should be offered to children and young adults affected by the VHL disease.

References

- Maher ER, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. Eur J of Hum Genet. 19(6): 617-23 (2011)
- Woodward ER, Buchberger A, Clifford SC et al. Comparative sequence analysis of the VHL tumour suppressor gene. Genomics. 65:253-65 (2000)
- 3. Bader, H. L. and Hsu, T. Systemic VHL gene functions and the VHL disease. FEBS Lett. 586 (11): 1562-1569 (2012)
- Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E et al. Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma. Eur J of Endo. 162: 951-60 (2010)

Korrespondenz:

Jeanette Greiner Ostschweizer Kinderspital Zentrum für Hämatologie/Onkologie CH-9006 St. Gallen jeanette.greiner@kispisg.ch



Trends in Hepatic Cancer Survival in Switzerland

Jean-Francois Dufour ^{1, 2}, Andrea Bordoni ³, Matthias Lorez⁴ and the NICER Working Group§

- ¹ University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, Bern
- ² Hepatology, Department of Clinical Research, University of Bern, Bern
- ³ Registro tumori del Ticino, Istituto cantonale di patologia, Locarno
- ⁴ National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), c/o University of Zurich

Keywords: hepatic cancer, observed survival, relative survival, survival, Switzerland

Introduction

Swiss incidence as well as mortality rates for liver cancer have increased only slightly over the last 20 years [1]. The ratio of the two is close to unity, indicating that cure from liver cancer is rare.

Malignant liver cancers represent primarily hepatocellular carcinomas (90%) followed by cholangiocarcinomas (10%). Other forms of malignant liver cancer, such as angiosarcoma, are extremely rare. Hepatocellular carcinomas and intrahepatic cholangiocarcinomas deserve our attention for several reasons. Firstly, their incidence is rising, and in some countries distinctly, as has been documented by a number of epidemiological studies in the last 20 years [2, 3, 4]. Rising chronic hepatitis C infections and the surge in obesity and diabetes mellitus have been proposed as explanations for the increase in hepatocellular carcinoma [5, 6, 7, 8]. A second reason is the decidedly poor prognosis of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma [9]. These tumours can grow extensively before the appearance of symptoms. When symptoms ultimately lead to diagnosis, the therapeutic options are limited and mainly palliative. Thirdly, both tumour types are often associated with underlying liver diseases [5, 3]. Eighty percent of the patients with hepatocellular carcinoma have a cirrhosis and cholangiocarcinoma is associated with cholestatic liver diseases, particularly primary sclerosing cholangitis. Reduced hepatic functions further limit treatment options.

Thus, treatment of primary liver cancer is challenging and there is a large need for progress in the short-term and long-term outcomes in these patients. In the present manuscript, epidemiological information from tumour registries of several Swiss cantons has been combined to examine the survival pattern of patients diagnosed with primary liver cancer during the last 30 years.

Methods

This study is based on the National Core Dataset (NCD) managed by the National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) for the purpose of national cancer monitoring in Switzerland. Sixteen of 26 Swiss cantons currently transmit cancer data annually to the NCD. Cancer cases from thirteen cantons were pooled for this report: Basel-Stadt and Basel-Landschaft (BS/BL), Fribourg (FR), Geneva (GE), Graubünden and Glarus (GR/GL), Lucerne (LU), St. Gallen, Appenzell Ausserrhoden and Appenzell Innerrhoden (SG/AR/AI), Ticino (TI), Valais (VS) and Zurich (ZH). The cantons of Neuchâtel, Jura and Vaud could not be included, because they do not provide information on survival to the NCD.

Cancer registries recorded all incident cancer cases diagnosed in their resident population and assessed cases' survival by active and/or passive follow-up. Cases were followed-up to 31 December 2010. We extracted 7,490 malignant cancer diagnoses for liver and intrahepatic bile ducts (ICD-10 C22.0-C22.9) from 1980 to 2010. For the cantons BS and BL the latest available year of diagnosis was 2008. We excluded all cases diagnosed at death (N=850; 11.3%) or with a death certificate as the only source of information (N=285; 3.8%). Patients with multiple primary tumours were included [10]. Excluded were N=96 or 1.3% of cases, because no active follow-up has been performed. A total of 6,256 cases remained for analysis, with 90% of observations uncensored (i.e. patients who have died). Recent active follow-up was lacking for

Table 1: Number of malignant hepatic cancer cases used for survival analysis in the Swiss national dataset, stratified by Swiss cantons.

Cantons	Diagnosis	Nur	mber of ca	ases	Person-	% of pooled
	period	Men Women		Both	years	person- years
ZH	1980-2010	1304	556	1860	1738	23.9
SG/AR/AI	1980-2010	533	201	734	744	10.2
GE	1980-2010	902	263	1165	1682	23.1
BS/BL	1981-2008	434	130	564	619	8.5
TI	1996-2010	602	164	766	1197	16.4
VS	1989-2010	608	119	727	869	11.9
GR/GL	1989-2010	231	93	324	324	4.4
FR	2006-2010	71	18	89	90	1.2
LU	2010	17	10	27	21	0.3
Total		4702	1554	6256	7282	100.0

N=151~(2.4%) cases. The vital status of these cases was set lost to follow-up using the date of last contact. Because we did not assume survival up to 31 December 2010 in the absence of reported death, our survival estimates will be conservative.

Completeness of case ascertainment for hepatic cancer could be assessed in the cantons GE, GR/GL, SG/AR/AI, TI and VS and was found to be slightly higher than the international standard of at least 90% within 1.5 years after the date of diagnosis for diagnosis years 2005-2010 [11]. Case finding via death certificates was substantial: between 7% and 38%, depending on cancer registry and diagnosis year. Two registries did not utilize death certificates for case finding during all diagnosis years: ZH (1980-1996) and BS/BL (1981-2001, 2008). If ZH and BS/BL were removed from the pooled dataset for the years indicated, the maximal deviation in survival proportion found in any of the analysis endpoints was 3.0% (for age-group 55-64 during period 1990-1999).

Observed survival (OS) and relative survival (RS) were derived for consecutive time intervals of increasing length after diagnosis during which the hazards were assumed

Observed survival % Relative survival 1 % Calendar period of diagnosis 1990 - 1999 Years Age in since 95% CI 95% CI 95% CI years Womer Men Both Men Both Women diagnosi UL UL UL 64.9 00 - 54 36.8 52.6 40.4 36.9 30.0 43.9 52.7 38.8 40.5 34.3 46.7 25.9 30.0 247 24.0 55 - 64 291 34.2 29 4 34 2 344 45 1 30.2 346 65 - 74 26.5 26.9 26.6 27.2 23.2 31.4 27.2 19.9 35.0 27.1 23.6 30.7 75 - 99 19.7 12.6 17.4 21.5 17.2 13.6 8.8 19.4 18.8 15.4 22.4 00 - 99 26.5 25.3 25.2 30.2 25.8 18.0 25.9 30.2 00 - 54 23.7 24.2 24.0 30.6 14.7 38.6 24.4 19.0 55 - 64 17.4 13.3 13.3 13.3 13.8 10.2 17.9 13.5 6.6 23.0 13.7 10.4 3 65 - 74 7.9 10.3 7.5 13.7 14.8 9.8 12.6 75 - 99 2.7 3.1 2.8 3.6 1.6 7.1 3.9 1.3 9.2 3.6 1.9 6.3 00 - 99 10.8 9.3 10.5 11.9 10.0 13.9 9.9 7.1 13.5 9.7 13.0 11.3 27.1 27.9 25.5 30.4 25.4 34.2 25.8 29.8 stand.2 11.1 11.1 11.1 11.8 10.0 11.6 15.4 11.7 10.1 13.4 alendar period of diagnosis: 2000 2009 00 - 54 50.1 55.3 51.2 50.2 44.5 55.7 44.5 65.0 51.4 46.3 56.2 55 - 64 49.3 44.4 49.6 45.3 44.8 40.6 48.9 49.9 40.5 58.5 45.6 41.8 65 - 74 41.1 41.2 41.1 42.0 38.4 45.5 41.6 35.0 48.1 41.8 38.7 44.9 75 - 99 24.4 31.9 31.2 26.4 27.1 26.6 28.1 28.3 23.1 33.8 28.1 25.1 00 - 99 39.3 38.6 39.1 40.2 38.1 42.3 39.4 35.7 43.0 39.9 38.1 41.7 22.9 33.5 33.0 00 - 54 27.8 28.5 28.0 28.1 28.7 19.0 39.1 28.2 23.6 55 - 64 22.3 20.8 22.0 22.9 19.3 21.1 14.0 22.5 19.2 25.9 26.7 29.2 3 65 - 74 18.4 20.5 18.9 19.6 16.7 22.7 21.3 15.9 27.2 19.8 17.3 22.5 75 - 99 10.2 9.7 9.5 9.1 13.9 8.7 12.4 15.7 9.9 6.5 14.3 11.4 00 - 99 18.5 16.8 18.0 19.7 18.0 21.6 17.8 14.9 20.9 19.1 17.6 20.7 39.3 41.7 39.8 40.2 38.1 42.2 42.3 38.5 46.0 40.5 38.7 42.3 18.7 18.7 18.1 21.7 16.2 22.7 19.6 18.0 21.2

to remain constant. Time intervals were: 0-0.1, 0.1-0.3, 0.3-0.6, 0.6-1.0, 1.0-1.5, 1.5-2.0, 2.0-2.5, 2.5-3.0, 3-4, 4-5 and 5-6 years. RS was calculated as the ratio of the observed survival of cancer cases and the expected survival of persons in the general population matching in age, sex, calendar year of death and cantonal pool [12]. Expected cancer survival was estimated using the Ederer II method applied to all-cause mortality tables for the cantons combined [13]. All-cause death probabilities, transformed from age-, sex- and calendar year-specific death rates, were interpolated and smoothed using the Elandt-Johnson formula [14]. RS ratios were estimated using the strs command (version 1.3.7) [15] written for the Stata Statistical Software [16]. Partially complete survival analysis was used for the comparison in Table 2. Period survival analysis [17] was used for the analysis of time trends in Table 3. In brief, partially complete analysis describes the survival of cases defined by dates of diagnosis, and period analysis defines cases by follow-up dates. RS estimates were agestandardized using weights specific for hepatic cancer from the International Cancer Survival Standards (ICSS) [18]. Standard weights for age groups were: 0.19 (0-54 years), 0.23 (55-64), 0.29 (65-74) and 0.29 (75-99). Ninety-five

percent confidence intervals (95% CI) were estimated using Greenwood's method [19] in partially complete analysis and in period analysis by applying the delta method to a transformation of the cumulative hazard. For age-standardized RS, 95% CI were estimated as described in [18].

To test for linear time trends of RS, the annual percentage change (APC) was estimated with the Joinpoint Regression Program v4.0.4 [20].

Table 2: Observed and relative survival estimates after malignant hepatic cancer diagnosis, with 95% confidence intervals, by 10-year calendar period, age at diagnosis, years since diagnosis and sex. Data pooled from 12 Swiss cantons (ZH, SG/AR/AI, GE, BS/BL, TI, VS, GR/GL, and FR).

¹ Survival analysis using the partially complete approach

² Age-standardized using ICSS weights

³ CI (confidence interval); LL (lower limit); UL (upper limit)

Diagnoses 1990-1999 were followed-up to 31.12.2000. Diagnoses 2000-2009 were followed-up to 31.12.2010

NICER

Results

The survival experiences of more than 6,200 persons diagnosed with malignant cancer of the liver or the intrahepatic bile ducts contributed to this study (Tab. 1). The data pool contains increasing numbers of cancer registries over time. Until 1995, the cantons ZH, SG/AR/AI, GE and BS/BL contributed to the pool, whereas canton TI joined in 1996, canton FR in 2006 and canton LU in 2010. The cantons ZH and GE alone contributed almost 50% of the total cases.

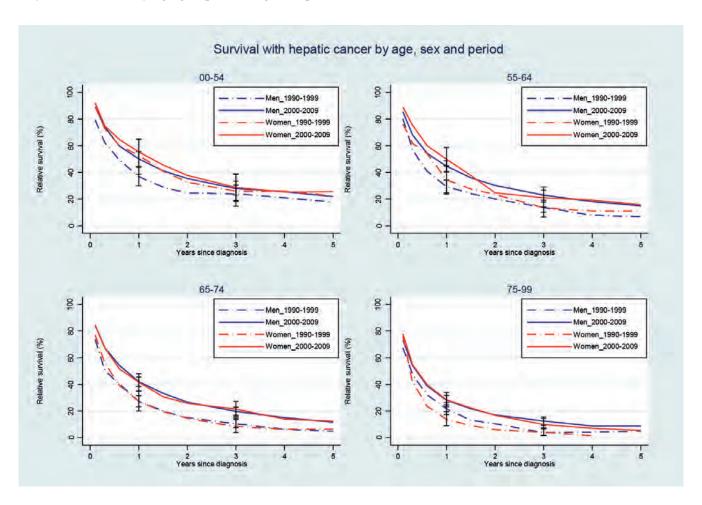
Men were about three times more often affected compared to Women. The median age at diagnosis was 68 years (interquartile range IQR 60-75) for Men and 72 years (IQR 63-79) for Women. Just five percent of patients were diagnosed below age 47. The age distribution of the patients remained stable over time. The most common primary malignancy was hepatocellular carcinoma, ranging from 50% - 90% depending on cancer registry. Validity of this estimate was limited by considerable differences in the frequency of unspecified neoplasms (ranging from 1% up to 40%, depending on cancer registry).

The survival experience of Men and Women was remarkably similar, for every age-group and diagnosis period

analysed. This is shown in Tab. 2 for survival proportions at one and three years after diagnosis, and by the survival curves in Fig. 1. Estimations for survival proportions five years after diagnosis are not shown in Tab. 2 because they could not be reliably estimated in Women due to the smaller number of cases.

Men and Women shared equally in the prolongation of survival duration over calendar time. The age-standardized relative survival (RS) proportions in Men, diagnosed between 1990 and 1999, were 27.9% and 11.8% for one and three years after diagnosis, respectively, and in Women, diagnosed in the same period, RS was 29.8% and 11.6%, respectively. A decade later (2000-2009), the RS had improved considerably to 40.2% and 19.9% in Men and 42.3% and 19.4% in Women.

Figure 1: Age- and sex-specific relative survival curves for two calendar periods of diagnosis (1990-1999 and 2000-2009). 95% confidence intervals are shown for survival proportions at one and three years after diagnosis. Hepatic cancer cases were pooled from 12 Swiss cantons (ZH, SG/AR/AI, GE, BS/BL, TI, VS, GR/GL, and FR).



	Calendar period of death or censoring								
		1990/1992	1993/1995	1996/1998	1999/2001	2002/2004	2005/2007	2008/2010	
Years since diagnosis	Age in years	RS ¹ % [95% CI]	APC ² [95% CI]						
Both :	sexes								
1	00-74	22.5 [17.8;26.6]	19.1 [15.3; 23.1]	28.1 [24.2; 32.1]	35.1 [31.0; 39.3]	39.8 [35.7; 43.7]	45.6 [41.7; 49.5]	44.2 [40.5; 47.9]	4.0 [2.0; 6.0]
	75-99	11.1 [6.9;16.6]	10.4 [6.4; 15.5]	12.5 [8.6; 17.1]	17.4 [12.8; 22.5]	18.8 [14.6; 23.4]	24.9 [20.1; 30.0]	25.8 [21.1; 30.8]	5.1 [3.5; 6.7]
5	00-74	5.0 [2.5; 8.6]	5.0 [3.1; 7.6]	7.2 [4.7; 10.4]	9.6 [7.0; 12.7]	13.2 [10.3; 16.4]	14.0 [11.3; 17.1]	15.1 [12.5; 18.0]	5.9 [3.5; 8.3]
	75-99	0.3 [0.0; 4.4]	1.0 [2.2; 4.0]	1.0 [0.2; 3.7]	4.9 [1.6; 11.6]	4.7 [2.2; 8.7]	6.2 [3.5; 10.0]	6.2 [3.6; 9.9]	9.7 [1.8; 18.2]
1	. 3	19.4 [16.0; 23.1]	18.5 [15.3; 22.1]	24.2 [21.1; 27.4]	30.4 [27.1; 33.7]	34.6 [31.4; 37.7]	39.9 [36.7; 43.0]	39.1 [36.1; 42.2]	3.9 [2.3; 5.6]
5	stand. ³	4.1 [2.3; 6.7]	4.8 [3.1; 7.1]	6.1 [4.2; 8.6]	8.2 [5.9; 11.1]	12.5 [10.1; 15.1]	11.9 [9.7; 14.4]	13.1 [10.9; 15.4]	5.6 [2.7; 8.7]

¹ RS (relative survival) analysed with period approach. CI: Confidence interval.

Temporal survival trends were analysed at higher resolution using seven consecutive time periods of three year duration, starting in 1990 and ending in 2010 (Tab. 3). Men and Women were analysed together and the age groups reduced to two. The enlarged number of observations per stratum allowed estimation of five-year survival proportions. The annual percentage changes (APC) were significantly larger than zero for short term RS (one year after diagnosis) as well as for long term survival (five years after diagnosis) and ranged from 3.9% to almost 10%. Persons above 75 years of age at diagnosis seemed to have gained equally or even slightly more than younger persons (APC 9.7% vs 5.9% for RS after five years, difference not significant). The APC in age-standardized RS proportions were 3.9% [CI 2.3-5.6%] and 5.6% [CI 2.7-8.7%] for one and five year survival, respectively. The overall shape of the trend was not linear but seemed to have been steepest during the time period 1997-2003.

Discussion

Our results confirm that the prognosis of primary liver cancer is still poor. This emphasizes the role of primary prevention. It is important to treat patients with liver diseases before they develop a cirrhosis, which places them at higher carcinogenic risk. Well-tolerated, efficacious treatments against chronic hepatitis B and chronic hepatitis C infections are now available and they have been shown to decrease the rate of hepatocellular carcinoma [21, 22]. Regarding secondary prevention, relevant diagnostic procedures such as ultrasonography, computed tomography and

Table 3: Trends in relative survival of hepatic cancer cases pooled from 13 Swiss cantons (ZH, SG/AR/AI, GE, BS/BL, TI, VS, GR/GL, FR, and LU) for successive three-year calendar periods of follow-up.

magnetic resonance imaging, have been introduced during the last 20 years to detect hepatocellular carcinoma at an earlier stage. Since the Swiss trend in mortality did not decline relative to the incidence rate, it suggests that earlier diagnosis of liver cancer might have contributed to the observed prolongation of survival, measured as time from diagnosis to death or end of follow-up. Additional efforts could be made through active surveillance of patients at risk and thus offering curative treatments to a larger number of patients as has recently been shown for the Bern HCC cohort [23].

The observed improvements in survival of patients in Switzerland could have several explanations, which are mutually non-exclusive. Novel and effective treatments of hepatocellular carcinoma have been progressively introduced during the last 20 years. Selection of treatments has been facilitated with the introduction of the 'BCLC' algorithm [24] and in particular, the recognition in the late nineties, that patients with a limited tumour burden can be transplanted with a small risk of recurrence [25]. The application of the so-called «Milan criteria» not only cured patients with hepatocellular carcinoma, but also stimulated physicians to

² Annual percentage change

³ Age standardized using ICSS weights

NICER

find tumours at an earlier stage, which lead to better screening and clearer radiological definition of the diagnosis [26]. Furthermore, the use of other therapeutic options has been improved, such as transarterial chemoembolization (TACE), either as palliative intervention or as neoadjuvant treatment, the introduction of drug-eluting beads [27], and of a systemic targeted therapy against hepatocellular carcinoma [28]. The contribution of such palliative treatments on long-term survival is limited in comparison with curative approaches such as transplantation [29] or innovative therapeutic combinations [30].

The main strength of our study is the large number of primary hepatic cancer cases that could be combined from thirteen Swiss cantons. The data spans 30 calendar years, thus allowing the analysis of changes over time. There are, however, important limitations to our study. Neither the histological type of the primary tumour nor the progression stage of the disease have been taken into account. It is likely to be hepatocellular carcinoma at a progressed stage in the majority of cases, but we cannot exclude distortion of our results by other forms of hepatic carcinoma or by changes in the case mix over time.

In conclusion, primary liver cancer should attract more attention in the medical community than it does at present. The number of patients could be reduced by vaccination against hepatitis B and by treatment of chronic viral hepatitis, alcoholic liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. In addition, increased efforts such as active surveillance of patients at risk could be made in order to diagnose hepatic cancer at an earlier stage.

References*

- For trends of cancer incidence and mortality see NICER website at http://nicer.org/
- 2. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. Semin Liver Dis, 2010. 30(1): p. 3-16.
- Rizvi S and Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Gastroenterology, 2013. 145(6): p. 1215-29.
- 4. Njei B. The Changing Pattern of Epidemiology in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Hepatology, 2013.
- 5. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2012. 56(4): p. 908-43.
- Welzel TM, et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. Hepatology, 2011. 54(2): p. 463-71.
- El-Serag HB, Hampel H, and Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. 4(3): p. 369-80.
- 8. Dufour JF and Johnson P. Liver cancer: from molecular pathogenesis to new therapies: summary of the EASL single topic conference. J Hepatol, 2010. 52(2): p. 296-304.
- Altekruse SF, McGlynn KA, and Reichman ME. Hepatocellular Carcinoma Incidence, Mortality, and Survival Trends in the United States From 1975 to 2005. J Clin Oncol, 2009. 27(9): p. 1485-91
- 10. Rosso S, et al. Multiple tumours in survival estimates. Eur J Cancer, 2009. 45(6): p. 1080-94.
- 11. Lorez M, et al. and NICER Working Group. Completeness of case ascertainment in Swiss cancer registration. 2013. (in preparation)

- 12. Ederer F, Axtell LM and Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. Natl Cancer Inst Monogr 6 p. 101-121, 1961.
- Ederer F and Heise H. Instructions to IBM 650 Programmers in Processing Survival Computations. Methodological note no 10, End Results Evaluation Section. 1959. Bethesda MD, National Cancer Institute.
- 14. Elandt-Johnson RC and Johnson NL. Survival Models and Data Analysis. New York: John Wiley&Sons 1980.
- 15. Dickman PW, Coviello E and Hills M. Estimating and modelling relative survival. The Stata Journal (in press).
- 16. StataCorp LP: Data Analysis and Stata Statistical Software. Release 12: 2011. College Station, TX (USA), StataCorp.
- 17. Brenner H and Gefeller O. An alternative approach to monitoring cancer patient survival. Cancer, 1996. 78(9): p. 2004-2010.
- Corazziari I, Quinn M and Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. Eur J Cancer, 2004. 40(15): p. 2307-2316.
- Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. New York (USA), Chapman and Hall/CRC 1984.
- 20. Joinpoint Regression Program, Version 4.0.4 May 2013; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
- van der Meer AJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. Jama, 2012. 308(24): p. 2584-93.
- Triolo M, Corte CD, and Colombo M. Impact of HBV therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma. Liver Int, 2014. 34 Suppl 1: p. 139-45.
- 23. Al Hasani F, Knoepfli M, Gemperli A, et al. Factors affecting screening for hepatocellular carcinoma. Ann Hepatol 2014, 13(2), (in press).
- Llovet JM, Bru C, and Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis, 1999. 19(3): p. 329-38.
- Mazzaferro V, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med, 1996. 334(11): p. 693-9.
- Bruix J, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol, 2001. 35(3): p. 421-30.
- 27. Lammer J, et al. Prospective randomized study of doxorubicineluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010. 33(1): p. 41-52.
- 28. Llovet JM, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 2008. 359(4): p. 378-90.
- Bolondi L, et al. Heterogeneity of Patients with Intermediate (BCLC
 B) Hepatocellular Carcinoma: Proposal for a Subclassification to Facilitate Treatment Decisions. Semin Liver Dis, 2012. 32(4): p. 348-59.
- 30. Dufour JF, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. Oncologist, 2010. 15(11): p. 1198-204.
- * For additional information on cancer in Switzerland, please see the NICER website at http://nicer.org/

§Members of the NICER Working Group for these analyses included: G. Jundt (BS/BL), B. Camey (FR), C. Bouchardy (GE), H. Frick (S. Ess) (GR/GL), J. Diebold (LU), S. Ess (SG/AR/AI), A. Bordoni (TI), I. Konzelmann (VS), S. Debler (ZH/ZG).

Correspondence:

Matthias Lorez, NICER ml@nicer.org



Ausgezeichnete Noten für die Forschungsförderung

Rolf Marti, Stéphanie Buvelot Frei und Kurt Bodenmüller, Krebsliga Schweiz

Die Stiftung Krebsforschung Schweiz und die Krebsliga Schweiz leisten hervorragende Arbeit bei der Förderung der Krebsforschung in der Schweiz. Sie unterstützen Forschungsprojekte von ausgezeichneter Qualität, aus denen viele bedeutende Publikationen hervorgehen – mit Topwerten im internationalen Vergleich. Dies sind die Ergebnisse einer unabhängigen, extern durchgeführten Evaluation.

D'excellentes notes pour la promotion de la recherche

La fondation Recherche suisse contre le cancer et la Ligue suisse contre le cancer réalisent un travail remarquable en matière de promotion de la recherche oncologique en Suisse. Elles soutiennent des projets d'excellente qualité qui génèrent un grand nombre de publications importantes et qui sont extrêmement bien notées en comparaison internationale. Tels sont les résultats d'une évaluation externe indépendante.

Pour en savoir plus: www.liguecancer.ch/pr-evaluation

Dank ihren zahlreichen Spenderinnen und Spendern haben die Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS) und die Krebsliga Schweiz (KLS) im Jahr 2013 die onkologische Forschung mit über 17 Millionen Franken unterstützt. Gefördert wurden insgesamt 63 Forschungsprojekte aus dem gesamten Spektrum der Krebsforschung, zehn Stipendiaten, sieben Schweizer Forschungsorganisationen sowie 42 wissenschaftliche Kongresse, Workshops und weitere Projekte und Organisationen. 80% der Mittel stammten von der KFS und 20% steuerte die KLS bei. Zusätzlich dazu fördern diverse kantonale und regionale Krebsligen die Krebsforschung mit über drei Millionen Franken pro Jahr.

Umfassende unabhängige Evaluation

Hauptkriterium für den Entscheid, welche Projekte finanziert werden, ist die Qualität der eingereichten Arbeiten. Ein wichtiger Fokus liegt in der Unterstützung der patientennahen Forschung. Die Mitglieder der Wissenschaftlichen Kommission (WiKo) evaluieren zusammen mit weiteren internationalen Fachpersonen sämtliche Gesuche nach klar definierten wissenschaftlichen Kriterien. Zuständig für den Entscheid, welche Gesuche finanzielle Unterstützung erhalten, sind der Stiftungsrat der KFS und der Vorstand der KLS. Der Bereich Forschungsförderung der KLS («Scientific Office») fungiert als Kompetenzzentrum und operationelle Drehscheibe der Forschungsförderung beider Organisationen.

Im Auftrag der Vorstände von KFS und KLS hat die Firma evalueSCIENCE Qualität und Effizienz der Forschungsförderung, die beteiligten Organe sowie Steuerung, Prozesse und Strukturen überprüft. Die Auswertung basiert auf dem Zeitraum 1998–2012 sowie internationalen Standards (Methode: «Informed Peer Review» gemäss «Zurich Model», eine an der Universität Zürich entwickelte Evaluationsmethode). Ausgangspunkt bildete ein umfangreicher, vom Bereich Forschungsförderung erarbeiteter Selbstbericht. Die Evaluation von evalueSCIENCE beinhaltete drei Schwerpunkte: eine bibliometrische Analyse der wissenschaftlichen Publikationen, eine Online-Umfrage bei den Forschenden und die Beurteilung durch eine unabhängige internationale Expertengruppe.

Bibliometrie: exzellenter «Output»

Wie gut die Qualität einer Forschungsarbeit ist bzw. welche Bedeutung diese innerhalb eines bestimmten Forschungsgebiets hat, wird hauptsächlich durch zwei Faktoren bestimmt: in welcher Fachzeitschrift die Arbeit publiziert wurde («impact factor») und wie oft die Arbeit in weiteren Publikationen zitiert wurde («citations»). Je renommierter die Fachzeitschrift ist und je öfter die Publikation zitiert wird, desto bedeutender ist sie. Insgesamt wurden über 400 von KFS bzw. KLS im Zeitraum 1998–2006 finanzierte Forschungsprojekte quantitativ und qualitativ ausgewertet.

Die wichtigsten Ergebnisse:

- KFS und KLS förderten Forschungsarbeiten von ausgezeichneter Qualität. Insbesondere Projekte in den Bereichen Grundlagenforschung, epidemiologische und labororientierte klinische Forschung resultierten in Publikationen von grosser bis sehr grosser wissenschaftlicher Bedeutung im jeweiligen Forschungsgebiet. Auch die Fördereffizienz, d.h. der finanzielle Aufwand pro Publikation, war für diese drei Forschungsbereiche am höchsten.
- Kleiner fiel im Vergleich der wissenschaftliche «Output» sowie die Fördereffizienz bei patientenorientierten Forschungsprojekten aus. Zurückzuführen ist dies u.a. darauf, dass klinische Studien viel aufwendiger und teurer sind und es länger dauert, bis publizierbare Resultate vorliegen.



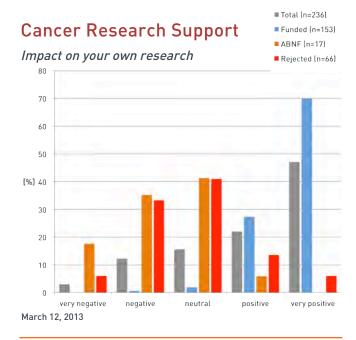
- Weniger hoch bewertet wurden psychosoziale Forschungsprojekte, wobei erwähnt werden muss, dass die unterschiedlichen Forschungsbereiche nicht direkt miteinander verglichen werden dürfen (Publikationen aus diesem Bereich haben einen tieferen «impact factor» als z. B. jene der Grundlagenforschung).
- In einer weiteren Analyse wurden bewilligte Forschungsprojekte verglichen mit einer zufällig gewählten Stichprobe von abgelehnten Gesuchen bzw. solchen, die von der WiKo als qualitativ gut beurteilt wurden, aber aufgrund der beschränkten Mittel nicht finanziert werden konnten («approved but not funded», ABNF). Die bewilligten Projekte schnitten deutlich besser ab als nicht finanzierte Arbeiten und leicht besser als ABNF-Projekte.
- Als letztes wurden die Ergebnisse der von KFS und KLS unterstützten Forschungsprojekte mit den Publikationen aus Arbeiten, die von neun vergleichbaren mittel- und nordeuropäischen Förderinstitutionen finanziert wurden, verglichen (Basis: «Web of Knowledge» database). Die höchste Anzahl an Zitierungen pro Publikation erzielten die von KFS und KLS finanzierten Arbeiten gemäss evalueSCIENCE ein exzellentes Resultat. Ebenfalls hervorragend war in diesem Vergleich die Fördereffizienz.

Umfrage: positive Rückmeldungen

457 Forschende, die in den letzten fünf Jahren bei KFS und KLS ein Gesuch zur Unterstützung eines Forschungsprojekts eingereicht haben, wurden an einer Online-Umfrage zur Qualität des Gesuchseingabe- und -evaluationsprozesses befragt. Beteiligt haben sich 242 Forschende (53%). 154 der Teilnehmenden verfügen über ein in diesem Zeitraum bewilligtes Forschungsprojekt (64%), bei 70 Teilnehmenden (29%) wurde das Gesuch abgelehnt und bei 18 der Gesuchstellenden (7%) wurde das Gesuch von der WiKo gutgeheissen, aber aufgrund limitierter Finanzen nicht bewilligt (ABNF).

Die wichtigsten Ergebnisse:

- Rund 70% der Forschenden erachteten die Bedeutung von KFS und KLS für ihre eigene Forschungstätigkeit als gross bis sehr gross und über 80% als positiv bis sehr positiv für die Krebsforschung in der Schweiz insgesamt.
- 86% der Forschenden beurteilten den Evaluationsprozess als transparent, fair und qualitativ gut.
- Rund 30% der Gesuchstellenden mit einem abgelehnten oder ABNF-Projekt empfanden den Beurteilungsprozess als weder transparent noch fair. Noch mehr als ein ablehnender Entscheid führte bei vielen betroffenen Forschenden der ABNF-Status (von der WiKo zur Finanzierung empfohlen, aufgrund fehlender Mittel aber nicht finanziert) zu Unverständnis und Frustration.



 – 98% der Forschenden schätzten die Unterstützung des Bereichs Forschungsförderung im Rahmen des Gesuchsevaluationsverfahrens.

Expertengruppe: Qualität zentral

Zentrales Element bildete eine ganztägige Besichtigung des Bereichs Forschungsförderung vor Ort («site visit») durch eine Gruppe von sechs unabhängigen, international renommierten Experten («peers», siehe Kasten), die fünf qualitative Interviews mit zentralen Akteuren von KFS, KLS, WiKo, Gesuchstellenden und Partnerorganisationen durchführten. Im Fokus ihrer Beurteilung standen folgende Kriterien: Strategie, Forschungsförderung und Qualitätssicherung sowie Steuerung, Strukturen und Ressourcen. In ihrem Bericht unterstrichen die «Peers» die wichtige Funktion von KFS und KLS als Förderinstitutionen für die Krebsforschung in der Schweiz. Besonders hervorgehoben wurde die exzellente Arbeit der Wissenschaftlichen Kommission, die sie bei der Projektbegutachtung leistet.

Basierend auf dem Expertenbericht hat evaluSCIENCE eine Reihe von Empfehlungen erarbeitet:

- Eine klare Strategie bzw. strategische Leitlinien sollten entwickelt werden.
- Die Verteilungsregel 40-40-20, mit der die Fördermittel durch festgesetzte Quoten den verschiedenen Forschungsbereichen zugeteilt werden, sollte überprüft werden. (Innerhalb der freien Projektforschung sind 40% der Mittel für die klinische Forschung, 20% für die Bereiche Psychosoziales, Pflegewissenschaften, Epidemiologie sowie 40% für die Grundlagenforschung vorgesehen.)

Mitglieder der Expertengruppe

- Prof. Stanley B. Kaye, Head of the Drug Development Unit and Head of the Section of Medicine at The Royal Marsden Hospital and The Institute of Cancer Research
- Prof. Denis Lacombe, Director Headquarters, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
- Prof. Denis Monard, ehem. Präsident der SCNAT und des FMI (Präsident der Expertengruppe)
- Prof. Jürg Schifferli, ehem. Mitglied des Nationalen Forschungsrats des SNF, Forschungsdekan der Medizinischen Fakultät, Universität Basel
- Prof. Emile Voest, Head of the Department of Medical Oncology, University Medical Center Utrecht and Chair of the Scientific Advisory Board of the Dutch Cancer Society
- Prof. Otmar D. Wiestler, Vorsitzender des Stiftungsvorstands des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und Vorstandsmitglied der Deutschen Krebshilfe
- Vorschlag: 70% der Fördermittel könnten für die qualitativ besten Arbeiten in der freien Projektforschung und 30% der Gelder für spezifische strategische Forschungsthemen eingesetzt werden (z. B. Teilnahme an internationalen klinischen Studien, Förderung vernachlässigter «Nischen»-Forschungsbereiche).
- Das Reporting von Publikationen (Forschungsarbeiten, Reviews, Buchkapitel u.a.) durch die Forschenden ist durch geeignete Anreize und ein strengeres Controlling zu optimieren. Dies verbessert auch die Sichtbarkeit der Förderinstitutionen.
- Die Kommunikation mit den Forschenden, insbesondere bei abgelehnten Gesuchen oder sogenannten ABNF-Projekten (von der WiKo zur Finanzierung empfohlene, aufgrund fehlender Mittel und dem Ranking aber nicht finanzierte Projekte), sollte optimiert werden, um negative Entscheide verständlicher zu vermitteln.

Würdigung und weiteres Vorgehen

Die WiKo, der KFS-Stiftungsrat und der KLS-Vorstand haben den Evaluationsbericht eingehend studiert und diskutiert. Die mehrheitlich sehr guten Resultate bestätigen die Organisationen in ihrem Bestreben, qualitativ ausgezeichnete Forschungsarbeiten zu unterstützen, die zu Fortschritten in der Forschung, Behandlung und Betreuung führen und die helfen, Überlebenschancen und Lebensqualität von Krebspatientinnen und -patienten zu verbessern.

Folgende Massnahmen wurden bereits umgesetzt oder eingeleitet bzw. werden von den Vorständen in naher Zukunft eingehender analysiert:

- Folgende formale Randbedingungen wurden zugunsten der Gesuchstellenden angepasst: Erhöhung des Gesuchsbetrags auf max. 375 000.- Franken, Verlängerung der Projektdauer auf max. 4 Jahre, grössere Flexibilität bei der Budgetverwendung.
- Um die Transparenz gegenüber den Gesuchstellenden zu verbessern, werden Begutachtungsprozess und Evaluationskriterien klarer kommuniziert. Zudem wird den Forschenden mit dem Entscheid auch ihr Rang inkl. statistische Angaben (Anzahl eingereichte Gesuche und finanzierte Projekte) mitgeteilt.
- Das Forschungsförderungsreglement wird vollständig überarbeitet.
- Basierend auf einer detaillierten SWOT-Analyse soll die Forschungsförderungsstrategie überdacht und je nach Ergebnis modifiziert werden.
- Die Qualität der unterstützten Projekte ist und bleibt das zentrale Kriterium. Daher sollen in Zukunft weiterhin 70 bis 80% der Mittel in die kompetitive freie Projektforschung fliessen. Alternativen zur Verteilungsregel sollen aber geprüft werden.

Weitere Informationen (inkl. Overall Report, Survey und Preliminary Report): www.krebsliga.ch/ff-evaluation

Krebsforschung in der Schweiz (Ausgabe 2013)

Eine Publikation der Stiftung Krebsforschung Schweiz, der Krebsliga Schweiz und der kantonalen Krebsligen über die geförderten Forschungsprojekte 2012.



www.krebsliga.ch/forschungsbericht

Korrespondenz:

Dr. rer. nat. Rolf Marti Leiter Forschungsförderung, Krebsliga Schweiz Geschäftsführer, Krebsforschung Schweiz rolf.marti@krebsforschung.ch



Mammografie zur Früherkennung von Brustkrebs

Die Krebsliga ist erstaunt über die Empfehlungen des Swiss Medical Board

Die Krebsliga empfiehlt kontrollierte Mammografie-Screening-Programme. Wie zahlreiche nationale und internationale Experten und Organisationen (WHO, EU) vertritt die Krebsliga die Meinung, dass die Vorteile überwiegen. Das Mammografie-Screening trägt zur Senkung der Brustkrebs-Sterblichkeit bei, ermöglicht eine hohe Untersuchungsqualität und fördert die Chancengleichheit für alle Frauen. Brustkrebs, der in einem frühen Stadium entdeckt wird, kann meistens schonender behandelt werden. Ohne neue Daten und mit umstrittener Methodik überzeugt der anfangs Februar 2014 veröffentlichte Bericht des Medical Boards nicht. Die Krebsliga sieht zum jetzigen Zeitpunkt keinen Grund von ihrer Haltung abzuweichen und bedauert, dass die Frauen einmal mehr verunsichert werden.

Das Swiss Medical Board begründet seine Haltung mit der Problematik der falsch-positiven Befunde und der Überdiagnosen. Diese bekannten Aspekte liegen in der Natur jeder medizinischen Untersuchung und müssen dem Nutzen des Mammografie-Screenings, der nachweislichen Reduktion der Brustkrebs-Sterblichkeit, gegenübergestellt werden. Zahlreiche Organisationen und Experten kommen zum Schluss, dass die erwünschten Wirkungen des Mammografie-Screenings überwiegen. Ausserdem scheint die Kosten-Nutzen-Beurteilung im Bericht auf einem stark vereinfachten Modell zu beruhen, dessen Annahmen nicht mit Hilfe aktueller Literatur untermauert wurden. Dies erschwert eine differenzierte Diskussion der vorgelegten Zahlen. Der Bericht des Swiss Medical Board überzeugt weder inhaltlich noch methodisch.

Der Bericht widerspricht auch der Nationalen Strategie gegen Krebs, die im Juni 2013 von Bund und Kantonen verabschiedet worden ist und die flächendeckende Einführung des qualitätskontrollierten Mammografie-Screenings fordert. Die Krebsliga wird den Bericht im Detail prüfen und durch unabhängige Experten begutachten lassen.

Vorteile der Screening-Programme

Die Qualitätssicherung lässt sich im Rahmen von Programmen einfacher umsetzen. Die Programme begünsti-

gen auch die Chancengleichheit, da die Mammografie von der Grundversicherung bezahlt wird und alle Frauen über 50 Jahre ungeachtet ihrer persönlichen Situation alle zwei Jahre zu einer Früherkennungsuntersuchung eingeladen werden. Studien zeigen, dass pro 1000 Frauen, die während zehn Jahren regelmässig alle zwei Jahre am Screening teilnehmen, ein Todesfall verhindert wird. Brustkrebs, der in einem frühen Stadium entdeckt wird, kann zudem meistens schonender behandelt werden.

Beim opportunistischen Screening sind die Rahmenbedingungen anders

Bei einer opportunistischen Früherkennungsuntersuchung auf Verlangen der Frau oder auf Anraten des Arztes sind die Rahmenbedingungen nicht die gleichen: Die Früherkennungsuntersuchung erfolgt fallweise, wird von der Grundversicherung nicht vergütet und untersteht keinen obligatorischen Qualitätskriterien. Zudem gibt es keine systematische Datenerhebung, welche eine Qualitätskontrolle ermöglichen würde.

Die aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisse als Basis

Die Krebsliga überprüft ihre Position regelmässig und passt sie bei Bedarf an die aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisse an. Im Interesse der Frauen setzt sich die Krebsliga für die Revision der Qualitätskriterien in der Schweiz ein und führt in Absprache mit dem Bundesamt für Gesundheit eine entsprechende interdisziplinäre Arbeitsgruppe. Die Krebsliga fordert die Kantone, in denen noch keine Programme bestehen, auf, die nötigen Schritte zu unternehmen, um den Frauen in ihrem Kanton die Möglichkeit zu bieten, sich im Rahmen eines Programms untersuchen zu lassen. Dabei ist auf die Qualitätskontrolle des Screenings und der Abklärungen entsprechend den neusten Richtlinien zu achten.

Brustkrebs ist die häufigste Krebskrankheit und die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in der Schweiz. Jedes Jahr erkranken 5500 Frauen an Brustkrebs, und vier von fünf Frauen sind zum Zeitpunkt der Diagnose über 50 Jahre alt.

Weitere Informationen (Argumentarium, Faktenblatt): www.krebsliga.ch

Korrespondenz:

Cathy Maret Abteilungsleiterin Unternehmenskommunikation, Krebsliga Schweiz cathy.maret@krebsliga.ch

Bereits sieben Brustzentren mit Qualitätslabel ausgezeichnet

Kurt Bodenmüller, Kommunikationsbeauftragter, Krebsliga Schweiz

Im Dezember 2012 wurde das Brustzentrum Thurgau sowie das Brustzentrum ZeTuP der Klinik Stephanshorn mit dem Qualitätslabel der Krebsliga Schweiz (KLS) und der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie (SGS) ausgezeichnet. Im Februar dieses Jahres folgten zwei weitere Zentren: am CHUV in Lausanne und am Luzerner Kantonsspital. Damit verfügen mittlerweile sieben Schweizer Brustzentren über das Zertifikat, das für die bestmögliche Behandlung und Betreuung von Frauen mit Brustkrebs bürgt.

Mit ihrem Qualitätslabel wollen die KLS und die SGS die Behandlungs- und Betreuungsqualität von Frauen mit Brustkrebs fördern. Qualität soll geprüft und transparent gemacht werden, um betroffenen Frauen eine Orientierungshilfe zu bieten. Das Projekt orientiert sich an den drei Grundsätzen der Nationalen Strategie gegen Krebs 2014–2017: «Der Mensch im Mittelpunkt» durch eine integrierte Betreuung, «Hohe Qualität für alle» durch Chancengerechtigkeit und «Zusammenspiel aller Bereiche» durch Koordination und Kooperation.

Erfreuliche Entwicklung

Den Auftakt machten das Brustzentrum des Universitätsspitals Basel und das Brustzentrum St. Gallen (Kantonsspital St. Gallen und Spital Grabs), die im Juni 2012 als erste zwei Zentren mit dem Qualitätslabel von der KLS und der SGS ausgezeichnet wurden. Im September 2013 folgte das interdisziplinäre Brustzentrum des Kantonsspitals Baden. Drei Monate später konnten zwei weitere Zertifikate überreicht werden: an PD Dr. med. Mathias Fehr, ärztlicher Leiter des Brustzentrums Thurgau der Kantonsspitäler Frauenfeld und Münsterlingen sowie an Dr. med. Véronique Dupont Lampert, ärztliche Leiterin des Brustzentrums ZeTuP Klinik Stephanshorn in St. Gallen. Im Februar 2014 wurden erstmals ein Zentrum in der Westschweiz und in der Zentralschweiz ausgezeichent: Prof. Dr. med. Jean-François Delaloye, der das Brustzentrum am Lausanner Universitätsspital CHUV leitet sowie Dr. med. Susanne Bucher, ärztliche Leiterin des Brustzentrums am Luzerner Kantonsspital, konnten das Zertifikat entgegennehmen.

Insgesamt erfüllen bereits sieben Brustzentren die Schweizer Richtlinien. Zudem verfügen fünf Zentren in Aarau, Bern, Zürich und im Tessin über eines von zwei ausländischen Zertifikaten – jenes der Deutschen Krebsgesellschaft beziehungsweise der europäischen Gesellschaft der

Brustkrebsspezialistinnen und -spezialisten EUSOMA. Dass zwei der von der KLS und der SGS zertifizierten Brustzentren – jene in Baden und Luzern – bereits seit Jahren in Besitz des deutschen Zertifikats sind und sich dennoch für das schweizerische Label beworben haben, unterstreicht dessen Bedeutung.



Qualitätskriterien und Ausblick

Um das Label der KLS und der SGS zu erlangen, muss ein Brustzentrum rund hundert Qualitätskriterien erfüllen. Entscheidend ist zum Beispiel, dass Behandlung und Betreuung von einem interdisziplinären Team durchgeführt werden, dem Vertreterinnen und Vertretern der unterschiedlichen Facharztdisziplinen sowie der Psychologie und Pflege angehören. Zentral ist auch die Erfahrung des Teams: Mindestens 125 Brustkrebspatientinnen muss ein Brustzentrum jährlich betreuen und die einzelnen Fachvertreter müssen die geforderten Fallzahlen in ihrer jeweiligen Disziplin aufweisen. Weitere Kriterien betreffen das Arbeiten gemäss den aktuellen, von den Fachgesellschaften auf europäischer Ebene empfohlenen Leitlinien für Diagnostik und Therapie, die apparative Ausstattung, die Teilnahme an klinischen Studien sowie Information und Nachsorge der Patientinnen. Zurzeit überarbeitet eine Arbeitsgruppe der SGS diejenigen Qualitätskriterien, die sich in der Anwendung als schwierig beurteilbar erwiesen haben. Die aktualisierten Kriterien werden im Verlauf dieses Jahres veröffentlicht.

Bisher haben insgesamt 14 Brustzentren ein Dossier eingereicht und in neun Zentren wurde ein Audit durchgeführt. Während sich weitere Brustzentren schon für ein Audit angemeldet haben, bereiten sich andere intensiv darauf vor, das Zertifikat zu erlangen. Das Ziel der KLS und der SGS ist es, möglichst vielen Frauen mit Brustkrebs die Behandlung in einem zertifizierten Zentrum und damit Zugang zu einer optimalen Versorgungsqualität zu ermöglichen.

Newsletter und weitere Informationen: www.krebsliga.ch/q-label

Korrespondenz:

Dr. med. Mark Witschi Leiter Geschäftsstelle Q-Label, Krebsliga Schweiz q-label@krebsliga.ch

Neuer Kurzratgeber: zwischen Arbeitsplatz und Pflegeaufgabe

Cordula Sanwald, Kommunikationsbeauftragte, Krebsliga Schweiz



Wenn im Familienkreis jemand an Krebs erkrankt, sind es oft die Angehörigen, die während des gesamten Krankheitsverlaufs Hilfe und Unterstützung leisten. Sind die Angehörigen berufstätig, ist diese Aufgabe besonders anspruchsvoll. Ein neuer Ratgeber der Krebsliga bietet auf acht Seiten kompakte Hilfestellungen.

Dem Thema «Work & Care», der Vereinbarkeit von Pflege und Beruf also, widmet sich die Krebsliga schon seit längerer Zeit. Basierend auf verschiedenen Forschungsund Entwicklungsprojekten, die in der Schweiz seit dem Jahr 2007 durchgeführt wurden, hat sie einen Kurzratgeber erarbeitet, der Ende 2013 als kompaktes, achtseitiges Faltblatt erschienen ist. Er gibt berufstätigen Angehörigen von Krebsbetroffenen konkrete Hilfestellungen, damit die Vereinbarkeit von Pflege und Beruf gelingen kann.

In der Schweiz gibt es rund 160 000 Personen, die berufstätig sind und kranke oder behinderte Angehörige betreuen. Umfragen in Unternehmen zeigen, dass gut zehn Prozent der Mitarbeitenden aktuell vor der Herausforderung stehen, Berufstätigkeit, Familienarbeit und Pflege gleichzeitig zu meistern. Doch verbindliche Regelungen zur Vereinbarkeit von Berufstätigkeit und Angehörigenpflege gibt es nicht. Meist werden deshalb betriebsintern individuelle Lösungen gesucht. Freistellung oder Sonderurlaub beispielsweise, Gleitzeit-oder Teilzeitmodelle, Frühpensionierung oder Arbeitszeitkonten, um einige Beispiele zu nennen.

Solche individuellen Lösungen zu vereinbaren ist aufwändig und erfordert Vorbereitung und Zeit. Zeit, die viele berufstätige, pflegende Angehörige nicht haben. Doch – auch dies zeigen Forschungsergebnisse – das Engagement in der Pflege von Menschen, die einem nahe stehen, kann ein wertvoller, bereichernder Teil des Lebens sein. Dies gilt vor allem dann, wenn Betroffene und Angehörige ebenso wie Arbeitgeber und Arbeitnehmer gemeinsam Strategien entwickeln, um die Pflegeaufgabe besser mit dem beruflichen Engagement abzustimmen.

Der Ratgeber der Krebsliga soll im Rahmen dieses Prozesses Anregungen und Hilfestellung bieten, damit Vereinbarungen rasch gelingen. So finden sich darin Tipps, worauf man bei der Organisation der Pflege achten muss, was man konkret am Arbeitsplatz machen kann, wie man dies tut und nicht zuletzt, welche Vergütungsmöglichkeiten pflegende Angehörigen in Anspruch nehmen können. Zudem enthält er wichtige Adressen von Beratungsund Unterstützungsstellen.

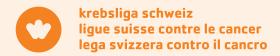
Bestellungen: Tel. 0844 85 00 00, shop@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch/broschueren

Neuland entdecken - Seminare zur Rehabilitation 2014

Krebsbetroffene, aber auch Angehörige und ganz besonders jene, die nahestehende Menschen pflegen, benötigen von Zeit zu Zeit eine Auszeit. Um zur Ruhe zu kommen oder um die eigenen Kräfte wieder zu entdecken. Um Zuversicht zu finden oder sich neuen Impulsen zu öffnen. Jedes Jahr bietet die Krebsliga Schweiz zusammen mit den kantonalen Krebsligen mit der Broschüre «Neuland entdecken» zahlreiche Seminare zur Rehabilitation an. Nun ist die neue Broschüre 2014 erschienen. Insgesamt 14 Seminare unterschiedlicher Konzeption werden angeboten: Acht Seminare für von Krebs betroffene Menschen, darunter eines in Montana und eines auf den Brissago-Inseln; drei Angebote richten sich an Angehörige von Krebsbetroffenen sowie ihre Lieben, weitere drei an Kinder von krebsbetroffenen Eltern, eines davon in Evolène.

www.krebsliga.ch/rehabilitation





Robert Wenner Award 2014 of the Swiss Cancer League Award sum: 100 000 francs

Deadline: 15 June 2014

The Robert Wenner Award recognizes excellence in cancer research with a prize sum of 100 000 francs deriving from the legacy of the late gynecologist from Basel, Robert Wenner. Cancer related research work from any area (basic, clinical, epidemiological, psychosocial research, etc.) can be submitted. Candidates for the award will be considered by the Scientific Committee.

Eligibility

Applicants under the age of 45 are eligible to apply. Research work carried out by Swiss citizens abroad or by non-Swiss applicants, who have carried out a majority of their work in Switzerland, will also be considered. The applicant must have made a contribution to cancer research, care or control.

Application

The complete application must be submitted online on or before **15 June 2014**. The **Grant Application Portal (GAP)** provides guidance through the application procedure, see **gap.swisscancer.ch**.

Required Documents

- A recommendation letter from the head of the candidate's research institution stating the motivation for nomination
- Curriculum vitae and other information regarding the applicant's career
- Description of the contribution and its importance for cancer research, care or control
- Published work and/or manuscripts (maximum of 10)

A printed and signed copy of the online generated application form including all of the attached documents must be sent to the address below:

Scientific Office, Swiss Cancer League, Effingerstrasse 40, PO Box 8219, 3001 Berne

For questions

Phone +41 31 389 92 84, fax +41 31 389 91 62, scientific-office@swisscancer.ch

SWISS BRIDGE AWARD 2014



supporting high-quality cancer research projects in Europe

Swiss Bridge is a private foundation associated with the Swiss Cancer League, the Swiss Cancer Research foundation and the Union for International Cancer Control (UICC), and supports high-quality cancer research in Europe. This year, eligible for funding are projects focusing on **Immunotherapy in Oncology**».

Investigators from academic and cancer research institutions in Europe are invited to submit a **note of intent** for a new cancer research project **on or before 30 April 2014**. The proposals will be screened by an international scientific jury. The principal investigators of a shortlist of between 6 and 8 projects will then be invited to submit (by email) a detailed research application by **mid-July 2014**. Upon peer review and recommendation from the scientific jury, up to 3 projects will receive funding amounting to a total support of **500 000 Swiss francs**.

The winners will be invited to a ceremony to be held 30 October 2014.

The note of intent should be no longer than 6 pages (3 000 words) and should include:

- the title of the project
- the name, address and affiliation of the principal investigator
- the domain of research (basic, clinical, translational, other please specify)
- the principal investigator's short curriculum vitae
- a support letter from their employer
- the name(s), address(es) and affiliation(s) of the co-applicant(s)
- the project period (max. 3 years)
- the amount of financial support requested
- a summary of the project (1–2 pages)
- a list of up to 12 publications by the principal investigator and
- a statement regarding the relevance and potential contribution of the project to cancer control (1–2 pages)

The note of intent must be transmitted by email on or before 30 April 2014 to:

swissbridge@swisscancer.ch
Office of the Scientific Board of the Swiss Bridge Foundation
c/o Swiss Cancer League, P.O. Box 8219, CH-3001 Berne, Switzerland

Label de qualité déjà attribué à sept centres du sein

Kurt Bodenmüller, chargé de communication, Ligue suisse contre le cancer

En décembre 2012, le centre du sein Thurgovie et le centre du sein ZeTuP Klinik Stephanshorn ont été distingués par le label de qualité de la Ligue suisse contre le cancer (LSC) et de la Société suisse de sénologie (SSS). Deux autres centres ont suivi en février de cette année: au CHUV de Lausanne et à l'Hôpital cantonal de Lucerne. Ce sont donc sept centres du sein en Suisse qui disposent entre-temps du certificat attestant un traitement et une prise en charge optimaux des femmes atteintes d'un cancer du sein.

Par ce label de qualité, la LSC et la SSS entendent promouvoir la qualité du traitement et de la prise en charge des femmes atteintes d'un cancer du sein. Il s'agit de contrôler la qualité et d'en garantir la transparence pour fournir aux femmes concernées une base de comparaison. Le projet est axé sur les trois principes de la Stratégie nationale contre le cancer 2014–2017: «L'être humain placé au centre» grâce à une prise en charge intégrée, «Qualité élevée pour tous» grâce à l'égalité des chances et «Complémentarité de tous les secteurs» par le biais de la coordination et de la coopération.

Evolution réjouissante

Les deux premiers centres à recevoir le label ont été le centre du sein de l'Hôpital universitaire de Bâle et le centre du sein de Saint-Gall (Hôpital cantonal de Saint-Gall et Hôpital de Grabs) auxquels le label de qualité de la LSC et de la SSS a été décerné dès juin 2012. En septembre 2013, le centre du sein interdisciplinaire de l'Hôpital cantonal de Baden les rejoignait. Trois mois plus tard, deux autres certificats étaient remis: l'un à Mathias Fehr, PD Dr med., directeur médical du centre du sein Thurgovie des Hôpitaux cantonaux de Frauenfeld et Münsterlingen, l'autre à Véronique Dupont Lampert, Dr med., directrice médicale du centre du sein ZeTuP Klinik Stephanshorn à Saint-Gall. En février 2014, le premier centre de Suisse romande et le premier de Suisse centrale ont été distingués : Jean-François Delaloye, Prof. Dr med., qui dirige le centre du sein de l'Hôpital universitaire de Lausanne CHUV et Susanne Bucher, Dr med., directrice médicale du centre du sein de l'Hôpital cantonal de Lucerne, se sont vu remettre le certificat.

Au total, sept centres du sein remplissent déjà les critères suisses. En outre, cinq centres (à Aarau, Berne, Zurich et au Tessin) disposent d'un des deux certificats étrangers, celui de la Société allemande du cancer (DKG) ou celui de

la Société européenne des spécialistes du cancer du sein (EUSO-MA). Le fait que deux des centres du sein certifiés par la LSC et la SSS (celui de Baden et celui de Lucerne) possèdent déjà le certificat allemand depuis des années mais aient cependant posé leur candidature pour le label suisse souligne la valeur de celui-ci.



Critères de qualité et perspective

Pour obtenir le label de la LSC et de la SSS, un centre du sein doit satisfaire à une centaine de critères de qualité. Des éléments décisifs sont par exemple le traitement et la prise en charge par une équipe interdisciplinaire comportant des médecins spécialistes de différentes disciplines ainsi que des psychologues et personnels soignants. L'expérience de l'équipe est également capitale: un centre du sein doit prendre en charge chaque année au moins 125 patientes atteintes de cancer du sein et les spécialistes des différentes disciplines doivent justifier du nombre de cas requis dans leur discipline. D'autres critères portent sur la conformité du travail avec les directives de diagnostic et de traitement actuelles recommandées par les sociétés médicales à l'échelon européen, l'équipement en appareils, la participation à des essais cliniques ainsi que l'information et le suivi des patientes. Actuellement, un groupe de travail de la SSS remanie les critères de qualité qui se sont avérés difficiles à évaluer dans la pratique. Les critères mis à jour seront publiés dans le courant de cette année.

Jusqu'à présent, quatorze centres du sein ont déposé un dossier et un audit a été réalisé dans neuf centres. Tandis que certains centres du sein se sont déjà inscrits pour un audit, d'autres se préparent intensivement en vue du certificat. Le but de la LSC et de la SSS est de permettre à autant de femmes atteintes de cancer du sein que possible de se faire soigner dans un centre certifié et donc d'accéder à une qualité optimale de prise en charge.

Newsletter et autres informations: www.liguecancer.ch/label_qualite

Korrespondenz:

Mark Witschi, Dr med. Responsable du bureau du label de qualité Ligue suisse contre le cancer label_qualite@liguecancer.ch

Un nouveau guide pour mieux concilier travail et tâches d'assistance

Cordula Sanwald, chargée de communication, Ligue suisse contre le cancer



Ouand un membre de la famille a un cancer, ce sont souvent les proches qui lui apportent l'aide et le soutien nécessaires tout au long de la maladie, ce qui s'apparente à un véritable exercice d'équilibre lorsqu'ils travaillent en parallèle. Un guide succinct de la Ligue contre le cancer leur propose des outils pour les épauler.

Il y a un certain temps déjà que la Ligue contre le cancer s'intéresse au thème «Work & Care», c'est-à-dire à la façon de concilier activité professionnelle et tâches d'assistance. En se fondant sur divers projets de recherche et développement menés en Suisse depuis 2007, elle a publié fin 2013 une brochure de huit pages sous le titre «Soigner un proche et travailler: une mission possible». A travers ce guide succinct, elle souhaite donner aux personnes qui s'occupent de proches atteints d'un cancer tout en exerçant une activité professionnelle des outils concrets.

En Suisse, près de 160 000 personnes travaillent en s'occupant en parallèle d'un proche malade ou handicapé. Des enquêtes réalisées dans les entreprises montrent qu'aujourd'hui, plus de 10% des collaborateurs mènent de front activité professionnelle, tâches familiales et soins à des proches. Faute de réglementation contraignante dans ce domaine, des solutions individuelles sont généralement cherchées au sein de l'entreprise, telles que dispense de travail, congé spécial, horaires flexibles, temps partiel, retraite anticipée ou système de capitalisation du temps de travail, pour ne citer que quelques exemples.

La mise en place de solutions individuelles nécessite une bonne préparation et demande du temps. Or, le temps est précisément ce qui manque à bien des personnes qui soignent un proche tout en travaillant. Pourtant, comme le montrent les résultats de la recherche, s'occuper d'un proche peut être extrêmement enrichissant, notamment lorsque patients et entourage et employeurs et employés s'entendent sur des stratégies pour mieux concilier les tâches d'assistance et l'activité professionnelle.

La brochure de la Ligue contre le cancer propose des idées et des outils concrets pour trouver rapidement des arrangements dans ce domaine. Elle livre des conseils sur les points auxquels il faut être attentif en organisant les soins, sur ce que l'on peut entreprendre concrètement au travail et comment, sans oublier les dédommagements auxquels les proches aidants peuvent prétendre. Le guide répertorie également les adresses importantes en matière de conseil et de soutien.

Commandes: tél. 0844 85 00 00 boutique@liguecancer.ch, www.liguecancer.ch/brochures

Découvrir de nouveaux horizons: stages de réadaptation 2014

Les personnes atteintes d'un cancer, mais aussi leurs proches, tout particulièrement s'ils leur prodiguent des soins, ont de temps à autre besoin de souffler, de faire une pause pour se détendre, se ressourcer ou découvrir leurs propres forces, pour reprendre confiance ou se donner de nouvelles impulsions. Chaque année, la Ligue suisse contre le cancer propose, en collaboration avec les ligues cantonales, de nombreux stages de réadaptation dans sa brochure «Découvrir de nouveaux horizons». L'édition 2014 vient de sortir. Elle présente quatorze stage différents : huit pour les personnes atteintes d'un cancer, dont un à Montana et un sur les îles de Brissago, trois pour les proches et trois pour les enfants et les familles, dont un à Evolène.

www.liguecancer.org/readaptation



62

Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

«INTERPROFESSIONELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE»

Lehrgang 2014-2016

Der nächste Zyklus des zweijährigen CAS-Lehrgangs startet im August 2014. Anmeldeschluss ist der 30. April 2014. Die Weiterbildung wird von der SAPPM, der SGMO, der SGAM, der FSP und der SRO anerkannt.

In folgenden Einzel-Workshops hat es freie Plätze:

24.04.2014 Universität Bern, Bern

Ganzer Tag: Achtsamkeit in der Psychoonkologie

15.05.2014 Universität Bern, Bern

Ganzer Tag: Berücksichtigung soziokultureller Faktoren und religiöser Aspekte im Umgang mit

Krankheit und Tod

05.06.2014 Haus der Krebsliga, Bern

Nachmittag: Fragestunde «Arbeitsrecht/Sozialversicherung bei Arbeitsunfähigkeit und Invalidität»

Information und Anmeldung für Lehrgang und Einzel-Workshops: Claudia Neri, Krebsliga Schweiz, Kursadministration, Tel. 031 389 93 27, psychoonkologie@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch/wb_psychoonkologie

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Seminar für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken

Teilnehmende sind onkologisch erfahrene Fachkräfte, die ihre Kommunikationstechniken verbessern möchten.

Nr. 145 12.–13.06.2014 Hotel Olten, Olten

Nr. 146 30.–31.10.2014 Sorell Hotel Aarauerhof, Aarau

Das Seminar wird von der SGMO für den FMH-Titel Onkologie gemäss Weiterbildungsstatut akzeptiert. Diverse medizinische Fachgesellschaften vergeben Fortbildungspunkte/Credits.

Information und Anmeldung: Claudia Neri, Krebsliga Schweiz, Kursadministration, Tel. 031 389 93 27 kurse-cst@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch/cst_d

«MIEUX COMMUNIQUER»

Séminaire pour médecins et personnel infirmier en oncologie

Ce cours est destiné à des personnes expérimentées travaillant en oncologie, et souhaitant perfectionner leurs connaissances en techniques de communication.

No 229 06.–07.11.2014 Hôtel Préalpina, Chexbres

Ce séminaire est reconnu par la SSOM pour le titre FMH en oncologie, en accord avec les statuts régissant la formation continue. Différentes sociétés médicales reconnaissent ce séminaire et lui octroient des crédits de formation continue.

Information et inscription: Claudia Neri, Ligue suisse contre le cancer, secrétariat des cours tél. 031 389 93 27, cours-cst@liguecancer.ch, www.liguecancer.ch/cst_f

OPS

Nationale Konferenz für Forschung in Palliative Care

Marika Bana, Leiterin MAS in Onkologischer Pflege, ZHAW

Am 26. November 2013 fand am Inselspital Bern ein Kongress zum Thema Palliative Care-Forschung statt. Unter dem Titel «Knowing More, Understandig Better» wurden unterschiedliche Forschungsprojekte zu verschiedenen Aspekten von Palliative Care vorgestellt. Die Referate waren vier Themen zugeordnet: internationale und nationale Perspektive, Versorgungsforschung, kulturelle und spirituelle Aspekte sowie Demenz und Vorbereitung des Lebensendes.

Internationale und Nationale Perspektive

Prof. Stephen Connor (National Palliative Care Research Institute, Washington DC) zeigte auf, wie in den USA die Forschung zu Palliative Care koordiniert wird, um gemeinsam wichtige Themen anzupacken. Dazu wurde in den USA ein Forschungs-Netzwerk gebildet (Practice Based Research Network, PBRN). In den Industrieländern ist «nur» etwa ein Drittel der Menschen, die Palliative Care benötigen, an Krebs erkrankt. Diese auf den ersten Blick überraschende Tatsache unterstreicht die Forderung, dass sich Palliative Care nicht hauptsächlich auf onkologische Erkrankungen ausrichten darf. Auch in Belgien hat sich eine Forschungsgruppe gebildet, die sich explizit der Palliative Care widmet. Prof. Joachim Cohen (Vrije Universiteit Brussel, Brüssel) zeigte die Entwicklung dieser Forschungsgruppe auf; er betonte, es sei wichtig, sich auf einen Fokus zu konzentrieren und eine Kontinuität in der Forschungsgruppe zu haben. So können dieselben Personen am Thema dranbleiben, sich europaweit vernetzen und Kollaborationen eingehen. Dr. Salome von Greyerz (Bundesamt für Gesundheit, Bern) erläuterte die Lage der Palliative Care-Forschung in der Schweiz. Ein Aspekt, der immer wichtiger wird, ist die Bevölkerung mit Migrationshintergrund. Noch ist nicht genau bekannt, welche Bedürfnisse diese Menschen in Bezug auf Palliative Care haben.

Versorgungsforschung

Genau dieses Thema griff Dr. Corina Salis Gross (Institut für Sozialanthropologie, Universität Bern) auf. Sie untersucht unter Miteinbezug von betroffenen Migrantinnen und Migranten deren Situation. Nur etwa jede dritte Person ausländischer Herkunft kehrt aus der Schweiz ins Heimatland zurück. Allgemein ist die Migrationsbevölkerung der Schweiz von grosser Diversität geprägt: Aktuell ist eine Zunahme von Chinesinnen und Chinesen in der Schweiz zu beobachten, eine grosse Gruppe bilden Menschen aus dem Raum Ex-Jugoslawien. Erste Resultate einer Erhebung zeigen, dass Angehörige mit Migrationshintergrund grosses Vertrauen in die Schweizer Spitäler haben, die Versorgung dort als kurativ betrachten und zur Palliative Care erst marginal Wissen besteht.

Prof. Brigitte Liebig (Hochschule für Angewandte Psychologie, FHNW, Olten) stellte ein Projekt vor, bei welchem die Entscheidungsfindung von Hausärzten in den drei Kantonen Luzern, Waadt und Tessin untersucht wird. Palliative Care ist im Kanton Waadt weit entwickelt, während sie im Kanton Luzern noch am Anfang steht. Im Tessin fällt auf, dass die ambulante Versorgung gut ausgebaut ist. Laut ersten Erkenntnissen sollte die Situation von Hausärzten in der Schweiz gestärkt werden, und es sollen Guidelines zur Palliative Care erarbeitet werden.

Prof. Jean-Paul Janssens (Service de Pneumologie, HUG, Genève) befasst sich mit der Situation von Menschen mit chronischen Lungenerkrankungen. Diese Patienten haben eine ähnlich verringerte Lebenserwartung wie Menschen mit Krebserkrankungen, aber dennoch deutlich weniger Zugang zur Palliative Care. Das ist besorgniserregend, weil die Symptombelastung bei Patienten mit Lungenkrankheiten oft höher ist als bei Krebspatienten. Beispielsweise leiden COPD-Patienten häufiger an Depressionen und Angst als Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Patienten mit COPD erhalten zu Hause weniger Pflege oder Palliative Care als Menschen mit Lungenkrebs, obwohl der Bedarf bei beiden Patientengruppen gleich gross ist.

Die Situation von Kindern am Lebensende ist von anderen Krankheiten bestimmt. Bei ihnen sind neurologische Erkrankungen häufig. Dr. Eva Bergsträsser (Leitende Ärztin Onkologie und Pädiatrische Palliative Care, Universitäts-Kinderspital, Zürich) zeigte auf, welche Aspekte wichtig sind, wenn Kinder sterben. Kinder und ihre Familien brauchen Informationen, Unterstützung in der Entscheidungsfindung, psychosoziale Beratung, Kontinuität in der Betreuung, Schmerz- und Symptombehandlung und nach dem Tod des Kindes Trauerbegleitung. Denn wenn ein Kind stirbt, bricht ein Betreuungsnetz weg, das über

eine längere Zeit da war. Bei der Palliative Care steht die Familie im Vordergrund, aber auch das primär betreuende Team wird unterstützt, denn meistens – so auch im Kinderspital Zürich – gibt es keine spezielle Palliativ-Station. Die Forschungsgruppe will einschätzen, ab wann Palliative Care nötig wird. Dazu sind erste Resultate vorhanden, die ausgewertet werden.

Kulturelle und spirituelle Aspekte

Dr. Monika Renz (Kantonsspital St. Gallen) zeigte auf, dass es Lebensphasen gibt, in denen das Hören im Vordergrund steht, und dass Sterbende als akustisch sensibel zu betrachten sind. Mit ihrer Forschungsarbeit hat sie herausgefunden, dass sterbende Menschen einen Prozess durchleben, der ihre Wahrnehmung verändert, und dass sie das Sterben als einen Übergang erleben.

Dr. Claudia Gamondi (IOSI, Ospedale S. Giovanni, Bellinzona) untersuchte, wie Familien mit einem assistierten Suizid umgehen. Sie verglich dazu die Situation in den Kantonen Waadt und Tessin. Im Tessin wird ein assistierter Suizid verborgen gehalten und es wird nicht darüber gesprochen. Das führt für die Angehörigen zu einem moralischen Dilemma und erfordert von ihnen, mit einem Geheimnis umzugehen. Anders in der Romandie: Dort wird ein assistierter Suizid als «guter Tod» wahrgenommen, und es kann offen über dieses Ereignis gesprochen werden.

Depressionen und Hoffnungslosigkeit sind die zwei wichtigsten Faktoren, welche den Sterbewunsch verstärken. Mathieu Bernard (Responsable de recherche, Service de soins palliatifs, CHUV, Lausanne) erläuterte in seinem Referat, mit welchen Instrumenten man «Lebenssinn» messen kann. Dieser Begriff wurde beispielsweise durch Viktor Frankl geprägt, der die Logotherapie entwickelt hat. Frankl beschreibt, dass Menschen sogar unter extrem widrigen Umständen dem Leben einen Sinn abgewinnen können (Frankl, 2009). Der Lebenssinn kann mit psychotherapeutischen Interventionen gestärkt werden. Ein gewähltes Erfassungs-Instrument muss auch den persönlichen Fokus des Patienten berücksichtigen. Mathieu Bernard empfahl die «Schedule for Meaning in Life Evaluation», weil sie qualitativ die wichtigen Punkte erfasst und anschliessend eine quantitative Einschätzung ermöglicht, wie zufrieden oder unzufrieden der Patient mit einem spezifischen Aspekt ist. Für den Lebenssinn sind Familie und soziale Beziehungen am wichtigsten.

Demenz und Vorbereitung des Lebensendes

In der vierten und letzten Session wurden fünf Referate gehalten. Prof. Stefanie Becker (Leiterin Institut Alter, Berner Fachhochschule Wirtschaft, Gesundheit und Soziale Arbeit, Bern) wies darauf hin, dass Pflegefachpersonen und Ärzte bei dementen Patienten lernen müssen, nonverbale Äusserungen wahrzunehmen und zu deuten. Ein strukturiertes Instrument zur Erfassung von nonverbalen Äusserungen ist dabei hilfreich. Patientenverfügungen sind ein weiteres häufig genutztes Instrument, das von Gesundheitsfachpersonen als vorteilhaft eingeschätzt wird. Dr. Monica Escher (Equipe mobile douleur et soins palliatifs, HUG, Genève) erwähnte in ihrem Vortrag, dass Fachpersonen des Gesundheitswesens es als sehr schwierig beschreiben, Patienten beim Prozess, eine solche Patientenverfügung zu erstellen, zu begleiten. Darüber, wie Menschen mit Demenzerkrankungen ihr Lebensende erleben, ist noch wenig bekannt. Dr. Florian Riese (Psychiatrische Universitätsklinik Zürich) arbeitet an diesem Thema. Seine Forschungsgruppe übersetzt einige Instrumente zur Erfassung dieser Aspekte auf Deutsch, damit auch im deutschen Sprachraum entsprechend geforscht werden kann.

Schlussfolgerungen

Der Kongress war enorm spannend, vielfältig und gut besucht – der Saal war fast bis auf den letzten Platz besetzt. Dieser Bericht lässt nur einen knappen Einblick in die Vielfalt der Themen zu. Leider können die Referate auch nicht veröffentlicht werden, da viele Forschungsprojekte in Arbeit und Publikationen deshalb noch nicht möglich sind. Ergänzt wurden die Referate mit einer grossen Poster-Ausstellung. Die Teilnehmenden aus verschiedenen Berufsgruppen bildeten das interdisziplinäre Setting der Palliative Care ab. Voraussichtlich wird der Forschungstag in zwei Jahren wieder stattfinden, so dass sich der Palliative Care Kongress in Biel und der Kongresstag mit Fokus «Forschung» jährlich abwechseln.

Literatur

Frankl, E.F. (2009). ...trotzdem Ja zum Leben sagen, Ein Psychologe erlebt das Konzentrationslager. München: Kösel Verlag.

Korrespondenz:

Marika Bana Leiterin MAS in Onkologischer Pflege, ZHAW marika.bana@zhaw.ch



Wo leistet die Psychoonkologie einen Beitrag in der genetischen Diagnostik bei familiären Krebserkrankungen?

Denise C. Hürlimann, Fachpsychologin für Pychotherapie FSP, Hünenberg

Im nachfolgenden Artikel sollen die psychologischen Aspekte von Patientinnen und Patienten, welche mit genetischen Abklärungen konfrontiert sind erläutert werden mit dem Ziel, diese Patienten bestmöglich unterstützen und begleiten zu können. Der Text will mögliche Entscheidungsprobleme, welche die genetische Diagnostik mit sich bringen kann, beschreiben und gleichzeitig aufzeigen, wo die Psychoonkologie einen Beitrag leistet.

In der Psychoonkologie ist man zunehmend mit den Auswirkungen der genetischen Diagnostik konfrontiert. Patienten stehen beispielsweise vor der Entscheidung, einen Test zur Abklärung einer genetischen Erkrankung zu machen. Oder Angehörige gelangen an Psychoonkologen mit der Bitte um Unterstützung bei der Betroffenheit von familiären Erkrankungen. Der klinisch häufigste Fall ist dabei die familiäre Brustkrebserkrankung.

Die psychologische Befindlichkeit einer betroffenen Frau oder eines betroffenen Mannes hängt nicht nur von den individuell gemachten Erfahrungen, der Lebenssituation und der Persönlichkeit ab, sondern ebenso von den medizinischen Rahmenbedingungen, welche für den Entscheidkontext relevant sind, sowie dem kulturellen Umfeld (beispielsweise bestehen in verschiedenen Ländern Unterschiede in der Akzeptanz von Gentests).

Die Frage nach der Entscheidfindung in der komplexen Situation der genetischen Abklärung bei familiären Krebsformen ist eine Frage nach dem individuellen und damit sehr subjektiven Risikomanagement. Neben dem Abschätzen der Risikosituation muss eine betroffene Person ihren Weg in diesem von Unsicherheit, Lebensbedrohung und Wahrscheinlichkeiten geprägten Kontext finden. Die Abbildung zeigt einen Überblick über die psychologischen Aspekte welche im nachfolgenden Text erläutert werden. Psychotherapeutische Unterstützung kann hier eine Entlastung bieten und je nach Situation der Betroffenen notwendig sein.

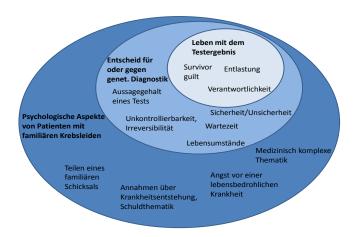


Abbildung: Psychologische Aspekte im Überblick

1. Die psychologische Situation von Betroffenen

Wird bei einer Patientin die Diagnose einer familiären Krebsform, z.B. Brustkrebs oder Darmkrebs, gestellt und sind die Anzeichen für eine familiäre Form vorhanden, wird sie vermutlich von ihrem behandelnden Arzt auf eine mögliche genetische Abklärung angesprochen. Oft haben sich Patienten auch bereits mit dem Thema der familiären Häufung auseinandergesetzt. In beiden Fällen ist sicherlich bedeutsam, welche Vorgeschichte an familiärer psychologischer Belastung bezüglich Krebs ein Patient mit sich bringt. Die Situation einer Frau, welche mit 35 Jahren anhand der Art ihres Brustkrebses und ihres Alters mit der Möglichkeit eines familiären Brustkrebs konfrontiert wird, ist eine andere, als jene einer Frau, die im gleichen Alter an Brustkrebs erkrankt, aber bereits in ihrer Jugend ihre Mutter an dieser Krankheit verloren hat, diese zuvor bis zum Tod intensiv gepflegt hat und zudem die Brustkrebserkrankung einiger Verwandter miterlebt hat.

Es ist diese Art der persönlichen Betroffenheit oder der gemachten Erfahrungen, welche die Arbeit in der Psychoonkologie spannend macht. Eine wichtige Besonderheit bei familiären Krebserkrankungen stellt die Tatsache dar, dass man als Betroffene gewissermassen das Schicksal einer ganzen (Gross-) Familie mit sich trägt. Das kann grundsätzlich positiv beeinflussend sein, indem es eine gewisse Entlastung bringt, nicht alleine dazustehen. Andererseits kann es negativ beeinflussend sein, wenn man davon ausgeht, das als schrecklich erlebte Schicksal von andern Familienmitgliedern nun auch selber erleben zu müssen. Untersuchungen zeigen, dass das familiäre Schicksal das wahrgenommene Risiko zu erkranken beeinflussen kann.

In der Psychoonkoonkologie ist es sehr wichtig, mit den Patienten den Erfahrungshintergrund und die Familiengeschichte zu klären und gegebenenfalls aufzuarbeiten.

SGPO

2. Entscheid für oder gegen einen Gentest

Mit welchen konkreten Fragestellungen sieht sich eine Patientin konfrontiert, wenn sie entscheiden muss, ob sie einen Gentest machen lassen soll?

Wer sich mit einem medizinischen Testverfahren beschäftigt, muss sich klar machen, was der Aussagegehalt eines Tests ist. In einer genetischen Beratung kann das Risiko für einen Patienten anhand der Familienanamnese und mittels Computerprogrammen individuell berechnet werden und dient damit als Entscheidgrundlage, ob man testen soll oder nicht. Ein Gentest zum Nachweis einer hereditären Krebsform liefert als Resultat den Befund, ob eine Mutation nachgewiesen worden ist oder nicht, und nicht, ob eine Krankheit ausbrechen wird oder nicht. Das Vorliegen einer Mutation kann beispielsweise bedeuten, dass eine Frau ein Lebenszeitrisiko von 45 Prozent hat, Brustkrebs zu entwickeln. Sie ist mit einer Wahrscheinlichkeitszahl konfrontiert und muss für sich auf der Basis ihres Lebenskontextes abschätzen können, ob die Zahl für sie hoch ist oder nicht. Diese subjektive Abschätzung einer Risikozahl gehört zu den grossen Herausforderungen von Betroffenen und von Beratenden.

Im klinischen Alltag erlebt man gelegentlich, dass Patienten ihr subjektiv wahrgenommenes Risiko nicht demjenigen anpassen, das sie in der genetischen Beratung kommuniziert erhalten. Dahinter können irrationale Überzeugungen u. a. aufgrund gemachter Erfahrungen oder erlebter Familienschicksale stehen. Im Rahmen der psychoonkologischen Betreuung werden diese Überzeugungen besprochen, mit dem Ziel, die Irrationalität aufzulösen.

Verschiedene weitere Einflussfaktoren können diesen Abwägungs- und Entscheidprozess beeinflussen und werden hier aufgeführt¹:

- Individueller Umgang mit Unsicherheit: ein positives Ergebnis liefert keine Sicherheit, ein negatives Ergebnis räumt die Unsicherheit nicht auf, keinen Test zu machen lässt viele Unsicherheiten stehen.
- Lebt jemand alleine oder in einer Partnerschaft, hat man vielleicht sogar die (finanzielle) Verantwortung für einen Partner?
- Sind eigene oder adoptierte Kinder da? Kann man eine krankmachende Mutation vererbt haben?
- Das eigene Alter, je nach Lebensalter wird das Risiko anders wahrgenommen.
- Die Wartezeit, bis das Testresultat da ist, kann Unsicherheit und Ängste schüren.
- Irreversibilität: Ist ein Test gemacht und das Resultat mitgeteilt, muss eine betroffene Person mit dem konkreten Ergebnis leben.

- Wie ist die wahrgenommene soziale Unterstützung?
- Die eigene Persönlichkeit, wie sicherheitsbezogen oder risikoavers, oder wie stark schicksalsgläubig ist man?
- Genetische Diskriminierung: hat man mit Nachteilen bei Versicherungen oder auf dem Arbeitsmarkt zu rechnen?
- Ein positives Ergebnis könnte therapierelevant sein.

Insgesamt gilt, dass in allen Punkten die Begleitung durch Fachexperten wichtig und eine ausführliche Beratung oder eine psychoonkologische Unterstützung sinnvoll oder notwendig ist.

3. Umgang mit einem Resultat eines Gentests

Ist das Testergebnis positiv, kann es entlastend sein, um die vererbliche Komponente zu wissen. Für viele Krebspatienten ist die Schuldfrage, die Frage nach dem Grund der Erkrankung, irgendwann aktuell. Man fragt sich, ob man etwas falsch gemacht hat, zu ungesund gelebt hat, oder sonst Schuld auf sich geladen hat und mit der Erkrankung quasi «die Rechnung dafür» erhält. Ein positiver Gentest zeigt hingegen auf, dass man das mutierte Gen weitervererben könnte oder vielleicht schon weitervererbt hat. Schuldgefühle und Verantwortungsgefühle, welche den eigenen Gestaltungsspielraum sprengen, können sich daraus ergeben. Anderseits können auch aversive Gefühle den Eltern gegenüber entstehen, von welchen das mutierte Gen geerbt wurde. Diese Themen werden in der psychoonkologischen Betreuung bearbeitet.

Für manche Betroffene nimmt das Wissen um die genetische Komponente Druck weg vom Zwang, möglichst gesund zu leben und die möglichst optimale und positive Einstellung zu haben, um eine Krebserkrankung zu verhindern. Für andere kann der Druck grösser sein, da sie aufgrund der genetischen Risikokomponente sonst alles richtig machen müssen, um die Manifestation einer Erkrankung möglichst zu verhindern.

Mit Fokus auf die psychische Befindlichkeit kann bei einem negativen Testergebnis grundsätzlich von einer Entlastung ausgegangen werden. Allerdings wurde der Test aufgrund einer familiären Häufung veranlasst. So bleibt die Frage offen, ob eine Mutation bei einem Gen vorliegt, das noch nicht bekannt ist und deshalb noch nicht getestet werden kann. Ein Patient kann deswegen verunsichert sein. Dass trotz der familiären Häufung keine Veranlagung nachgewiesen werden kann, mag zur Überlegung führen, warum das Schicksal immer wieder die eigene Familie heimsucht. Dadurch kann die Schuldfrage wieder aktualisiert werden.



Während das negative Testergebnis bei vielen Betroffenen grosse Erleichterung mit sich bringt, kann ein solches Testresultat auch eine beeinträchtigte Befindlichkeit mit sich bringen wenn es um «Survivor guilt», also Schuldgefühle von Überlebenden, geht. Daneben können auch Unsicherheiten bezüglich des Tests und seiner Durchführung selber belastend sein.



1. Ausführlicher in: Hürlimann, DC (2012): Psychologische Aspekte der Entscheidfindung in der genetischen Diagnostik bei familiärem Brustkrebs. In Bürki, N; Hürlimann, DC; Baumann-Hölzle, R; Müller, H. [Hrsg.] Familiärer Brustkrebs. Diagnose, Beratung, Therapie und Langzeitbetreuung. Schulthess Juristische Medien AG, Zürich-Basel-Genf.

Für weitere Ausführungen und Literaturhinweise zum Thema sei auf das neu erschienene Buch von Bürki et. al. verwiesen:

Bürki, N; Hürlimann, DC; Baumann-Hölzle, R; Müller, H. [Hrsg.] Familiärer Brustkrebs. Diagnose, Beratung, Therapie und Langzeitbetreuung. Schulthess Juristische Medien AG, Zürich-Basel-Genf, 2012.

Korrespondenz:

Dr. phil. Denise Hürlimann Fachpsychologin für Psychotherapie FSP St. Wolfgangstrasse 29 CH-6331 Hünenberg praxis@psychotherapie-huerlimann.ch

Expertenforum



Qualität, Innovationen und Risiko-Nutzenbewertungen im Schweizer Gesundheitswesen: Perspektiven für die Zukunft

16. Mai 2014 in Zürich, Kongresshaus Zürich AG · Gotthardstrasse 5 · CH-8002 Zürich

Themenschwerpunkte

- Sinnvolle Endpunkte einer Nutzenbewertung neuer Arzneimittel aus Sicht der Onkologie in Deutschland – Erfahrungen mit dem AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz)
- Innovationen, Limitationen, «Off-Label-Use» (zulassungsüberschreitender Einsatz von Arzneimitteln) und Patientennutzen in der Onkologie
- Medizinisch/Therapeutische Innovationen: Effizienz und Kosten auf dem Prüfstein
- Erfahrungen aus eigenen Nutzenbewertungsverfahren
- Umgang mit Innovationen aus Sicht der Medizintechnikindustrie
- Innovation, Preisgestaltung und Kosten
 Sind die Kesten des einzige Kriterium
- Sind die Kosten das einzige Kriterium?
- Umgang mit Innovationen aus Sicht der Versicherer
 Erwartungen der Pharmaindustrie an eine Nutzenbewertung
- Innovationen Nutzen und Gefahren für die Patientensicherheit?
- Nutzenbewertung bei Arzneimitteln und Medizinprodukten
 Die europäische Sicht
- Nutzenbewertung von Gesundheitstechnologien
- Evidenzbasierte Medizin at it's best? Überblick und Ausblick
- Regulierungen rund um die Finanzierung von Medikamenten f
 ür seltene Krankheiten – die Grenzen der Nutzenbewertung

Zielsetzung: Wir versuchen in einer interaktiven Veranstaltung Unklarheiten aufzuhellen, die Probleme zu thematisieren und Lösungsansätze vorzustellen.

Wir nehmen uns viel Zeit für Sie und Ihre Fragen!

Zielgruppe: Kantone, Gesundheitspolitiker, Spitäler, Ärzteschaft, Spitalapotheker, Krankenversicherer, Pharmafirmen, Pharmagrossisten, Medizinprodukteindustrie, Handel, Patientenorganisationen, insbesondere • Gesundheitspolitische Entscheider, Parlamentarier, Mitglieder gesundheitspolitischer Kommissionen • Persönlichkeiten aus den Bereichen Gesundheit, Forschung und Wissenschaft • Geschäftsführer, kaufmännische Leiter, Ärztliche Direktoren der Spitäler in der Schweiz, Chefärzte • Leistungseinkäufer/Leistungseinkäuferinnen der Kantone und der Versicherer • Vertreter von Versicherungen und Kostenträgern • Gesundheitsökonomen

Referate und Diskussionen mit folgenden Experten:

Prof. Dr. med. Peter Suter, HSM-Fachorgan, IVHSM c/o GDK, Bern • Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, Charité, Universitätsmedizin Berlin • Prof. Dr. med. Thomas Cerny, Krebsforschung Schweiz KFS, Oncosuisse, Kantonsspital St. Gallen • Prof. Dr. med. W. Dieter Paar, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH • Dr. Melchior Buchs, FASMED • Oliver Peters, BAG • Otto Bitterli, Sanitas Krankenversicherung • Dr. Heiner Sandmeier, MPH, Interpharma, Eidgenössische Arzneimittelkommission (EAK), Projektsteuergruppe SwissHTA • Prof. em. Dr. med. Dieter Conen, Stiftung Patientensicherheit • Prof. Dr. Volker Ulrich, Universität Bayreuth, Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie, Universität Bern • Prof. Dr. Eva Susanne Dietrich, HealthEcon AG, Basel

Podiumsgast: Dr. pharm. Enea Martinelli, Chefapotheker, Spitäler Frutigen, Meiringen, Interlaken

FAMOCA: Unterstützung von Familien mit einem an Krebs erkrankten Elternteil

Huggenberger, H.J. ¹, Roth, B. ², Gaab, J. ³, Wössmer, B. ⁴, Rochlitz, C. ⁵, & Alder, J. ¹

- ¹ Gynäkologische Sozialmedizin und Psychosomatik, Universitätsspital Basel
- ² Kinder- und Jugendpsychiatrie Baselland, Bruderholz
- ³ Klinische Psychologie und Psychotherapie, Fakultät für Psychologie, Universität Basel
- ⁴ Psychosomatik, Universitätsspital Basel
- ⁵ Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel

Krebs: Folgen für die Familien

Die psychoonkologische Forschung weist in den letzten Jahren vermehrt Erkenntnisse über die Auswirkungen einer Krebserkrankung eines Elternteils auf das Familienleben auf. So wird die Konfrontation mit der eigenen Endlichkeit angesichts der Verantwortung für die Kinder für viele Eltern zu einer grossen Belastung. Neben der eigenen Betroffenheit sind Eltern jedoch auch gefordert, das familiäre Funktionieren aufrecht zu erhalten. Der Wunsch, die Kinder nicht unnötig zu belasten, kann hierbei zu einer allgemeinen Verunsicherung in den elterlichen Kompetenzen führen.

Die meisten Familien finden nach einer anfänglichen Adaptationsphase die familiäre Funktionsfähigkeit wieder und gehen psychisch gesund, oder gar resilienter aus der Situation heraus: der Zusammenhalt ist stärker geworden, das gegenseitige Verständnis ist grösser und Bewältigungsstrategien konnten wachsen. Die Krise wurde zur Chance sich persönlich und familiär weiterzuentwickeln. Es gibt aber auch jene Familien, bei denen sich die Schwierigkeiten langfristig manifestieren. Ungefähr 25-30% der Patienten, Partner und Kinder entwickeln eine klinisch relevante psychische Symptomatik (1, 2), wobei bei Kindern sowohl externalisierende wie auch internalisierende Verhaltensauffälligkeiten vermehrt auftreten (3). Zu den Risikofaktoren gehören ein Mangel an offener und affektiver Kommunikation in der Familie, damit verbunden ein Fehlen eines gemeinsamen Krankheitskonzept, ein Mangel an Kohäsion, an Bewältigungsversuchen, an Flexibilität aber auch Stabilität im Familienalltag, eine erhöhte psychische Belastung bei den Eltern und Partnerschaftsschwierigkeiten (4, 5).

Psychoonkologische Beratung

Psychoonkologische Unterstützung wird von vielen Familien gewünscht, insbesondere was die kommunikativen

und elterlichen Kompetenzen anbelangt. Dabei erweisen sich evaluierte Familienprogramme als wirksam, indem eine Reduktion von Verhaltensproblemen, Sorgen, Ängsten und Depressionen bei Kindern und Eltern nachgewiesen werden konnte (6). Dennoch ist die Studienlage noch sehr lückenhaft und Langzeitbefunde fehlen. Die Implementation eines Angebots birgt ausserdem einige Herausforderungen (7): Die Anbindung an Institutionen bedeutet für geographisch weiter entfernte Familien Erreichbarkeitsschwierigkeiten, Familienmitglieder können aus Kapazitätsgründen nicht alle teilnehmen und für Fachpersonen fordert es die Flexibilität vom gewohnten Einzelsetting zum Paar- oder Familiensetting zu wechseln. Die Tabuisierung und Schamgefühle erschweren zudem, dass Familien vom Angebot Gebrauch machen.

Das Internet als Informations- und Kontaktmedium

Das Internet dient vielen Patienten, Angehörigen und Jugendlichen als Informations- und Kontaktmedium (8). Chatrooms, Foren und Emailservices bieten Flexibilität und Anonymität, um mit anderen Betroffenen aber auch Fachpersonen in Kontakt zu kommen. Auch für strukturiertere psychoonkologische Angebote hat das Internet Potential: Es können verschiedene Altersgruppen angesprochen werden, indem Interventionen multimedial altersspezifisch aufbereitet werden, es ist orts- und zeitunabhängig und letztlich auch kosteneffizient. Internetbasierte Therapieprogramme werden in der allgemeinen Psychotherapie schon länger angewendet und zeigen sich als effektiv (9). So sind auch in der internationalen Psychoonkologieforschung Online-Angebote insbesondere für Erwachsene stark im Kommen. Für Familien gibt es bisher jedoch noch keine Angebote.

www.famoca.ch: Ein Unterstützungsprogramm für die ganze Familie

Im Rahmen eines von der Krebsforschung unterstützten Projekts wird dieser Forschungsbereich nun auch in der Schweiz implementiert. In Zusammenarbeit mit Psychologen und Ärzten aus dem Universitätsspital Basel, der Universität Basel und der Kinder- und Jugendpsychiatrie Bruderholz wurde ein viermonatiges internet-basiertes Unterstützungsprogramm für Familien entwickelt: FAMOCA. Das Programm berücksichtigt die bekannten Risiko- und Schutzfaktoren für eine Maladaptation. Neben altersspezifischen Informationen fördern verschiedene Interventionen eine aktive Bewältigung auf individueller, paarweiser und familiärer Ebene. Dazu werden evaluierte Interventionen aus der Psychoonkologie, kognitiven Verhaltenstherapie und achtsamkeitsbasierten Therapie integriert. Als primäres Outcome wird die Wirksamkeit des Programmes auf die Adaptation der Kinder untersucht, sekundär auf die elterliche Adaptation und das familiäre Funktionsniveau.

Aufbau Webseite

Die Webseite ist in drei ähnlich aufgebaute Bereiche unterteilt: Erwachsene, Jugendliche (12-18 Jahre), Kinder (3-11 Jahre) (Abbildung 1). Dies erlaubt die individuelle, altersentsprechende Bearbeitung, aber auch das gemeinsame Entdecken der Inhalte. In jedem Bereich finden sich vier Kapitel mit je einem Schwerpunktthema, das von den Familien über einen Monat bearbeitet werden kann.

- Kapitel 1: Förderung der innerfamiliären Kommunikation und altersgerechte Informationsvermittlung zu Krebs und den Behandlungsmöglichkeiten
- Kapitel 2: Aufbau von Bewältigungsstrategien im Alltag während der Krebstherapie
- In Kapitel 3: Förderung der Bewältigung und Kommunikation bei belastenden Situationen und Gefühlen
- Kapitel 4: Stärkung von Ressourcen, Aufrechterhaltung der Bewältigung und Sinnstiftung im Hinblick auf die Zukunft

Jedes Kapitel enthält altersentsprechend aufgebaute Informationen und Übungen (Abbildung 1). Die Eltern können sich beispielsweise Entspannungsübungen anhören, und Jugendliche setzen sich über aktuelle Songs mit ihren oftmals widersprüchlichen Emotionen auseinander und können ein Blogtagebuch führen. Den Kindern wird unter anderem die Krebserkrankung über eine Kindergeschichte nähergebracht, die sie lesen, hören und ausmalen können. Das Material kann direkt am Computer gelesen, ausgefüllt oder angehört, oder aber, gerade für kleinere Kinder, auch

heruntergeladen und ausgedruckt werden. Der Kontakt zu Psychoonkologen über Email und ein separates Forum für die Eltern und Jugendlichen bieten die Möglichkeit, sich mit Fachpersonen und anderen Betroffenen im geschützten Rahmen von FAMOCA auszutauschen.

Userexperience Testung

In einer Pilotphase bewerteten fünf Familien die Webseite auf Gebrauchstauglichkeit, Akzeptanz und Freude daran. Es handelte sich um eine heterogene Gruppe was Krebsart und -stadium anbelangt. Es zeigte sich, dass insbesondere Familien kurz nach der Krebsdiagnose am meisten vom Programm profitieren konnten. Eltern mit längerer Krankheits- und Therapieerfahrung berichteten, dass sich die Inhalte gut mit ihrem Erlebten deckten. Die Webseite wurde als übersichtlich, logisch aufgebaut und einheitlich gestaltet beurteilt. Die individuelle, zeitlich flexible Einteilung von Lesen und Bearbeiten gerade während der Chemotherapie schien ein wichtiger Pluspunkt zu sein. Der Kinderbereich wurde durchwegs von Eltern und Kindern als ansprechend und hilfreich bewertet. Jugendliche fühlten sich vor allem durch den individuellen Zugang über Tablets und multimediale Funktionen angesprochen. Insgesamt wurde FAMOCA von den Familien weiterempfohlen.

Randomisiert-kontrollierte Studie

Die Wirksamkeit des Programms wird derzeit in einer randomisiert-kontrollierten Langzeitstudie gegenüber ei-

Abbildung 1: Ausschnitte aus den drei Bereichen von FAMOCA

Erwachsenenbereich



Entspannungsübungen



Jugendbereich



Blog als Tagebuch



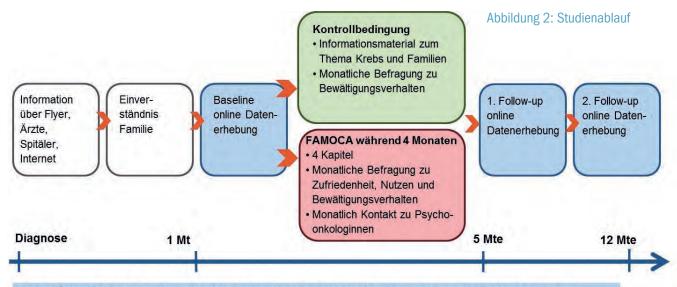
Kinderbereich



Kindergeschichten



SGPO



Online Datenerhebung zu: Verhalten/soziale/emotionale Kompetenz und Lebensqualität Kinder / Jugendliche, Familienzusammenhalt, Partnerschaftsqualität, Angst / Depression Eltern, individuelles Coping

ner Kontrollbedingung evaluiert. Es soll untersucht werden, ob die webbasierte Intervention die Adaptation der Familie, Partnerschaft und Kinder gegenüber der Kontrollgruppe verbessern kann. In einem zweiten Schritt sollen Prädiktoren bestimmt werden, welche Familien vom Internetberatungsprogramm profitieren und welche mehr Unterstützung benötigen.

Studienablauf

Eltern, die vor kurzem zum ersten Mal eine Krebsdiagnose erhalten haben und die mindestens ein Kind im Alter zwischen 3-18 Jahren haben, werden über die Studie mittels Flyer und Fachpersonen informiert und können sich direkt über die Webseite anmelden. Teilnehmen können deutschsprechende Familien, die über Computer und Internetzugang verfügen, und bei denen die vom Krebs betroffene Person eine mindeste Lebenserwartung von 12 Monaten hat. Der Einschluss der Familie erfolgt durch das Studienteam (Abbildung 2). Nach Informed Consent der einzelnen Familienmitglieder erfolgt die Randomisierung und die Interventionsfamilien erhalten ein geschütztes Login für das Internetprogramm FA-MOCA. In der Kontrollbedingung erhalten die Familien ein Informationspaket, bestehend aus Broschüren und Material zum Thema Krebs und Familie (care as usual).

Die Teilnahme ist freiwillig und kostenlos. Es muss nicht die gesamte Familie daran teilnehmen. Informationen können über www.famoca.ch oder info@famoca.ch erhalten werden. Auch Flyer zum Auflegen können so bestellt werden.

Referenzen:

- 1. Singer, S., et al., Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care a meta-analysis. Ann Oncol, 2009. 21(5): p. 925-930.
- Pitcealthy, C., et al., The psychological impact of cancer on patients' partners and other key relatives: a review. Eur J Cancer, 2003. 39(11): p. 1517-24.
- 3. Thastum, M., et al., Prevalence and predictors of emotional and behavioural functioning of children where a parent has cancer: a multinational study. Cancer, 2009. 115(17): p. 4030-4039.
- Visser, A., et al., The impact of parental cancer on children and family: a review of the literature. Cancer Treat Rev, 2004. 30(8): p. 683-694.
- Krattenmacher, T., et al., Parental cancer: Factors associated with children's psychosocial adjustment - a systematic review. J Psychosom Res, 2012. 72(5): p. 344-356.
- Nimelä, M., et al., A systematic narrative review of the studies on structured child-centred interventions for families with a parent with cancer. Psychooncology, 2010. 19(5): p. 451-461.
- Ernst, J. C., et al., Psychosoziale Versorgung von Kindern mit einem an Krebs erkrankten Elternteil – Eine Bestandsaufnahme spezifischer Versorgungsangebote in Deutschland. Psychother Psychosom Med Psychol, 2011. 61: p. 426-434.
- 8. Kinnane, N. A., et al., The role of the Internet in supporting and informing carers of people with cancer: a literature review. Support Care Cancer, 2010. 18(9): p. 1123-1136.
- 9. Barak, A., et al., A comprehensive review and a meta-analysis of the effectiveness of internet-based psychotherapeutic interventions. Journal of Technology in Human Services, 2008. 26(2-4): p. 109-160.

Korrespondenz:

Dr. phil. Harriet Huggenberger Universitätsspital Basel Frauenklinik, Gyn. Sozialmedizin und Psychosomatik Spitalstrasse 21 CH-4031 Basel harriet.huggenberger@usb.ch



Choosing wisely®

Jürg Nadig, Präsident der SGMO

Choosing wisely® http://www.choosingwisely.org/ oder «weniger ist mehr» behauptet ein neues Schlagwort auch im Schweizerischen Gesundheitswesen. Böse Zungen unterstellen, es sei ein Euphemismus für Rationierung. Verglichen mit anderen europäischen Ländern soll in der Schweiz die Verschwendung im Gesundheitswesen enorm sein. Das Einsparpotential betrage 30%, ohne dass den Betroffenen ein Nachteil erwachse. Die Medizinische Onkologie steht seit Jahren im Scheinwerferlicht, steigen doch die Medikamentenpreise stetig an, ohne dass der Patientennutzen in gleicher Weise zunimmt.

Weisheit leuchte oft erst nach umfassender Würdigung aller Umstände, und meist erst mit zeitlichem oder räumlichem Abstand auf. Entscheide am Krankenbett müssen aber hier und jetzt und oft ohne umfassende Würdigung aller Umstände gefällt werden. Zeitbeschleunigung durch Einführung von Fallpauschalen erschwert zudem gründliches Abwägen.

Gesundheitswesen und Bankensektor sind starke Motoren unserer Volkswirtschaft. Mit dem Rückkauf von Staatsanleihen in der Höhe von 3250\$/Einwohner stimuliert die US Notenbank die Wirtschaft. Doppelt so viel Geld pro Kopf fliesst in der Schweiz aus Prämien und Steuern in das Gesundheitswesen und so in die Volkswirtschaft. Könnte die Verschwendung um 30% gesenkt werden, wäre das mit einem massiven Stellenabbau verbunden.

Die von der ASCO vorgeschlagenen Top 5 Eingriffe, die weggelassen werden können, haben in der Schweiz, abgesehen vom PSA Screening, nur einen marginalen Einfluss auf die mittleren Fallkosten in der Onkologie von 8200 Franken/Jahr. Von diesen Fallkosten sind 80% Medika-

mentenkosten. Das heisst, auch wenn Ärzte und Pflegende für Gotteslohn arbeiteten, liesse sich das Ziel von 30% Einsparungen nicht erreichen.

Vielleicht ist aber weniger doch mehr. Als die Women's Health Studie einen Zusammenhang zwischen Östrogenersatz und Mammkarzinominzidenz nahelegte ging der Vertrieb von Hormonersatzprodukten um 75% zurück. Die Inzidenz rezeptorpositiver Mammakarzinome begann drei Jahre später nach jahrelangem Aufwärtstrend zu sinken. Hier war weniger tatsächlich mehr.

Flächendeckende Mammographiescreeningprogramme führen zu keiner nachgewiesenen Lebensverlängerung. Gleichzeitig schätzen Bleyer und Welch, dass «2008 in den USA 70 000 Fälle von Brustkrebs durch die Mammographie überdiagnostiziert wurden. Das sind 30% aller diagnostizierten Mammakarzinome mit entsprechendem Einsparpotential» N Engl J Med 2012;367: 1998-2005.

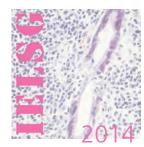
Bereits der Entscheid des Medicalboards, vom flächendeckenden PSA Screening abzuraten, hat in der Schweiz vehemente Diskussionen innerhalb und ausserhalb der Ärzteschaft ausgelöst. Ich überlasse dem Leser, abzuschätzen, wie viel politische Weisheit es bräuchte, das Mammographiescreening aus dem Leistungskatalog der Sozialversicherung zu streichen.

Korrespondenz:

Dr. med. Jürg Nadig MAE Präsident der SGMO juerg.nadig@hin.ch

Open prospective clinical trials

Anastasios Stathis and Emanuele Zucca, IELSG, Bellinzona



Here we provide a summary and the current status of the prospective international clinical trials currently open in Switzerland.

IELSG 37 - A randomized, open-label, multicentre, two-arm phase III comparative study assessing the role of involved mediastinal radiotherapy after Rituximab containing chemotherapy regimens to patients with newly diagnosed Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMLBCL). The IELSG 37 is a phase III multicenter study aiming to evaluate the role of involved field radiotherapy in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma that achieve a negative PET-scan following standard chemoimmunotherapy treatment. The accrual has significantly increased over the last few months and 80 patients (Italy:58, Norway:3, Sweden:2, Switzerland:1, UK:1, Ucraine:15) have been so far enrolled in the study: 44 have completed R-chemotherapy and underwent central PET review, 19 with negative PET scan have been randomized between radiotherapy or observation. Our efforts are focused to speed up the regulatory process in the different countries and increase the number of participating sites. New sites in Europe and North America have recently activated the study and others have submitted to the local authorities awaiting approval. Additionally, an amendment of the study is under preparation in order to include in the randomization also those patients with a Deauville score 3 at the PET scan (the current version of the protocol randomizes only patients with score 1-2). This amendment is based on the results of the previous IELSG 26 study which showed that the liver cutpoint (score up to 3) is an appropriate cut-off to distinguish between patients with short PFS and OS (those with score 4-5) from those (score 1-3) where further treatments may not be necessary, hence the necessity to study the usefulness of the addition of radiotherapy following R-chemotherapy in this population.

IELSG 38 - A phase II study of Chlorambucil in combination with subcutaneous Rituximab followed by maintenance therapy with subcutaneous Rituximab in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT)

lymphoma). Following the results of the IELSG 19 trial, the largest study ever performed in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma, showing that the addition of Rituximab to Chlorambucil results in significant improvements in complete remission rate and event free survival in comparison to either Rituximab or Chlorambucil alone, the IELSG 38 study will assess the efficacy of the same combination using a new formulation of Rituximab (subcutaneous), followed by a two-year maintenance treatment with Rituximab. This will be the first study to evaluate a maintenance treatment with Rituximab in this patient population. Approximately 100 patients will be enrolled in this study that will be conducted together with Lysarc and FIL. The study is currently open at the IOSI and recently approved also in France. It has been submitted to the regulatory authorities in Italy.

IELSG 32 - Randomized phase II trial on primary chemotherapy with high-dose Methotrexate and high-dose Cytarabine with or without Thiotepa, and with or without Rituximab, followed by brain irradiation vs. high-dose chemotherapy supported by autologous stem cells transplantation for immunocompetent patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. The IELSG 32 is a randomized phase II study in patients with primary CNS lymphoma. Despite a quite complex design with two randomizations planned, the accrual has been very good and 201 patients have been registered. The accrual is planned to be closed shortly since 104 evaluable patients (52 per arms) are required in the second randomization and 97 have been randomized so far.

IELSG 30 - A phase II study of R-CHOP with intensive CNS prophylaxis and scrotal irradiation in patients with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. This is a phase II study in patients with testicular lymphoma that assesses treatment with R-CHOP chemotherapy plus intense CNS prophylaxis with intravenous Methotrexate and scrotal irradiation. 27 patients are enrolled so far, the planned accrual is 35.

Correspondance:

IELSG Studies coordination Oncology Institute of Southern Switzerland Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona Phone +41 (0)91 811 90 40 - fax +41 (0)91 811 91 82 ielsg@ticino.com - www.ielsg.org

IELSG Operation Office Director: PD Dr. med. Emanuele Zucca

THE BEST OF ICML LUGANO

As it is currently done for most modern meetings (ASH, ASCO), the organizing committee of the International Conference of Malignant Lymphomas (ICML), which is currently organized every second year in Lugano, has decided to hold different meetings «Best of Lugano» based also on local requests.

After a first experience in Tokio and in Ryad in 2011, after 12-ICML, which took place in Lugano in June 2013, the post-ICML of the «Best of Lugano» have been organized with great success in the following cities:

Tokio (800 participants!)
Ryad
Seoul
Moscow
Shenzhen
Hangzhou
Beijing
Mar del Plata (Buenos Aires)
Naples

Also based on the evaluation of the ca. 1500 questionaries which were filled in by the participants at 12-ICML, the meeting continues to enjoy a great success and to meet the expectations.

There is therefore no intention to move ICML outside of Switzerland.



International Breast Cancer Study Group IBCSG

Rudolf Maibach, IBCSG Coordinating Center, Berne

Keywords: metastatic breast cancer, chemotherapy, endocrine treatment, pregnancy

Obituary Carl-Magnus Rudenstam

Professor Carl-Magnus Rudenstam was one of the founders and influential leaders of the Ludwig Breast Cancer Study Group and its successor, the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). He served for many years on the Foundation Council of the IBCSG, first as vice-president from 1992, when the



IBCSG became an official international non-profit organization under Swiss law, until 1995, and then as president of the Foundation Council from 1995 until 1998. He also served as chairman of the IBCSG Ethics Committee, from its establishment in 1999 until 2004.

As a leading breast surgeon from West-Sweden, he was instrumental in organizing and conducting clinical trials in the Gothenburg region and West Sweden. He was the Study Chair for IBCSG Trial 10-93 (Surgical therapy with or without axillary lymph node clearance for breast cancer in the elderly who receive adjuvant therapy with tamoxifen) and for IBCSG Trial 17-93 (HABITS: Hormonal replacement therapy after breast cancer, is it safe?).

Professor Rudenstam was a colleague who was respected by us all for his warm friendship, his sympathy, his commitment to excellence in breast cancer research and for his strong support of our Group. He passed away on December 2nd at the age of 83.

Clinical Trials

IBCSG 43-09 HOHO

IBCSG 43-09 is the Young Women's Breast Cancer Study, and HOHO stands for «Helping Ourselves Helping Others». It is a longitudinal cohort study of 300 young women

with breast cancer (early or advanced) in selected institutions in Europe. All eligible patients treated at each center are invited to join the cohort. Patient surveys and medical record review are utilized. Women are surveyed every 6 months for the first 3 years after diagnosis, then yearly thereafter for an additional 7 years (for a total follow-up of 10 years following diagnosis). The study has two main objectives:

- 1. To identify in selected institutions in Europe a cohort of young women (age 18-40) newly diagnosed with breast cancer (early or advanced) to assess a broad range of variables at baseline and over the course of the ensuing 10 years.
- 2. To characterize this population at diagnosis and in follow-up regarding disease and psychosocial outcomes (e.g., presentation and disease characteristics, fertility and menopausal issues, and long term outcome).

At present 9 centers in Italy and 4 centers in Switzerland are participating in the trial and have accrued 173 patients up to end of 2013.

IBCSG 42-12 SNAP

The trial evaluates in a randomized phase II fashion three different schedules of nab-Paclitaxel in patients with histologically or cytologically confirmed HER2-negative metastatic (stage IV) breast cancer who have not received any prior chemotherapy. The acrynom stands for Schedules of NAb-Paclitaxel. It is planned to recruit 240 patients within about 30 months.

SNAP evaluates three schedules of nab-Paclitaxel as prolonged chemotherapy administration strategy. All three arms start with a common induction treatment during the first 3 cycles, and then continue with different schedules of reduced dose intensity until progressive disease or lack of tolerability. Each of the three arms will be compared to a historical reference of seven-month median PFS based on the most recent trial with docetaxel as control arm to determine whether any of the three arms are worthy of further investigation.

The trial is being conducted in several European countries. The first patient was randomized in April 2013, and on January 14, 2014, 56 patients have been recruited. Nine SAKK sites participate, and recruited 13 patients until January.

Correspondence:

Rudolf Maibach, PhD, IBCSG Coordinating Center Effingerstrasse 40, CH-3008 Berne Tel. +41 (0)31 389 91 96 rudolf.maibach@ibcsg.org, www.ibcsg.org

The European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

Solance Peters, ETOP Communication Chair and Scientific Coordinator

Keywords: non small cell lung cancer, small cell lung cancer, translational research, chemotherapy, radiotherapy

ETOP annual meeting

On November 22/23, the group held its annual meeting in Barcelona, beautifully organized by the Spanish Lung Cancer Group SLCG. During two days, members from all over Europe discussed ongoing and future projects and trials. The meeting started off with an introductory note of Rolf Stahel, followed by keynote addresses on immunotherapy by Johan Vansteenkiste, biomarker testing by Lukas Bubendorf and promising new targets by Rafael Rosell. Thereafter the ongoing and soon to be opened trials were presented by the respective chairpersons. Ken O'Byrne and Paul Baas chaired the session of projects proposed by various members to the ETOP community. Four working groups met in break-out sessions to discuss translational research, new therapeutic approaches for small-cell and non-small cell lung cancers and malignant pleural mesothelioma (MPM). The Foundation Council decided to support two new projects called Mesoscape and Radioscape, which will be set up along the lines of Lungscape and will aim to foster translational research on large numbers of patients with MPM or lung cancer patients treated with radiotherapy, respectively.



Rolf Stahel and Rafael Rosell welcome participants

ETOP projects and trials

Lungscape

Lungscape was initiated in 2011 as a result of discussion on how to foster translational collaborative research within ETOP. Its objective was to develop a decentralized biobank of tumor samples with centrally collected extensive annotated clinical data as a resource for the description of the landscape of molecular changes in non-small cell lung cancer, the generation of hypotheses regarding the prognostic impact of specific markers in patients with completely resection non-small cell lung cancer and the generation for future diagnostic platforms and biomarker driven clinical trials.

The aim was to perform biomarker testing where feasible at the participating site after external quality assurance. Biomarkers are to be tested sequentially as funding becomes available. An unrestricted grant from Roche and a grant restricted to testing ALK in adenocarcinoma were obtained by the end of 2011 and the Lungscape master protocol and Lungscape 001-ALK substudy were distributed in May 2011 and activated in the individual sites over the following 12 months. In its initiation, Lungscape included 14 sites from Europe, subsequently a site from China and from the USA and in 2013 one additional site from Europe have joined the effort. Data on more than 2500 patients have been included in the database.

Mesoscape

In the last decades only limited improvements in the treatment of malignant pleural mesothelioma (MPM) have been made. Tumor biology of MPM is very heterogeneous and not completely understood. Although MPM incidence is still rising, it remains a rare disease and studying limited numbers of MPM cases makes definitive conclusions impossible. A clinical database coupled to a state of the art pathological biobank will allow clinical researchers to improve the knowledge and facilitate decision-making in patients with MPM. The biobank created will be a long term resource for future research. Similar to Lungscape, the Mesoscape master protocol defines the setting in which specific hypotheses will be investigated. It describes the mode of cooperation of the participating investigators, the selection of documentation of the MPM cohort and the regulatory framework. Specific protocol modules then formulate a hypothesis to be investigated in the framework of Mesoscape.

The first module will be focused on the phosphorylated ribosomal protein S6. Recently PI3K pathway signaling was evaluated in relationship with clinical outcome in MPM. Particularly pS6 which is a downstream target of PI3K / mTORC1 signaling was associated with clinical outcome. Low pS6 immunoreactivity was significantly correlated to longer progression free survival. This observational study

will be conducted on 400-500 patients, and will be supplemented with an epidemiological cohort to assess the representativeness of the sample for the MPM population at large.

ETOP 2-11 BELIEF

BELIEF, the first therapeutic trial sponsored by ETOP is chaired by Rafael Rosell and Rolf Stahel and is being coordinated by the Spanish Lung Cancer Group (SLCG). Oliver Gautschi is co-chair of this trial. BELIEF aims at determining the long-term outcome of patients with advanced NSCLC and activating EGFR mutations (deletion 19 and L858R) treated with erlotinib and bevacizumab. Notably, one of the objectives of the trial is to assess the clinical relevance of the EGFR T790M mutation in a prospective way. The Spanish Lung Cancer Group is the coordinating group for this trial.

Until the end of 2013, 62 patients have been recruited from 6 countries; SAKK sites have enrolled 28 patients. The accrual goal of 102 patients will probably be reached before summer 2014.

Amendment 1 has been issued and is in the activation process. It is related primarily to a safety update for bevacizumab and a change in the blood samples. Although EGFR mutations can be detected in serum as well as plasma, there is a significant percentage of patients where they are found only in serum or only in plasma. To maximise the likelihood of a successful EGFR mutation analysis in blood, the collection of both plasma and serum is essential. The BELIEF procedures manual contains the details of the sample preparation and collection.

ETOP 3-12 EMPHASIS-lung

The predictive value of a proteomic signature, called Veristrat, regarding erlotinib efficacy is being assessed in this trial in pretreated advanced squamous cell lung carcinoma. Over 50 centers from several European countries were activated. Until the end of 2013, 71 patients were randomized, 12 from SAKK sites. Towards the end of the year, it became evident that the accrual rate was unfortunately much too low to reach the goal of 500 patients in reasonable time. ETOP therefore had to take the decision to terminate recruitment to the trial prematurely. No safety concerns led to the decision to close accrual. Investigators and patients are encouraged to continue the treatment and follow-up as specified in the protocol. The trial results will be evaluated and published.

ETOP regrets the albeit unavoidable decision and would like to thank all SAKK participants for their efforts in the conduct of the trial.

ETOP 4-12 STIMULI

Thirty percent of patients with small cell carcinoma (SCLC) will have limited stage disease, with a median survival of 16 to 24 months with current forms of treatment and only 15-25% long term survivors.

The primary objectives of the randomized multicenter open-label STIMULI trial is to evaluate if limited-disease SCLC patients treated with standard chemo-radiotherapy and prophylactic cranial irradiation followed by ipilimumab consolidation have a better overall survival compared to patients treated with chemo-radiotherapy and prophylactic cranial irradiation alone. The primary endpoint will be overall survival, the hypothesis of interest being an absolute increase of 12.3% in OS rate at 2 years with ipilimumab consolidation treatment.

A large immune-based and immunomonitoring translational research within ETOP specialized centers and in collaboration with the Ludwig Institute in Lausanne is foreseen.

The protocol has been sent out to the two SAKK sites who will participate, as well as to sites in Spain, France, Germany, Belgium, Poland and the UK. The activation process is ongoing and the enrolment of the first patient is expected soon.

ETOP 5-12 SPLENDOUR

In a pivotal phase III trial in patients with NSCLC and bone metastasis, the effect of denosumab on time to first on-study skeletal-related event relative to zoledronic acid by tumour stratification factors resulted in a hazard ratio (HR) of 0.84 for NSCLC (95% CI, 0.64 to 1.10; P=0.20).

Interestingly, an ad hoc analysis examining overall survival was performed for specific distinct strata, demonstrating a significantly improved overall survival in NSCLC patients treated with denosumab as compared to zoledronic acid with a HR of 0.79 (9.5 vs. 8.1 mos., 95% CI, 0.65 to 0.95).

SPLENDOUR is an ETOP-sponsored open-labeled multicentre randomized phase III prospective trial to evaluate the potential of denosumab – as an antitumor agent – to increase survival of advanced NSCLC with or without bone metastasis, when combined with platinum-based first line standard chemotherapy. The trial will be conducted in the context of a strong and unique European collaboration between ETOP and the EORTC, which will act as the coordinating group. 1000 patients will be enrolled within about 3 years.

The protocol plans the systematic collection of tissue and serum samples from all enrolled patients. Tissue blocks will be stored centrally at the ISREC in Lausanne and will be evaluated for biomarkers of the efficacy of denosumab and will constitute a unique source for further exploratory analyses. Sequential serum samples will be sent to the biorepository of the Northern General Hospital Sheffield and will undergo an array of biomarkers like CTX, osteoprotegerin (OPG), bone sialoprotein (BSP), osteopontin (OPN), free RANKL and RANKL-OPG. These may be changed and the panel of serum biomarkers will include best candidates at the time of analysis.

The protocol will be activated soon across Europe. The survey conducted at the end of last year has raised a lot

of interest and about 150 sites and several cooperative groups, especially CECOG, GFPC and SLCG, have applied for participation. The total number of sites is limited; the good news is that nine SAKK sites will be able to participate.

Correspondence:

Solange Peters, MD PhD ETOP Communication Chair and Scientific Coordinator Tel. +41 (0)79 556 0 192 solange.peters@chuv.ch

17. Internationales Seminar Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis 04. - 05. September 2014, Universität, CH-St. Gallen



Ziel: Reflexion, Stärkung und fachliches Update wissenschaftlicher Erkenntnisse für

Pflegefachpersonen aus der onkologischen Praxis, Führung und Lehre.

Inhalt: Gesellschaftliche Aspekte der Onkologiepflege, Erleben von Krankheit und

Behandlung, Supportive Care für Patienten und Betreuende, aktuelle medizinische

und pflegerische Entwicklungen.

Detailliertes, aktuelles Programm unter www.oncoconferences.ch (Rubrik deso).

Methoden: Plenumsvorträge, Diskussion, Workshops und persönlicher Austausch.

Leitung: Dr. A. Glaus PhD (CH); M. Fliedner MNS (CH); E. Irlinger MHSc (DE);

Mag. I. Achatz (AT)

Veranstalterin: Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)

EONS-Akkreditierung

Infos + Anmeldung (Frühbuchungsrabatt bis 31.5.2014)

Kongress-Sekretariat der Deutschsprachig-Europäischen Schule für Onkologie (deso)

Frau Gabi Laesser, c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP

Rorschacherstrasse 150, CH-9006 St. Gallen, Tel. +41 (0)71 243 00 32, Fax +41(0)71 245 68 05

deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch (Rubrik deso)

Langzeitwirkung von Sorafenib bei fortgeschrittenem Hepatozellulärem Karzinom am Beispiel einer betagten Patientin mit Leberzirrhose

Stefanie Pederiva, Innere Medizin und Medizinische Onkologie, Kantonsspital Baden Cristoph L. Zollikofer, Interventionelle Radiologie, Kantonsspital Baden

Hintergrund

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen weltweit und liegt bezüglich malignombedingter Mortalität an dritter Stelle¹. Die Inzidenz in den westlichen Nationen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen². Die hohe Mortalitäts- bzw. niedrige 5-Jahres-Überlebensrate sind unter anderem auch darauf zurückzuführen, dass eine konventionelle anti-neoplastische Therapie nur selten zu einer zufriedenstellenden Krankheitskontrolle führt. Das zunehmende Wissen über molekulare Mechanismen in Entstehung und Wachstum des HCC ermöglichte die Entwicklung neuer Anti-Tumortherapien wie z.B. des Multikinase-Inhibitors Sorafenib (Nexavar®), welcher als einzige Substanz in zwei doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III Studien bei fortgeschrittenen HCC Patienten zu einem statistisch signifikant verlängerten Überleben führte³⁺⁴. Das mediane Überleben lag in der europäischen SHARP-Studie unter Sorafenib bei 10.7 Monaten, Patienten in der Kontrollgruppe verstarben median nach 7.9 Monaten³. Einzelne Patienten scheinen aber besonders gut und lang andauernd auf diese Therapie anzusprechen, ohne dass es bis anhin möglich ist, diese Patienten vor Therapieaufnahme zu identifizieren.

Fallpräsentation

Im April 2009 wies uns der behandelnde Gastroenterologe die damals 79-jährige Patientin zur Einleitung einer systemischen Anti-Tumortherapie zu. Diesem war sie zur Abklärung gürtelförmiger Oberbauchschmerzen bei seit 10 Jahren bekannter Hepatitis C überwiesen worden. Sonographisch zeigte sich eine grosse Raumforderung in den linkslateralen Lebersegmenten II, III und IV, was im Hinblick auf die lang bestehende Leberzirrhose unmittelbar den Verdacht auf ein HCC lenkte. Computertomographisch liess sich eine weitere suspekte Läsion im Segment VIII identifizieren. Bei starker Erhöhung des Alpha-Fetoproteins (AFP) im Serum auf initial 44'800 µg/l (Referenzbereich < 7.0 µg/l) wurde eine Biopsie durchgeführt, die Infil-



trate eines soliden, nicht-kleinzelligen Karzinoms zeigte. Die Histologie ergab keinen weiteren Aufschluss bezüglich Primärtumor. Ein HCC konnte anhand des Biopsiematerials weder bewiesen noch ausgeschlossen werden. In Anbetracht der als pathognomonisch geltenden massiven AFP-Erhöhung gingen wir zu diesem Zeitpunkt von einem HCC aus, auch da sich in den zusätzlich durchgeführten bildgebenden Abklärungen (Computertomographie von Thorax und Abdomen mit iv-Kontrastmittel) keine Hinweise auf weitere Manifestationen eines anderen Karzinoms finden liessen. Das initiale TNM-Stadium wurde als cT3a cN0 cM0 F1, Stadium IIIa definiert und entsprach einem BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) C Stadium.

Therapie und Verlauf

Aufgrund der multifokalen Ausdehnung und der Grösse der Läsionen wurde das HCC als inoperabel und einer lokalen Intervention als zunächst nicht zugänglich beurteilt, so dass wir im April 2009 eine systemische antineoplastische Therapie mit dem Multikinase-Inhibitor Sorafenib in der Standarddosierung (400mg bid, jeweils morgens und abends) einleiteten. Nach einer Woche unter dieser Therapie berichtete die Patientin über Müdigkeit und eine leicht gesteigerte Stuhlfrequenz mit neu flüssigem Stuhl. Das Analgetikum, das die Patientin wegen der Abdominalbeschwerden bis dahin regelmässig hatte einnehmen müssen, hatte sie in den ersten Tagen nach Therapiebeginn sistieren können, ohne dass die Schmerzen in der Folge ein Niveau von 2 auf der visuellen Analog-Skala überschritten hätten. Nach einer weiteren Woche unter Therapie entwickelte die Patientin ein zweitgradiges Hand-Fuss-Syndrom und ein generalisiertes Exanthem mit Pruritus. Diese bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren subjektiv so störend, dass das Sorafenib vorübergehend abgesetzt werden musste. Nach einer Woche Pause, während welcher sich das Exanthem unter flankierender Hautpflege deutlich zurückgebildet hatte, führte die Patientin die Therapie mit Sorafenib in

DER SELTENE FALL

der halben Dosierung von 200mg bid fort. Auch nach Wiederaufnahme zeigten sowohl das Exanthem wie auch das Hand-Fuss-Syndrom eine weitere Regredienz, so dass bereits nach nur einer Woche die Therapie in Volldosierung fortgesetzt werden konnte.

Nach knapp zwei Jahren unter Sorafenib-Behandlung zeigte sich radiologisch eine anhaltende partielle Remission. In dieser gegenüber dem initialen Befund deutlich günstigeren Situation wurde zum Zwecke der Tumorkontrolle des grössten Herdes im März 2011 eine Chemoembolisation der linken Leberarterie durchgeführt. Diese erfolgte mit 50mg Doxorubicin über einen links-transbrachialen Zugang. Der Eingriff wurde von der mittlerweile 81 jährigen Patientin sehr gut toleriert, der post-interventionelle Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Bildgebend fand sich nach 6 Wochen post interventionem kein eindeutig vitales Tumorgewebe mehr. Lediglich im Zentrum des grössten Tumors zeigte sich noch wenig schwach perfundiertes Gewebe, dessen weiteres Wachstumsverhalten abgewartet wurde. Das AFP lag zwei Monate nach Chemoembolisation mit 8.8 μg/l nur minimal über dem Normalwert (<7 μg/l). Aufgrund der zwar moderaten, aber für die Patientin nach insgesamt 2 Jahren doch etwas störenden kutanen Nebenwirkungen des Sorafenibs, aber auch im Hinblick auf die ausgezeichnete Krankheitskontrolle, die durch die TACE konsolidiert zu sein schien, wurde Sorafenib pausiert.

In der Laborkontrolle nach weiteren 3 Monaten musste ein deutlicher Anstieg des AFP auf 217 µg/l verzeichnet werden, der computertomographisch mit einer verstärkten Kontrastmittelaufnahme des restperfundierten Tumorgewebes korrelierte. Es erfolgte daraufhin eine weitere Chemoembolisation mit Doxorubicin. Nach kurzzeitiger AFP-Abnahme zeigte sich sieben Wochen nach der Intervention wieder ein deutlicher Anstieg des Tumormarkers, welchen wir auf eine Progression der übrigen hepatischen Tumormanifestationen zurückführen mussten.

Es wurde zu diesem Zeitpunkt der Entscheid gefällt, die systemische Antitumor-Therapie mit Sorafenib aufgrund der positiven Erfahrung aus der Vergangenheit erneut aufzunehmen. Erfreulicherweise liess sich nach einem Monat unter Sorafenib ein Absinken des AFP von 99 auf 16 µg/l feststellen, was als ein erneutes Ansprechen des HCC auf medikamentöse Sorafenib gewertet wurde. Die Therapie wurde daraufhin für weitere 10 Monate bis August 2012 fortgesetzt, musste aber schliesslich wegen klinisch, laborchemisch und bildgebend eindeutiger Progression abgebrochen werden. Die Patientin verstarb im Januar 2013.

Diskussion

Der Verlauf des hier beschriebenen Falles darf als aussergewöhnlich angesehen werden, da durch die systemische Therapie mit Sorafenib eine unerwartet lange Krankheitskontrolle (über insgesamt knapp drei einviertel Jahre) erzielt erzielt werden konnte, da trotz Pause des Medikamentes bei Rexposition ein erneutes Ansprechen verzeichnet werden konnte, da ein erneutes Ansprechen nach längerer Medikamentenpause erreicht wurde und da sich die betagte Patientin in dieser Zeit meist einer ausgezeichneten Lebensqualität erfreuen durfte.

Das Alter der Patientin könnte bei der Erstbeurteilung einer solchen Situation zunächst als ein Argument gegen eine Therapie mit Sorafenib eingesetzt werden: Zum einen wegen Bedenken bezüglich des Nebenwirkungsprofils, zum anderen wegen des statistisch scheinbar kurzen Überlebensvorteils von nur 3 Monaten in der pivotalen SHARP-Studie³. Bei dieser Patientin kam es in den drei-einviertel Jahren ab Diagnosestellung zu keiner Zeit zu einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität – wegen und trotz der Therapie. Der sorgfältigen Kontrolle der arzneimittelinduzierten Nebenwirkungen und dem frühzeitigen Einsatz supportiver Massnahmen und/oder einer allfälligen Dosisreduktion sollten allerdings grosse Aufmerksamkeit geschenkt werden. Insbesondere zu Beginn der Therapie, da das Nebenwirkungsspektrum des individuellen Patienten zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschätzt werden kann. Bei unserer Patientin liess sich jeweils bereits nach etwa einem Monat unter Therapie ein Absinken des AFP verzeichnen, was wohl als Surrogatmarker für ein Therapieansprechen gewertet werden darf.

Die transarterielle Chemoembolisation, die zum Zwecke einer längeren Tumorkontrolle sequentiell zur medikamentösen Therapie durchgeführt wurde, verlief ohne Komplikationen. Sorafenib schien keinen negativen Einfluss auf Durchführbarkeit und Sicherheit der Intervention gehabt zu haben.

Eine geriatrische Untersuchung kann helfen, betagte Patienten zu identifizieren, die eine Therapie durchaus gut tolerieren könnten. Im klinischen Alltag wären zudem zuverlässige Prädiktoren, die auf ein gutes Ansprechen schliessen liessen, sehr nützlich. Diese sind beim HCC aktuell noch nicht identifiziert. Vor diesem Hintergrund sollte eine Multikinase-Inhibitor-Behandlung im Einzelfall evaluiert werden, um einem Patienten eine potentiell wirksame Therapie nicht vorzuenthalten.

Die trotz des Wissens um die nicht-kurative Situation durchgeführte TACE erfolgte zum Zweck der längeren Tumorkontrolle. Die Vorbehandlung mit Sorafenib schienen weder auf die Durchführung noch auf den Erfolg der TACE einen negativen Einfluss gehabt zu haben.

Schlussfolgerung

Sorafenib ist in der Schweiz zur Behandlung von Patienten mit HCC im Falle der Inoperabilität und bei Vorliegen einer Leberzirrhose max. Stadium Child A vergütet. Die Verträglichkeit darf unter sorgfältiger supportiver Therapie – vor allem in der Anfangsphase der Medikation – als

DER SELTENE FALL

sehr gut bezeichnet werden. Entsprechend hoch ist die Therapieadhärenz der Patienten. Auch ältere Patienten können ohne Einschränkung der Lebensqualität von dieser Therapie profitieren. 4. Cheng et al, Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009 Jan;10(1):25-34. Epub 2008 Dec 16.

Referenzen

- 1. http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/liver.asp; Zugang Oktober 2011
- Capocaccia et al, Hepatocellular Carcinoma: Trends of Incidence and Survival in Europe and the United States at the End of the 20th Century. Am J Gastroenterol 2007;102:1661–1670.
- Llovet et al, Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90.

Korrespondenz:

Dr. med. Stefanie Pederiva Innere Medizin und Medizinische Onkologie Leitende Ärztin, Kantonsspital Baden stefanie.pederiva@ksb.ch



Patientenorganisation für GIST-Betroffene

Organisation des patients affectés par un GIST



GIST-Gruppe Schweiz: Helga Meier Schnorf, Sterenweg 7, CH-6300 Zug Tel. 041 710 80 58, Fax. 041 710 80 78, gist@gist.ch, www.gist.ch

Gastrointestinale-Stromatumoren GIST

Ausschreibung GIST-Preis Schweiz 2014

Der Verein zur Unterstützung von Betroffenen mit GIST, GIST-Gruppe Schweiz, unterstützt alle Bemühungen zur optimalen Therapie von Gastrointestinalen-Stromatumoren. Zur Förderung setzt er einen jährlichen Preis für besondere Verdienste aus.

Dieser Preis wird an Personen oder Organisationen in Deutschland, Oesterreich oder in der Schweiz ausgegeben, die sich für dieses Ziel einsetzen. Dies können Vorträge, Papers, Podiumsdiskussionen, wissenschaftlich oder gesellschaftlich relevante Projekte etc. sein.

Das Preisgeld beträgt CHF 10'000.-.

Gestiftet wird der Preis aus dem Nachlass Dr. Ulrich Schnorf, Gründer der GIST-Gruppe Schweiz.

Arbeiten und Anträge können in Deutsch oder Englisch schriftlich bis zum 30.6.2014 an die Koordinationsstelle der GIST-Gruppe Schweiz eingereicht werden. Ein Komitee von Fachleuten entscheidet frei über die Vergabe des Preises. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

GIST – tumeurs stromales gastro-intestinales

Mise au concours du prix GIST Suisse 2014

L'association pour le soutien des personnes atteintes des GIST, Groupe GIST Suisse, soutient tous les efforts faits pour parvenir à un traitement optimal des tumeurs stromales gastro-intestinales. Elle attribue à titre d'encouragement un prix annuel pour récompenser des mérites particuliers.

Ce prix est décerné à des personnes ou à des organisations en Allemagne, Autriche ou en Suisse qui s'engagent en vue de cet objectif. Il peut s'agir de conférences, d'articles, de débats en public, de projets importants sur le plan scientifique ou sociétal, etc.

Le montant du prix s'élève à CHF 10 000.-.

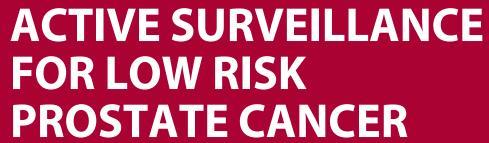
Ce prix provient de la succession du Dr Ulrich Schnorf, fondateur du Groupe GIST Suisse.

Les travaux et les demandes d'inscription peuvent être adressés en allemand ou en anglais par écrit d'ici le 30.06.2014 à la coordination du Groupe GIST Suisse. Un comité d'experts decidera librement sur la remise du prix. Tout recours juridique sera exclu.

INSIDE TRACK CONFERENCE







21-22 February 2014 Amsterdam, The Netherlands

Chairs: C.H. Bangma, NL - J. Hugosson, SE

Co-Chair: L. Klotz, CAN

Honorary Chair: L.J. Denis, BE

ESO Prostate Cancer Programme Coordinator:

R. Valdagni, IT

Scientific Coordinators: M.J. Roobol, NL - S. Carlsson, SE/US

ESTRO Multidisciplinary Teaching Course on Prostate Cancer Amsterdam 23-27 February 2014

Thanks to ESO-ESTRO collaboration, the ESTRO Multidisciplinary Teaching Course on Prostate Cancer will also be held in Amsterdam on the days following the ESO Conference on "Active Surveillance" offering a unique opportunity to participants to attend both educational events.

Further information on the Course are available at www.estro.org

In collaboration with



Endorsed by



FURTHER INFORMATION
ALSO AVAILABLE AT
WWW.ESO.NET



Organising secretariat:

Rita De Martini Prostate Cancer Programme European School of Oncology Milan (Italy)

Telephone: +39 02 85464527 Facsimile: + 39 02 85464545 e-mail: prostate@eso.net

Onkologie interdisziplinär

evidenzbasiert - integrativ - patientenzentriert



Hübner Jutta (Hg.), mit einem Geleitwort von Wolff Schmiegel Schattauer, Stuttgart, 2014, ISBN 978-3-7945-2668-0 (eBook ISBN 978-3-7945-6683-9) Euro 69.99

Wahrlich eine Riesenaufgabe, eine aktuelle Zusammenfassung des Wissensstands in der Onkologie, von der Epidemiologie über Diagnostik bis zur umfassenden Behandlung aller malignen Tumoren – ist sie erfolgreich bewältigt? Von einer erfahrenen und kompetenten Herausgeberin, die sich bereits mit mehreren Standardwerken aus dem gleichen Verlag (Komplementäre Onkologie, Aloe, Gingko, Mistel & Co, Diagnose Krebs ... was mir jetzt hilft) profiliert hat - und fast 70 Mitautoren aus allen an der Betreuung von Tumorpatienten beteiligten Disziplinen? Tatsächlich werden die Erwartungen weitgehend erfüllt, der interdisziplinäre Ansatz wird konsequent durchgezogen, sowohl im allgemeinen ersten (warum «Basics»?) wie im zweiten Teil, der die verschiedenen Tumoren nach einheitlichem Raster behandelt. Auf knapp 500 Seiten wird umfassend über diagnostische und therapeutische Optionen, supportive und palliative Onkologie, Psychoonkologie, Rehabilitation und Nachsorge informiert.

Besonders zu erwähnen sind die Hinweise zu komplementären Verfahren, aus der reichen Erfahrung der Herausgeberin. Aus Sicht des Rezensenten als besonders hilfreich hervorzuheben ist das Kapitel Psychoonkologie. Die wertvolle Information über rechtliche Grundlagen und soziale Hilfen beschränkt sich verständlicherweise auf deutsche Verhältnisse.

Unbefriedigend sind einerseits die unterschiedliche und unausgewogene Länge und Tiefe der verschiedenen Organtumor-Kapitel, einzelne recht summarisch und mit wenig konkreten Empfehlungen, andere bis zu sehr detaillierten Angaben (z.B. Dosen der Zytostatika), andrerseits die sowohl im allgemeinen wie im speziellen Teil sehr unterschiedlichen, z.T. auch fehlenden Referenzen. Zu wünschen wären nach jedem Kapitel, wie vom Verlag verlangt, wenige, aber weiterführende Literaturangaben mit mindestens einer deutschen Uebersichtsarbeit. Sehr hilfreich sind die leider nicht allzu zahlreichen Algorithmen zur stadiengerechten Abklärung und Behandlung. In verschiedenen Organ-Kapiteln liessen sich die Informationen tabellarisch noch rascher und besser erfassen. Auch wenn das Buch mit 517 Seiten bereits recht dick geworden ist, würde es im Anhang eine tabellarische Uebersicht über die gebräuchlichen Krebsmedikamente vertragen, damit könnten entsprechende Angaben bei den Organtumoren entfallen.

Wem dient dieses neuartige, pionierhafte, leider etwas unhandliche Buch? Meines Erachtens in erster Linie nicht-onkologisch tätigen Fachärzten, Hausärzten, Pflegenden – und wohl auch interessierten und gebildeten Laien, Patientinnen/Patienten und ihren Angehörigen. Für eine hoffentlich bald notwendige 2. Auflage sollten die erwähnten «Schönheitsfehler» behoben werden.

Korrespondenz:

Dr. Walter Felix Jungi Kirchhalde 7 CH-9300 Wittenbach wf.jungi@bluewin.ch

AGENDA

2014	
10.04. Olten	Schweizer Fachtagung Psychoonkologie der SGPO Information: Claudia Neri, Sekretariat SGPO, Tel. 031 389 93 27, kontakt@psycho-onkologie.ch, www.psycho-onkologie.ch
2426.04. Warth b. Frauenfeld	18. Internationales Seminar «Palliativbetreuung von Tumorkranken» Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP Frau Gabi Laesser, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen, deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch
1618.05. Moscow, RU	1 st Eurasia Masterclass in Clinical Oncology European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan Organisation: dmengato@eso.net, further information: www.eso.net
1722.05. Ljubljana, SI	5th ESO-SIOP Europe Masterclass in Paediatric Oncology European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona, fmarangoni@eso.net, www.eso.net
0506.06. Madrid, ES	6th Familial Cancer Conference European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, dmengato@eso.net, www.eso.net
0711.06. Belfast, UK	ESO Masterclass on Systematic Reviews in Cancer Care, Guidelines and Research European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, fmarangoni@eso.net, www.eso.net
2627.06. Bern	SAKK Halbjahresversammlung New venue: Bernexpo, Bern, www.sakk.ch
1925.07. Ioannina, GR	11 th ESO-ESMO Course on Oncology for Medical Students European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona, dknupfer@eso.net, www.eso.net
28.08. Bern	SAKK CRC/CTN Training Course www.sakk.ch/en/calendar/education
0405.09. St. Gallen	17. Internationales Seminar «Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis» Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), Frau Gabi Laesser, c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen, deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch
Oktober Ulm, DE	Master Online Studiengang Advanced Oncology – Anmeldeschluss 15.04.14 Master of Science (MSc), Lehrsprache Englisch, berufsbegleitend, online – 60 ECTS Punkte, Dauer 4 Semester Kontakt: masteroncology@uni-ulm.de
0407.10. Ermatingen	ESO-ESSO Masterclass in Breast Cancer Surgery European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, rdemartini@eso.net, www.eso.net
23.10.+30.10. Bern	SAKK Investigators' Education www.sakk.ch/en/calendar/education
2425.10. Lugano	World Oncologic Forum (WOF) - Stop Cancer Now!: Treat the Treatable European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona, azampetti@eso.net, www.eso.net
0507.11. Tel Aviv, IL	BCY2 - 2nd Breast Cancer in Young Women Conference European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, fmarangoni@eso.net and rventura@eso.net, www.eso.net
1415.11. 1213.12. St. Gallen	Basiskurs Onkologische Palliativmedizin 2014 (2 Module, jeweils Freitag 14.00 Uhr bis Samstag 17.00 Uhr) Kantonsspital St. Gallen, Palliativzentrum, Haus 33, 9007 St. Gallen Info + Anmeldung: Herr Benjamin Rhyner, benjamin.rhyner@kssg.ch, Tel. +41 (0)71 494 35 50
2021.11. St. Gallen	SAKK Halbjahresversammlung www.sakk.ch
2015	
1214.03. St. Gallen	Advanced Prostate Cancer Consensus Conference Contact: prostatecancerconsensus@kssg.ch, www.prostatecancerconsensus.org
1720.06. Lugano	ICML - International Conference on Malignant Lymphoma www. lymphcon.ch