

März 2016

01

Erscheint vierteljährlich
Jahrgang 36

**SCHWEIZER
KREBSBULLETIN
BULLETTIN SUISSE
DU CANCER**

Titelbild: HUG
Hôpitaux Universitaires
de Genève, S. 39

Schwerpunktthema:
Prävention

Editorial

- 1 The European Code against Cancer is for everybody!
F. Cavalli

Pressespiegel

- 3-9 Cancer in the media

Krebs-Politik beleuchtet

- 11 Das nationale Krebsregistrierungsgesetz auf der Zielgeraden!
12 Dernière ligne droite pour la loi fédérale sur l'enregistrement des maladies oncologiques!
P. Imbof

Nationale Strategie gegen Krebs

- 13 Die Nationale Strategie gegen Krebs und Interprofessionalität
14 Stratégie nationale contre le cancer et inter-professionnalité
P. Groux

**Ein kontroverses Thema:
Lungenkrebs-Screening**

- 17-19 Lungenkrebs-Screening: ja unbedingt, aber...
T. Frauenfelder, W. Weder
20-21 Lungenkrebs Screening: Contra
E. W. Russi

**Schwerpunktthema
Prävention – European Code against Cancer**

- 23-24 «Wissenschaftlich abgesicherte Empfehlungen, die sich an jeden Einzelnen richten» – Interview mit Joachim Schüz
O. Schipper
26-27 Leiden verstehen – Schlüssel zur Prävention psychischer Krankheit in der Onkologie
S. Büchi
29-33 Ursachen von Krebs bei Kindern: Was verrät der Wohnort?
J.E. Lupatsch, C. Kreis, F. Niggli, C.E. Kuebni, B.D. Spycher

Spezialartikel

- 35-37 «La santé n'est pas un coût... c'est un investissement»
S. Ferrari

Swiss Cancer Center: HUG

- 39-48 Cancer Center Geneva University Hospital (HUG)
The patient at the heart of a comprehensive management
P.-Y. Dietrich

**SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft
für Klinische Krebsforschung**

- 50-55 SAKK News
C. Herren

**SPOG Schweizerische Pädiatrische
Onkologie Gruppe**

- 57-62 New developments in the treatment of retinoblastoma
M. Beck Popovic

**NICER National Institute for Epidemiology
and Registration**

- 67-74 Subsite-specific colorectal cancer trends in Switzerland (1989-2012)
M. Lorez

KLS Krebsliga Schweiz

- 77 Den Europäischen Kodex gegen Krebs im Präventionsbus der Krebsliga hautnah erleben
78 Découverte pratique du Code européen contre le cancer avec le bus de la Ligue contre le cancer
P. Frei, C. Müry
79 Ausgewogene Ernährung – Une alimentation équilibrée
80 US-Forschungspreis für in der Schweiz tätigen Brustkrebsforscher
O. Schipper
81 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz
Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer
82 Robert Wenner Award 2016 of the Swiss Cancer League
83 Swiss Bridge Award 2016

OPS Onkologiepflege Schweiz

- 80 Fortbildungen – formations continues 2016

Cooperative Groups

- 86-88 Important amendments to the protocol of the IELSG 37 randomized study on the role of mediastinal radiotherapy in primary mediastinal B-Cell lymphoma (PMBCL)
A. Davies, M. Martelli, E. Zucca

Der seltene Fall

- 90-93 Transarterial embolisation as first line treatment for severe hypoglycemia induced by (metastatic) malignant solitary tumor
T. Koessler, G. Gastaldi, A. Sanchez-Pareja, S. Terraz, F. Rix, M. Heddad Masson, N. Mach, A.-L. Rougemont, W. Cacheux

Kongressberichte

- 95-96 Update on chronic lymphocytic leukemia at ASH
D. Rossi
97-100 ESGO19 – European Gynecological Oncology Congress 2015
C. Creutzberg, C. Sessa

Bücher

- 101 TREIBSAND – Was es heisst, ein Mensch zu sein, von Henning Mankell
F. Cavalli

102 Agenda

The European Code against Cancer is for everybody!

The main focus of the present Bulletin is related to the 4th update of the European Code against Cancer which we have already published in a previous issue and which the reader can now find on page 25 and 28. This last version of the Code was prepared during two years of meetings and studies by a very broad international committee, to which I was also participating and which met regularly at the IARC in Lyon. The committee was chaired by Dr. Schüz, from whom you can find an exhaustive interview on page 23.

The 12 recommendations, which are presented in a short straightforward manner by using a plain language, deal with all the measures which can be taken by everybody in order to avoid 40-45% of tumours, which are related to our way of life and to the environment. As explained by Dr. Schüz in his interview, the 4th edition of the Code is much more complete and includes some new aspects: e.g. the role of radon, the recommendation for HPV-vaccination, the role of hormones and lactation in breast cancer, much more precise recommendations as regards physical activity, obesity and eating behaviours. At <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en> readers may find not only the description of the 12 recommendations, but mainly a huge «Q&A» section, where it has been attempted to answer the most relevant questions, which the majority of the people will come up with.

The only weakness of this Code is the absence of recommendations for policy-makers on what to change at the level of the society and not only in the individual life.

Last summer the Code was officially accepted and transformed into an official recommendation by the EU Commission. The Swiss media have so far not given particular attention to this Code. Moreover, when recently one of the points («The role of red meat in colorectal cancer») was separately classified as group IIA, «probably carcinogenic to humans», the reaction in our media was far from being acceptable. Prof. Cerny has already published a strong editorial (info@onkologie 06/2015, p. 1) attacking a way of presenting information which has more to do with the so called «infotainment» than with serious reporting. Because of the fact that «Wurst» in German means both «sausage» as well as «it doesn't matter», newspapers mostly just made a lot of jokes about «Wurst being Wurst». Since the IARC recommendation was based on the evaluation of more than 800 studies, this way of approaching the problem is appalling. This has more to do with the currently prevailing right-wing attitude of considering useless most of the experts' opinions. It is this «Weltanschauung» that led the Swiss Parliament to turn down the proposition of having a prevention law, which would have allowed Switzerland to be better equipped in fighting non communicable diseases. This is basically the attitude which leads to the fact that in Switzerland preventive medicine is not taken seriously. As always, lazy journalists are not learning from what has happened in the past. I could recall many stories. But one is more than sufficient. For many years right-wing politicians in Switzerland did everything to avoid that asbestos would be declared a strong carcinogen and therefore forbidden. As a consequence, nowadays we are still suffering for such appalling decisions. Still today, when our Parliament is doing everything to decrease compensation for asbestos victims, there is no outcry of scandal in the media. Probably because this does not belong to «infotainment».

Franco Cavalli

References

- ¹ J Schüz, C Espina, P Villain et. al. European Code against Cancer 4th edition: 12 ways to reduce your cancer risk. Cancer Epidemiology 2015;39S:S1-S10

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: Claudia Herren, SAKK, Effingerstrasse 40, 3008 Bern
 Tel. 031 389 93 09, Fax 031 389 92 00, Email: claudia.herren@sakk.ch

NICER

Nationales Institut für Krebs epidemiologie 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

SPOG

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe suisse d'oncologie pédiatrique
 Präsident: Prof. Dr. Felix Niggli, Universitätskinderhospital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich
 Tel. 044 266 71 11, Fax 044 266 78 34, Email: felix.niggli@kispi.uzh.ch

KLS

Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer
 Verantwortlich: Flavia Nicolai, KLS, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern
 Tel. 031 389 94 13, Fax 031 389 91 62, Email: flavia.nicolai@krebssliga.ch

KFS

Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer
 Verantwortlich: Dr. Ori Schipper, KFS, Effingerstrasse 40, Postfach 7021, 3001 Bern
 Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, Email: ori.schipper@krebssforschung.ch

ISREC

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

SASRO

Scientific Association of Swiss Radiation Oncology
 Responsible: Prof. 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

OPS

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

SGPO

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

SGMO

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

SGPath

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie SG Path
 Verantwortlich: PD Dr. med. Ellen C. Obermann, Pathologie, Universitätsspital Basel, Schönbeinstrasse 40, CH-4031 Basel
 Tel. 061 265 27 57, Fax 061 265 31 94, Email: ellen.obermann@usb.ch

Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:

Amgen Switzerland AG
 ARIAD Pharmaceuticals
 Astellas Pharma AG
 AstraZeneca AG
 Baxalta Schweiz AG
 Bayer (Schweiz) AG
 Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH
 Bristol-Myers Squibb SA
 Celgene GmbH
 Eli Lilly (Suisse) SA

Genomic Health Intl Sàrl
 Gilead Sciences Switzerland Sàrl
 Janssen-Cilag AG
 Jazz Pharmaceuticals
 Lipomed AG
 Merck (Schweiz) AG
 MSD Merck Sharp & Dohme AG
 Mundipharma Medical Company
 Novartis Pharma (Schweiz) AG
 Pfizer AG

PharmaMar S.A.
 Pierre Fabre Pharma AG
 Roche Pharma (Schweiz) AG
 Sandoz Pharmaceuticals AG
 Sanofi-Aventis (Schweiz) AG
 Spectrum Pharmaceuticals
 Takeda Pharma AG
 Teva Pharma AG
 Vifor AG

Heilkraft des Krauts

Der Medizinnobelpreis würdigt Naturstoffe als Inspirationsquelle für neue Medikamente

Ein indischer Reporter stellte auf der Pressekonferenz zur Verleihung des diesjährigen Medizinnobelpreises eine zentrale Frage: Ob mit dem Preis alternative Behandlungsmethoden rehabilitiert werden würden? Auf den ersten Blick musste es so aussehen: Zwei Wissenschaftler werden die Medaille für die Entdeckung eines Wirkstoffes aus Bodenbakterien erhalten und eine Forscherin erhält sie für einen Inhaltsstoff, den sie aus dem Einjährigen Beifuss extrahierte.

Schon reiben sich Naturheilkundler die Hände. Haben sie nicht schon immer gesagt, dass die besten Mittel aus der Natur kommen? Und weil die Chinesin Youyou Tu mit den Worten vorgestellt wurde, sie habe auf dem Gebiet der Traditionellen Chinesischen Medizin gearbeitet, fühlten sich die Anhänger der TCM ebenso rehabilitiert. Aber ein Mitglied des Preiskomitees stellte sogleich klar, dass sich die Wissenschaftler von der Natur lediglich haben inspirieren lassen. Sie entwickelten Einzelsubstanzen, mehr Chemie als sanften Tee also. Preiswürdig war, dass die Forscher effektive Wirkstoffe gegen zwei der größten Geißeln von Entwicklungsländern gefunden hatten: gegen die Erreger von Malaria und gegen Fadenwürmer, die Flussblindheit und Elefantiasis auslösen. ...

...

Auch die Karriere des zweiten Medikaments begann als Naturstoff. In den sechziger Jahren waren Versuche, Malaria auszurotten, weitgehend gescheitert: Der Erreger, Plasmodium genannt, war gegen alle Therapeutika resistent geworden. Mao Zedong gab die Anweisung, nach einem neuen Mittel zu fahnden. Einer der Experten, die Chinas Staatspräsident beauftragte, war Youyou Tu. Sie konsultierte alte Ärzte, trug mehr als 2000 Rezepte aus Jahrtausenden chinesischer Medizin zusammen – und wurde schließlich fündig. Qinghao hieß das Kraut, das die Fieberschübe der Malaria beseitigen sollte, im Deutschen ist es bekannt unter dem Namen Einjähriger Beifuss.

Tu extrahierte den Artemisinin genannten Inhaltsstoff aus der Pflanze und testete ihn: Doch er war nur in 30 bis 40 Prozent der Fälle wirksam. Im *Handbuch der Mittel für den Notfall* des Alchemisten Ge Hong aus dem Jahr 340 fand sich die Lösung in Form eines genauen Rezepts des Beifusssud: ein Teil Qinghao auf zwei Teile kaltes Wasser, hieß es da. Weil Tu den Wirkstoff gekocht hatte, war er weniger wirksam geworden. Die Extraktion mit Äther war noch

schonender und brachte 1971 den Durchbruch. Weil die Substanz völlig anders aufgebaut ist als alle anderen Wirkstoffe zuvor, gab es zunächst keine Resistenzen bei den Parasiten. Heute gilt Artemisinin in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff als das Nonplusultra der Malariatherapie.

Peter Seeberger vom Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung findet es «einfach super», dass seine chinesische Kollegin den Nobelpreis bekommen wird. «Sie hat einen ungewöhnlichen Ansatz gewählt, und sie war hartnäckig.» Artemisinin sei von einzigartiger Wichtigkeit und habe Millionen von Menschen das Leben gerettet.

Eines trübt die Freude an der Wunderdroge: Die Behandlung einer Malariainfektion mit sechs Tabletten kostet etwa zehn Euro. Die Gesundheitsausgaben in Westafrika liegen pro Jahr und Person aber bei umgerechnet 50 Cent. Die Rohstoffe des Medikaments kommen zwar aus unterentwickelten Ländern, die Wertschöpfung dagegen geschieht fast ausschließlich in den entwickelten Staaten.

Dass es anders geht, zeigt Vietnam. Das Land hat die Malaria unter anderem dank Artemisinin-Präparaten komplett im Griff, es produziert die Wirkstoffe weitgehend in Eigenregie, inzwischen auch mit Unterstützung von Seeberger. Der deutsche Forscher hat ein Verfahren entwickelt, das noch mehr Inhaltsstoffe aus den Pflanzen für die Produktion des Medikaments herauskitzelt. Das macht es günstiger. Noch ist nicht sicher, ob die Welt wirklich für ein billiges Malariamedikament bereit ist. Dafür ist der Markt zu lukrativ. «Wenn man sieht, was Youyou Tu geleistet hat, ist das sehr bedauerlich», sagt Seeberger.

Die Zeit, 8. Oktober 2015

Kommentar der Redaktion

Es ist sehr bemerkenswert, dass die chinesische Ärztin Youyou Tu für die Entdeckung der Wirksamkeit einer natürlichen Substanz gegen Malaria – genannt Artemisinin – den Nobelpreis gewonnen hat. Ein Bekannter von mir sagte richtigweise dazu: Heutzutage würde sie, um diese Studie durchzuführen, kaum ein Stipendium bekommen, geschweige denn einen Forschungsgrant des Nationalfonds. Müssen wir wieder mal über die Bücher?

U.S. tobacco industry leans on a big friend

When the Irish prime minister visited the U.S. Chamber of Commerce last year, he had a message to deliver. Ireland's economy was recovering and his country was still open for business. «Call me anytime» he told business leaders.

But Thomas J. Donohue, the chief executive of the chamber, had his own agenda. During the visit, he tried to persuade the prime minister to reject Irish antismoking legislation that would require tobacco companies to sell cigarettes in plain packages with images of diseased lungs or cancer patients.

«Such a measure would undercut well-established protections for intellectual property,» Mr. Donohue wrote to the prime minister, Enda Kenny, in a follow-up letter. The chamber head also sent a letter signed by several other business groups encouraging the same. Even the chamber's Polish affiliate weighed in. ...

...

His latest effort is the boldest. The chamber and its foreign affiliates are pressuring governments around the world to turn back antismoking legislation. That pits Mr. Donohue against groups like the World Health Organization, whose officials refer to the chamber as a tobacco industry front group.

For tobacco companies doing business abroad, Mr. Donohue came to power at a pivotal moment.

The W.H.O. and many foreign governments were starting to collaborate on efforts to curb smoking. New rules had also come into effect barring State Department officials from working against foreign antismoking laws.

But the chamber has no such restrictions and has long-established connections to the American government. Diplomats at more than 40 American embassies serve as honorary board members or in other capacities at the chamber's foreign affiliates, blurring the lines between the organization's policy and American policy.

The chamber's own letters, many of which have been published in The New York Times, show the extent of the tobacco campaign, including an attack on excise tax in the Philippines, cigarette advertising bans in Uruguay and restrictions on smoking in public places in Moldova. Many nations, including Ireland, have rejected the chamber's entreaties. ...

...

**International New York Times,
October 12, 2015**

Der beste Arzt kommt aus der Nähe

Wer mit Schmerzen im Spital liegt, will so reden, wie ihm der Schnabel gewachsen ist. In einer Studie des Spitalverbandes H+ geben 93 Prozent der Befragten an, dass es ihnen wichtig sei, dass das Spitalpersonal ihre Sprache spreche. Dasselbe gilt wohl auch für den Besuch beim Hausarzt. Zu Recht: Missverständnisse können eine Ursache von Falschbehandlungen mit fatalen Folgen sein. Der einfachste Weg, eine problemlose Kommunikation sicherzustellen, führt über die Ausbildung von genügend einheimischen Ärzten. Es ist deshalb grundsätzlich erfreulich, dass medizinische Unterrichtsstätten plötzlich wie Pilze aus dem Boden zu schießen scheinen. Die ETH Zürich bietet bald einen Bachelor-Lehrgang an, im Tessin gibt es ab 2019 einen Master, und auch die Universitäten in Freiburg, St. Gallen und Luzern wollen Ausbildungskapazitäten auf- oder ausbauen.

Man kann sich fragen, ob angesichts des Ärztemangels nicht Hyperaktivität ausgebrochen ist. Mit zehn medizinischen Fakultäten wäre die Schweiz weit besser ausgestattet als Österreich, wo nur drei Universitäten das Studium anbieten. Sich wie das Nachbarland auf wenige Standorte zu beschränken, würde günstigere Lehrgänge pro Absolvent und eine stärkere Gewichtung der Forschung ermöglichen. Zudem läuft eine kleinteiligere Ausbildungslandschaft dem Trend einer Konzentration in der Spitzenmedizin entgegen.

Dennoch gibt es – neben der hiesigen Sprachenvielfalt – gute Gründe für den Schweizer Sonderweg. Die sechs Kantone mit medizinischen Fakultäten haben zuletzt viele neue Ausbildungsplätze geschaffen. Ihr Elan ist aber erlahmt. Die Zahl der Abgänger reicht so nicht aus, um den künftigen Bedarf an Ärzten zu decken. Wenn nun weitere Kantone mithelfen wollen, die Last zu tragen, ist das positiv. Zumal auch die Regionen davon profitieren: Wenn Ostschweizer in St. Gallen und Innerschweizer in Luzern Medizin studieren können, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass sie in ihrer Heimatgegend bleiben – und dort die Lücken bei den Hausärzten füllen.

Dass nach Jahren des Stillstands jetzt gleich mehrere Projekte für die Medizinerausbildung Fahrt aufnehmen, ist einem föderalistischen Zusammenspiel zu verdanken. Die 100 Millionen Franken, die der Bundesrat zur Verfügung stellen will, entfalten in den Kantonen die gewünschte Wirkung. Was noch fehlt, ist eine Gesamtschau: Alle Akteure sollten sich an einen Tisch setzen und die neuen Wege in den Arztberuf von A bis Z durchplanen. Sonst besteht die Gefahr, dass die Bachelor- und Master-Lehrgänge zu wenig gut aufeinander abgestimmt sind. Oder die Ausbildungsstellen könnten an einer zu geringen Anzahl von Praxisplätzen in den Spitälern scheitern.

Neue Zürcher Zeitung, 14. Oktober 2015

Im Kern überraschend

Anders als bisher vermutet, tragen Körperzellen des Menschen kein einheitliches Erbgut in sich, sondern bilden Mosaik. Das könnte viele Krankheiten erklären

Lange schon hütet die Genetik ein kleines, schmutziges Geheimnis. Nun lässt es sich nicht länger kaschieren. Zu groß ist es geworden. Ausgerechnet die jüngsten Erfolge der Disziplin drohen einen ihrer zentralen Stützpfiler umzustürzen. Das Lehrbuchwissen, nach dem alle Körperzellen des Menschen ein identisches Genom beherbergen, erweist sich als fundamentaler Irrtum.

Die Idee, dass es – wenn überhaupt – keine nennenswerten genetischen Differenzen zwischen den Körperzellen gebe, war einst ein Credo der biomedizinischen Forschung. Bekannt war zwar, dass es beim Wachstum immer wieder einmal zu Fehlern während der Zellteilung kommt, dass also das Erbgut der Tochterzelle nie ganz identisch mit dem der Mutterzelle ist. Doch ernst genommen wurde das Problem nie.

Ohnehin gab es keine Technik, die Untersuchungen und Vergleiche einzelner Zellen erlaubt hätte. Um ein einziges Erb molekül aufzuschlüsseln, brauchen Forscher viele Kopien davon. Früher extrahierten sie dazu einfach das genetische Material aus verschiedenen leicht zugänglichen Geweben, zum Beispiel aus dem Blut oder der Mundschleimhaut. Damit, so dachten die Experten, habe man auch die Erbinformation von allen anderen Körperzellen zur Hand – etwa von denen im Hirn oder in der Leber. Wie hätte es anders sein können? Immerhin entstehen sie alle aus der einen befruchteten Eizelle, deren Erbgut sich in allen Zellen des daraus entstandenen Körpers wiederfinden sollte. Der Unterschied sollte allenfalls darin bestehen, dass in den verschiedenen Geweben unterschiedliche Gene aktiv seien.

Dieser Trugschluss hat sich jahrzehntelang aufrechterhalten. Im Glauben, es handele sich um identische Kopien, untersuchten die Wissenschaftler Proben mit Millionen Zellen. Unterschiede gingen in dieser Masse unter. Inzwischen gibt es aber Dekodierverfahren, mit denen sich selbst das Erbgut einer einzelnen Zelle zuverlässig im Labor vervielfachen und in den Blick nehmen lässt. So ergibt sich ein weit detaillierteres Bild. Es zeigt sich: In Wahrheit gleicht wohl keine Zelle der nächsten.

Unverkennbar ist mittlerweile, dass das Genom eines Menschen nicht stabil ist, sondern sich stetig umwandelt. Bei den unzähligen Zellteilungen, die das werdende Leben aufbauen, verändert sich die Struktur des menschlichen Quellcodes. Bald regiert den Körper kein einheitlicher Bestand an Erbdaten mehr, vielmehr herrscht ein Patchwork aus Zellverbänden mit

diversen Genausstattungen. Im September kam die Forscherzunft in Heidelberg zur Bestandsaufnahme zusammen – Motto: «The mobile Genome» – das bewegliche Erbgut.

Die ersten Facetten des Mosaiks entstehen bereits im befruchteten Ei. Schon bei der ersten Zellteilung des Embryos kann es zu Verschiebungen, Verlusten oder Vervielfachungen von Informationen kommen. Dann trägt dieser Mensch später in der Hälfte seiner Körperzellen die neuen Abweichungen, nämlich in allen Nachkommen der einen veränderten Tochterzelle des Eis. Je später in der Entwicklung solche Mutationen auftreten – und offenbar geschieht dies andauernd –, desto weniger Zellverbände sind schliesslich im erwachsenen Körper davon betroffen. ...

Die Zeit, 15. Oktober 2015

Dünne Luft für Chinas Raucher

Die Vertreibung aus dem Paradies

Mehr als eine Million Chinesen sterben pro Jahr an den Folgen des Tabakkonsums. Die Regierung will dem Einhalt gebieten. Doch das Vorhaben könnte nicht zuletzt an der Renitenz der Raucher scheitern.

«Wenn man nach dem Essen eine Zigarette raucht, fühlt man sich besser als Gott», lautet eines der zahlreichen chinesischen Sprichwörter. In einem gottgleichen Dauerzustand müsste sich demnach der einstige Staatslenker Mao Zedong gewähnt haben. Er war Kettenraucher und offenbar ein Vorbild für viele Landsleute. Jeder dritte der weltweit eine Milliarde Raucher ist Chinese; und fast jede zweite der insgesamt 5,6 Billionen verkauften Zigaretten ging im vergangenen Jahr im Reich der Mitte über den Ladentisch. Chinas Einzelhandel setzte 2014 mit dem Verkauf von Zigaretten 226 Milliarden Dollar um – und das trotz sehr niedriger Preise. Das entspricht dem Neunfachen des Umsatzes in Russland, dem – gemessen am Erlös – zweitgrössten Zigarettenmarkt weltweit, wie aus Zahlen der Campaign for Tobacco-Free Kids hervorgeht. Diese setzt sich für eine Einschränkung des Tabakkonsums ein.

First Lady als Botschafterin

Bei der politischen Führung Chinas löst dieser Tabakkonsum nicht mehr nur gute Gefühle aus – es gibt Zeichen für ein Umdenken. An der Tagung des Nationalen Volkskongresses im März dieses Jahres herrschte erstmals in dessen Geschichte striktes Rauchverbot. Den Repräsentanten des Staates wurden aber nicht nur für den grossen Auftritt am Nationalen Volkskongress Daumenschrauben angelegt. Sie dürfen im Anschluss an offizielle Essen keine Tabakprodukte mehr an-

bieten sowie in Schulen, Spitälern, Theatern und öffentlichen Verkehrsmitteln nicht mehr rauchen. Zudem gilt ein landesweites Rauchverbot in Regierungsgebäuden.

Die First Lady, Peng Liyuan, geht mit gutem Beispiel voran. Sie exponiert sich als Botschafterin im Kampf gegen den Qualm. Eine Vorbildfunktion im Kampf gegen den Tabakkonsum soll auch dem in Peking geltenden Anti-Raucher-Gesetz zukommen. Seit Anfang Juni ist es in Chinas Hauptstadt verboten, am Arbeitsplatz, in öffentlichen Verkehrsmitteln sowie in öffentlichen Räumen zu qualmen. Die auf den Verkauf von Alkohol und Tabakwaren spezialisierten Einzelhändler, von denen es mehr als fünf Millionen gibt, müssen Hinweise aufstellen, auf denen Warnungen wie «Rauchen schadet Ihrer Gesundheit» und «Keine Tabakwaren für Minderjährige» stehen. Rauchen sowie der Verkauf von Zigaretten ist zudem in der Nähe von Schulen sowie Spitälern untersagt.

Rund 1400 staatliche Kontrolleure sowie 10 000 Freiwillige achten in Peking darauf, dass die Vorgaben eingehalten werden. Pekinger können Verstösse auch durch einen Anruf bei einer Hotline oder per App anzeigen. Laut offiziellen Angaben haben die Kontrolleure in den ersten vier Monaten mehr als 26 000 Lokalitäten wie Bars und Restaurants unter die Lupe genommen; die verhängten Strafen für die Gastwirte, die Raucher duldeten, beliefen sich auf 497 000 Yuan (75 000 Franken), die Bussen für die Raucher summierten sich auf 26 200 Yuan (4000 Franken).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) verfolgt die Entwicklung in Peking mit Wohlwollen. Der Leiter der Pekinger WHO-Repräsentanz, Bernhard Schwartländer, erkennt als Folge des Gesetzes gewaltige Veränderungen. In vielen Bars und Restaurants sei die Zahl der Raucher deutlich gesunken und die Luftqualität habe sich verbessert, sagt der deutsche Mediziner. Inzwischen sieht man viele Raucher vor den Lokalen stehen, die dort ihrem Laster fröhnen.

Weshalb die Chinesen im Ruf stehen, sich mit der Einhaltung von Gesetzen schwerzutun, zeigt sich nun auch in Peking immer wieder – sei es auf öffentlichen Toiletten oder in Restaurants, wo Gäste nach dem Essen am Tisch eine Zigarette rauchen. Nicht alle der mehr als vier Millionen Raucher in Chinas Hauptstadt lassen sich domestizieren. Dabei steht der wahre Lackmustest – die kalte Jahreszeit – erst noch aus.

Schutz der Passivraucher

Allen Unkenrufen zum Trotz ist das neue Anti-Raucher-Gesetz in Peking dennoch ein erster erfolgversprechender Ansatz, um Raucher in die Schranken zu weisen. In China haben zwar 14 Städte vergleichbare gesetzliche Verbote implementiert, doch diese enthielten zu viele Schlupflöcher und seien deshalb zum Scheitern verurteilt, moniert Schwartländer. Auch Peking hatte

im Vorfeld der Olympischen Spiele 2008 wegen zu vieler Ausnahmen und einer mangelnden Kontrolle mit einem Anti-Raucher-Gesetz Schiffbruch erlitten.

Es gehe nicht um eine Bevormundung der Raucher, sagt Angela Pratt, die im Pekinger WHO-Büro für die Tobacco Free Initiative verantwortlich ist. Vielmehr seien jene zu schützen, die als Passivraucher unter dem Qualm litten. Laut WHO-Schätzungen rauchen in China 700 Millionen Personen mindestens einmal pro Tag passiv mit, unter ihnen sind 180 Millionen Kinder. Der hohe aktive und passive Zigarettenkonsum spiegelt sich in den Statistiken. Jährlich sollen in China 1,1 Millionen Menschen an den Folgen sterben. Und eine jüngst veröffentlichte Studie, welche sich mit der Sterblichkeit von Frauen und Männern als Folge von Tabakkonsum befasst, wagt die düstere Prognose, dass sich dieser Wert bis 2030 verdoppeln werde.

Vor dem Hintergrund solcher Zahlen und der erfolgreichen Implementierung des Anti-Raucher-Gesetzes in Peking könnte die Zentralregierung sich in ihrem Vorhaben bestärkt fühlen, ihren im November vergangenen Jahres vorgelegten Entwurf zu verabschieden. Dieser sieht ein landesweites Verbot von Tabakwerbung vor, an öffentlichen Orten wie Restaurants und Bars soll eines Tages in ganz China Rauchen verboten sein, und mindestens auf der halben Zigarettenschachtel müssen Warnungen zu sehen sein, die vor den Folgen des Konsums warnen.

Wichtiger Steuerzahler

Ob der Entwurf in dieser für chinesische Verhältnisse radikalen Form jemals verabschiedet wird, ist jedoch zweifelhaft, denn die Raucher-Lobby sitzt an den Schalthebeln der Macht – und schreibt die Gesetze mit. In China gibt es mit der staatseigenen China National Tobacco Corporation (CNTC) einen Monopolisten, der den chinesischen Zigarettenmarkt fast komplett dominiert. Das strahlt auch auf den Weltmarkt aus: 44 Prozent aller weltweit hergestellten Zigaretten stammen aus dessen Haus. Im Vergleich dazu wirken Grosskonzerne wie Philip Morris International und British American Tobacco mit Weltmarktanteilen von 15 beziehungsweise 11 Prozent unbedeutend.

Zudem teilt sich CNTC mit der State Tobacco Monopoly Administration die Website – dabei handelt es sich um jene Institution, die den Monopolisten eigentlich beaufsichtigen sollte. Sie ist gleichzeitig Referee und Spieler, was viel über ihre Rolle aussagt. Sie machen gemeinsame Sache. Mehr als zehn Jahre war der jüngere Bruder von Regierungschef Li Keqiang stellvertretender Chef der Monopolbehörde. Anfang dieses Jahres wurde er versetzt, um nicht länger im Verdacht eines Interessenkonflikts zu stehen.

Gegen ein landesweites Anti-Raucher-Gesetz haben das Unternehmen und sein offizieller

Aufpasser noch einen Pfeil im Köcher: Im vergangenen Jahr überwies CNTC umgerechnet 137 Milliarden Franken Steuern an die Zentralregierung – das entsprach sieben Prozent ihrer Einnahmen. Mit solchen Beträgen lässt sich auch in Peking gut für die vermeintlichen Interessen der Raucher weibel.

Neue Zürcher Zeitung, 24. Oktober 2015

IARC Monographs evaluate consumption of red meat and processed meat

The International Agency for Research on Cancer (IARC), the cancer agency of the World Health Organization, has evaluated the carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat.

Red meat

After thoroughly reviewing the accumulated scientific literature, a Working Group of 22 experts from 10 countries convened by the IARC Monographs Programme classified the consumption of red meat as *probably carcinogenic to humans* (Group 2A), based on *limited evidence* that the consumption of red meat causes cancer in humans and *strong mechanistic evidence* supporting a carcinogenic effect. This association was observed mainly for colorectal cancer, but associations were also seen for pancreatic cancer and prostate cancer.

Processed meat

Processed meat was classified as *carcinogenic to humans* (Group 1), based on *sufficient evidence* in humans that the consumption of processed meat causes colorectal cancer.

Meat consumption and its effects

The consumption of meat varies greatly between countries, with from a few percent up to 100% of people eating red meat, depending on the country, and somewhat lower proportions eating processed meat.

The experts concluded that each 50 gram portion of processed meat eaten daily increases the risk of colorectal cancer by 18%.

«For an individual, the risk of developing colorectal cancer because of their consumption of processed meat remains small, but this risk increases with the amount of meat consumed» says Dr Kurt Straif, Head of the IARC Monographs Programme. «In view of the large number of people who consume processed meat, the global impact on cancer incidence is of public health importance.»

The IARC Working Group considered more than 800 studies that investigated associations of

more than a dozen types of cancer with the consumption of red meat or processed meat in many countries and populations with diverse diets. The most influential evidence came from large prospective cohort studies conducted over the past 20 years.

Public health

«These findings further support current public health recommendations to limit intake of meat» says Dr Christopher Wild, Director of IARC. «At the same time, red meat has nutritional value. Therefore, these results are important in enabling governments and international regulatory agencies to conduct risk assessments, in order to balance the risks and benefits of eating red meat and processed meat and to provide the best possible dietary recommendations.»

Note to the Editor:

Red meat refers to all types of mammalian muscle meat, such as beef, veal, pork, lamb, mutton, horse, and goat.

Processed meat refers to meat that has been transformed through salting, curing, fermentation, smoking, or other processes to enhance flavour or improve preservation. Most processed meats contain pork or beef, but processed meats may also contain other red meats, poultry, offal, or meat by-products such as blood.

Examples of processed meat include hot dogs (frankfurters), ham, sausages, corned beef, and biltong or beef jerky as well as canned meat and meat-based preparations and sauces.

A summary of the final evaluations is available online in *The Lancet Oncology*, and the detailed assessments will be published as Volume 114 of the IARC Monographs.

For more information, please contact

Véronique Terrasse, Communications Group, at +33 (0)4 72 73 83 66 or terrassev@iarc.fr or Dr Nicolas Gaudin, IARC Communications, at com@iarc.fr

The International Agency for Research on Cancer (IARC) is part of the World Health Organization. Its mission is to coordinate and conduct research on the causes of human cancer, the mechanisms of carcinogenesis, and to develop scientific strategies for cancer control. The Agency is involved in both epidemiological and laboratory research and disseminates scientific information through publications, meetings, courses, and fellowships. If you wish your name to be removed from our press release e-mailing list, please write to com@iarc.fr.

**International Agency for Research on Cancer,
26 October 2015 Press Release n. 240**

Des pistes pour lutter contre le cancer du pancréas

Des nouvelles approches améliorent la compréhension de cette pathologie en constante augmentation.

Ça bouge dans le domaine des cancers du pancréas. Longtemps délaissées par l'industrie pharmaceutique, ces tumeurs redoutables font aujourd'hui l'objet d'une intense mobilisation, qui accélère la compréhension de leurs mécanismes intimes, et ouvre de nouvelles voies pour des traitements plus efficaces. Créée en 2014 à l'initiative des cliniciens et chercheurs travaillant dans ce domaine, la jeune Association française de recherches sur le cancer du pancréas vient ainsi d'organiser un congrès international à Marseille, du 28 au 30 octobre.

De son côté, une équipe nord-américaine a annoncé le 27 octobre dans la revue *Nature Medicine* avoir mis au point une nouvelle méthode permettant de cultiver en 3D des cancers pancréatiques, à partir de prélèvements de patients. Ces mini-tumeurs miment la morphologie et la biologie des cancers du pancréas. «D'un point de vue de la recherche, cette approche organoïde fournit une biobanque de tissus pour la découverte et la validation de nouveaux médicaments et cibles thérapeutiques, et pour la modélisation des résistances aux traitements», explique Senthil Muthuswamy, l'un des auteurs. En clinique, cette stratégie pourrait contribuer à la prise de décision thérapeutique.

Méconnus du public, les cancers du pancréas sont peu fréquents, mais en constante augmentation - environ + 10% depuis les années 1980. Surtout, leur pronostic, parmi les plus sombres en cancérologie, ne s'est guère amélioré, contrairement à celui des autres tumeurs. A l'échelle mondiale, ils sont au douzième rang des tumeurs malignes par leur incidence (338'000 nouveaux cas par an), mais au 7^e pour le nombre de décès (environ 330'000). A l'horizon 2013, ils pourraient même devenir la deuxième cause de mortalité par cancer derrière les tumeurs bronchiques, selon des prévisions publiées en 2014.

12'000 nouveaux cas par an

En France, le nombre de nouveaux cas est de 12'000 par an, répartis dans les deux sexes. L'âge moyen en diagnostic est de 70 ans. Les principaux facteurs de risque reconnus sont le tabac et l'obésité, ce qui, avec le vieillissement de la population, pourrait expliquer - au

moins en partie - l'augmentation du nombre de cas. Ces cancers sont aussi favorisés par une pancréatite chronique. Une prédisposition familiale est retrouvée dans 10% à 15% des cas. Le rôle d'expositions professionnelles à des produits chimiques (dérivés du pétrole, hydrocarbures...) est aussi reconnu. Celui de l'exposition aux pesticides est moins clair.

La maladie est souvent découverte à un stade avancé. La chirurgie, possible chez les 15% de patients sans métastases, reste le traitement le plus efficace. Une chimiothérapie est proposée dans les formes étendues. Le folfirinon, un cocktail de molécules disponible depuis deux ans, a augmenté la survie de plusieurs mois. D'autres approches en cours d'évaluation, dont des immunothérapies, semblent prometteuses.

«Il y a un gros effort de recherche fondamentale et translationnelle sur ce sujet, en France et aux Etats-Unis. C'est une période enthousiasmante, avec des collaborations fructueuses entre cliniciens et chercheurs», souligne Sophie Vasseur, du Centre de recherche en cancérologie de Marseille.

Parmi les axes innovants de ce colloque figure l'étude du micro-environnement de ces tumeurs. «L'une des caractéristiques de ces cancers est le dialogue intense entre cellules tumorales et cellules proches: fibroblastes, cellules inflammatoires, explique la chercheuse. On sait maintenant que le rôle de l'inflammation est *crucial dans la progression de ces tumeurs, ce qui ouvre des perspectives thérapeutiques.*»

L'équipe de Sophie Vasseur a de son côté montré que les cellules tumorales du pancréas ont un métabolisme très différent des cellules normales ou d'autres cancéreuses. «Elles sont très peu vascularisées et peu oxygénées», souligne-t-elle. Des particularités qui peuvent être mises à profit pour concevoir de nouvelles cibles médicamenteuses.

La chercheuse insiste aussi sur les recherches translationnelles. A Marseille, depuis deux ans, les prélèvements des patients avec un cancer pancréatique effectués au bloc opératoire sont envoyés dans son unité, pour des analyses complètes de leurs caractéristiques génétiques, moléculaires... Objectif: constituer une biobanque pour proposer un jour des traitements personnalisés, adaptés au profil de la tumeur du patient.

Le Monde, 4 novembre 2015

Death rate surges among middle-aged US whites

Drug and alcohol abuse and mental health issues in the US are contributing to an alarming surge in deaths among white middle-aged people, in a trend that has reversed decades of progress and is not being seen in other advanced economies.

Analysis from two Princeton economists, Anne Case and Angus Deaton, shows rising mortality among white men and women aged 45-54 since the late 1990s. The increase was caused not by factors such as heart disease or diabetes but by suicides and overdoses of prescription drugs and alcohol-related diseases.

If the white mortality rate in this age group had carried on declining at the rate recorded between 1979 to 1998, half a million deaths would have been avoided from 1999 to 2013. That compares with the number of lives lost in the Aids epidemic in the US.

Barack Obama has stepped up efforts to tackle opiate and prescription drug addiction as the US president enters his last year in office. Critics have said drug abuse is one of the few public health areas where the situation has deteriorated during his two terms in the White House.

Last month, Mr Obama visited West Virginia, the epicentre of the opiate epidemic, where twice as many people die from overdoses than the national average. «More Americans now die every year from drug overdoses than they do from motor vehicle crashes,» the president said.

The drug-related deaths of celebrities from Michael Jackson and Whitney Houston to actors such as Philip Seymour Hoffman, and the attention from television shows such as Breaking Bad, the problem remains stubborn. While the total number of overdose deaths is rising, the rise in heroin-related deaths is staggering, increasing almost threefold between 2010 and 2013.

Carl Sullivan, an addiction expert at West Virginia University, said the state faced a huge problem because patients who were once prescribed OxyContin, an addictive painkiller that is a form of oxycodone, had switched to heroin, which is cheaper and easier to obtain.

Part of the problem is that there are not enough doctors and therapists to treat addicts. Dr Sullivan estimated that an addict in West Virginia

had a one in six chance of finding a doctor. The problem had been exacerbated by doctors with little training in treating addiction opening up their own clinics, he added.

The research by Ms Case and her husband Mr Deaton, who last month won the Nobel Memorial Prize in Economic Science, was reported in the Proceedings of the National Academy of Sciences.

But while in other rich countries the mortality rate had continued to fall after 1998, in the US it had reversed, with gains of half a per cent a year, the academics found. And the turnaround had been confined to white non-Hispanics, they added.

In parallel with the gains, the authors found increases in self-reported mental health problems, pain and inability to work, as well as clinically measured deteriorations in liver function. The authors argued that while this «epidemic of pain, suicide and drug overdoses» preceded the financial crisis, it is possible that economic insecurity is playing a part in the problem. «Although all education groups saw increases in mortality from suicide and poisonings, and an overall increase in external cause mortality, those with less education saw the most marked increases,» the researchers said.

Jonathan Skinner, a Dartmouth economist who co-wrote a commentary on the analysis, said the findings were significant. «That this paper finds an increase in mortality among the middle aged is evidence that the combination of poor economic prospects, coupled with widespread use (and abuse) of opioids, has serious health consequences.»

According to a report from Trust for America's Health and the Robert Wood Johnson Foundation, drug overdoses have become the leading cause of injury death in the US. In 2013, 44,000 people died from drug overdoses, doubling the number recorded in 1999. More than half of the deaths were from prescription drug overdoses as opposed to illegal narcotics.

The US Food and Drug Administration recently declared opioid abuse to be a national epidemic, claiming an average of 45 lives through overdose each day. Among heroin addicts 80 per cent say they first became addicted to opioid prescription painkillers.

Financial Times, November 4, 2015

Raschere Lösung für Asbest-Opfer

Der Staat hat versagt: Zu lange wurden Arbeiter ohne ausreichenden Schutz krebserregenden Asbestfasern ausgesetzt; erst 1989 wurde in der Schweiz ein umfangreiches Asbestverbot eingeführt. Der Staat versagt immer noch: Jahrzehnte später besteht für die Opfer und ihre Angehörigen weiterhin keine Rechtssicherheit. So dreht sich das jüngste Bundesgerichtsurteil zu einem Aargauer Fall nicht um die Frage, ob einer Familie tatsächlich 213 000 Franken an Schadenersatz und Genugtuung zustehen. Die Lausanner Richter haben die Causa bloss wieder an Aarau adressiert. Die Aargauer Justiz soll sich nicht mehr darauf berufen, dass die Verjährungsfristen abgelaufen sind.

Die Verjährungsfristen sind ein juristischer Zankapfel. Der Europäische Gerichtshof für Menschenrechte beurteilte die bisherige Regelung, wonach Haftpflichtansprüche zehn Jahre nach dem Schaden ablaufen, als Verstoß gegen das Grundrecht des Zugangs zum Gericht – weil asbestbedingte Krankheiten wie Brustfellkrebs erst mehrere Jahrzehnte nach dem Einatmen der Asbestfasern ausbrechen. Die Politik muss nun mit einer Verlängerung der Verjährungsfristen diesen Missstand beheben, aber gleichzeitig nicht mit einer überzogenen Lösung neue Rechtsunsicherheit schaffen. Der Kern des Problems ist ohnehin anders zu lösen.

Die meisten Asbest-Opfer werden für Schweizer Verhältnisse genug entschädigt. Bei ihnen übernimmt die Berufsunfallversicherung (Suva) ohne jegliche Verjährungsfrist die Spitalkosten, eine Rente sowie Integritätsentschädigungen im Umfang mehrerer zehntausend Franken. Ob Opfer darüber hinaus selbst bei langen Verjährungsfristen Gelder erkämpfen könnten, ist fraglich und dürfte nur in jenen seltenen Fällen aussichtsreich sein, in denen dem Arbeitgeber «Grob-fahrlässigkeit» nachgewiesen werden kann. Handlungsbedarf besteht indes bei jenen Kranken, die nicht bei der Suva versichert waren, weil sie einem Nebenjob nachgingen oder ausserhalb der Arbeit, etwa als Angehörige von Arbeitern, mit den Fasern in Kontakt kamen. Solche Menschen (20 bis 30 Fälle im Jahr) können sich nur auf IV und Krankenkasse stützen. Das ist eine beklagenswerte Schlechterstellung. Just für solche Fälle ist der von einem runden Tisch aus Arbeitgebern, Gewerkschaften und Bund anvisierte Fonds für Entschädigungen besser als lange Haftpflichtprozesse. Das von Altbundesrat Moritz Leuenberger seit Februar geleitete Gremium hat ein zu langsames Arbeitstempo eingeschlagen. Die Aufgabe ist zugegebenermassen schwierig. Es geht nämlich auch darum, zu verhindern, dass aus Asbest-Opfern finanziell privilegierte Kranke werden.

Neue Zürcher Zeitung, 27. November 2015

Health spending in U.S. topped \$3 trillion last year

Health spending in the United States last year topped \$3 trillion - an average of \$9,500 a person - as five years of exceptionally slow growth gave way to the Affordable Care Act's expansion of Medicaid and private insurance coverage, and as prescription drug prices resumed their sharp climbs, the government said Wednesday.

Health spending grew faster than the economy in 2014, and the federal share of health spending grew even faster, as major provisions of the Affordable Care Act took effect.

Total spending on health care increased 5.3 percent last year, the biggest jump since 2007, and accounted for 17.5 percent of the nation's economic output, up from 17.3 percent in 2013, the Department of Health and Human Services said in its annual report on spending trends. By contrast, health spending grew 2.9 percent in 2013, the lowest rate of increase since the federal government began tracking it in 1960.

The spending report comes as the Obama administration is already on the defensive over rising premiums and deductibles on insurance policies sold through the health law's exchanges. Last month, UnitedHealth Group, one of the nation's largest health insurance companies, significantly lowered its profit estimates and blamed the federal health care law.

Obama administration officials said Wednesday that the rise in health spending last year did not undermine their conviction that the Affordable Care Act had been a boon for the nation.

«Millions of uninsured Americans gained health care coverage in 2014,» said Andrew M. Slavitt, the acting administrator of the Centers for Medicare and Medicaid Services. «And still the rate of growth remains below the level in most years prior to the coverage expansion, while out-of-pocket costs grew at the fifth-lowest level on record.»

But the new report will fuel Affordable Care Act opponents in Congress, who hope to pass legislation this week repealing President Obama's signature domestic achievement. Slowing growth in health spending had been a crucial selling point for supporters of the law.

Anne B. Martin, an economist who was the principal author of the report, said that the growth of health spending last year was in line with projections by her office. The last recession, which began in December 2007 and contin-

ued until mid-2009, slowed health spending, as many people lost income and job-based coverage.

Retail spending on prescription drugs increased sharply last year, rising 12.2 percent to \$297.7 billion, the administration said in its report, published in the journal Health Affairs. «This rapid increase, which was the highest rate since 2002, was in part due to the introduction of new drug treatments for hepatitis C, as well as of those used to treat cancer and multiple sclerosis» the administration said. The new treatments for hepatitis C, which are highly effective, accounted for \$11.3 billion in new spending.

The numbers on retail drug spending do not include drugs administered at hospitals and doctors' offices, where patients receive many high-cost specialty drugs. Spending at those sites is embedded in other categories of spending and is not separately reported.

Many people with hepatitis receive care through Medicaid, the federal-state program for low-income people. «Medicaid prescription drug expenditures grew 24.3 percent in 2014, up from growth of 4.2 percent in 2013, as a result of increased enrollment and spending for drugs that treat hepatitis C,» the administration reported.

Senate investigators said Tuesday that the makers of a breakthrough hepatitis drug, Sovaldi, had put profits ahead of patients in setting the initial price at \$1,000 a pill, or \$84,000 for a standard course of treatment.

Medicare prescription drug spending increased 16.9 percent last year, primarily because of the use of expensive new specialty drugs, including those for hepatitis, the report said.

Richard G. Frank, an assistant secretary of health and human services, predicted that «faster growth in spending due to rising coverage will be temporary, and will fade in the coming years.»

The report said the number of uninsured people fell by 8.7 million, or nearly 20 percent, to 35.5 million in 2014. As a result, it said, the share of the total population with insurance increased to 88.8 percent, the highest since 1987.

The federal government, which generally paid the full cost of Medicaid for newly eligible beneficiaries and which subsidized private insurance for many other people, accounted for well over half of the increase in national health spending last year. ...

Weighing the risk of gene editing

The technology for altering defects in the human genome has progressed so rapidly in the last three years that it has outstripped the ability of scientists and ethicists to understand and cope with the consequences. An international panel of experts has wisely called for a pause in using the technique to produce genetic changes that could be inherited by future generations. That would allow time to assess risks and benefits, they said, and develop a «broad societal consensus» on the work.

The revolutionary new technology, known as Crispr-Cas9, allows scientists to easily eliminate or replace sections of DNA with great precision, much as a word processing program can edit or replace words in a text. The issue is whether to use the technique to alter human eggs, sperm or early embryos in ways that would be passed on, a process that is called germline editing.

The technology has the potential to prevent devastating hereditary diseases that are caused by a single defective gene that can be edited out of the germline and replaced with a correct version. In the case of Huntington's disease, which causes a progressive breakdown of nerve cells in the brain, the technology could protect all children in the family, who would otherwise face a 50/50 chance of inheriting the disease. The technique is not considered to be of value for diseases like cancer and diabetes, or for altering traits like intelligence, in which the hereditary component is caused by many different genes.

The international panel calling for a pause met in Washington this month at the National Academy of Sciences and was jointly convened by the Chinese Academy of Sciences and the Royal Society of London. The academies have no regulatory power, but their recommendations are expected to be followed by most scientists.

The technology is a tremendous accomplishment, but there are dangers in rushing to use it before the risks are understood. Chinese scientists attempted to alter genes in human embryos that cause a blood disorder, beta thalassemia, in an experiment deemed ethical by a Chinese national committee because the embryos were not viable. The editing technique ran amok and cut the DNA at many unintended sites. That may be a temporary setback as subsequent advances have reduced off-target editing.

The panel left a path for the technology to move forward once a vigorous program of basic research has resolved lingering questions. That seems sensible given that many biomedical advances, like in vitro fertilization and stem cell research, raised concerns at the start but ultimately proved valuable and became widely accepted.

The New York Times, December 2, 2015

International New York Times,
December 19-20, 2015

Why preventing cancer is not the priority in drug development

Most people would agree that it would be better to prevent cancer, if we could, than to treat it once it developed. Yet economic incentives encourage researchers to focus on treatment rather than prevention.

The way the patent system interacts with the Food and Drug Administration's drug approval process skews what kinds of cancer clinical trials are run. There's more money to be made investing in drugs that will extend cancer patients' lives by a few months than in drugs that would prevent cancer in the first place.

That's one of the findings from the work of Heidi Williams, an M.I.T. economics professor and recent MacArthur Foundation «genius» grant winner, who studied the problem along with Eric Budish, a University of Chicago economics professor, and Ben Roin, assistant professor of technological innovation, entrepreneurship and strategic management at M.I.T.

«R & D on cancer prevention and treatment of early-stage cancer is very socially valuable,» the authors told me in an email, «yet our work shows that society provides private firms - perhaps inadvertently - with surprisingly few incentives to conduct this kind of research.»

To secure F.D.A. approval, after patenting a drug, drug companies race the clock to show that their product is safe and effective. The more quickly they can complete those studies, the longer they have until the patent runs out, which is the period of time during which profit margins are highest. Developing drugs to treat late-stage disease is usually much faster than developing drugs to treat early-stage disease or prevention, because late-stage disease is aggressive and progresses rapidly. This allows companies to see results in clinical trials more quickly, even if those results are only small improvements in survival.

This very lesson is taught in some medicinal chemistry textbooks. For instance, one notes that «some compounds are never developed [into drugs] because the patent protected production time available to recoup the cost of development is too short.»

The clinical trials necessary for the F.D.A. to approve drugs for commercialization take years. Though a patent lasts 20 years (before any extensions), a typical drug comes to market with about 12.5 years of patent life remaining. But would-be innovators have some control over the length of time between receipt of a patent and F.D.A. approval – the «commercialization

lag.» By studying patients in whom safety and efficacy can be demonstrated more quickly, innovators can reduce this lag. (Recent studies suggest that commercialization lag times may be decreasing for some types of drugs.)

Many more cancer trials focused on treatments for patients with late-stage cancers than for early-stage cancers, according to the study. Between 1973 and 2011, there were about 12,000 trials for relatively later-stage patients with a 90 percent chance of dying in five years. But there were only about 6,000 focused on earlier-stage patients with a 30 percent chance of dying. And there were over 17,000 trials of patients with the lowest chance of survival (those with recurrent cancers) but only 500 for cancer prevention, which confer the longest survival gains. The bias toward studies focused on patients with shorter survival duration is more prevalent among privately financed trials than for publicly financed ones.

Ms. Williams's study estimated that the commercialization lag's incentive to invest in drugs of shorter duration benefit led to 890,000 lost life-years among American patients found to have cancer in 2003 alone.

There are several possible ways to address the commercialization lag. One idea, included in legislation working its way through Congress, is to more routinely confer F.D.A. approval based on indications of improved health that can be measured more quickly than survival – so-called surrogate endpoints, like cancerous white blood cell counts and bone marrow characteristics in leukemia studies. These measures are highly correlated with survival, so they are a reliable way to speed up leukemia drug trials.

According to the study's analysis, this approach can work. For cancer drugs approved based on some types of validated surrogate endpoints, the researchers found no difference in the number

of clinical trials by survival rate. This suggests that surrogate endpoints can undo the bias that arises from the commercialization lag. To date, the only privately financed drugs to prevent cancer – the survival benefits of which would not be apparent for many years – have been F.D.A.-approved based on surrogate endpoints.

**International New York Times,
December 29, 2015**

Biomedical research in the USA: at the dawn of a golden age?

...

On Dec 18, however, Congress approved a federal spending bill with the biggest funding boost for the NIH in 12 years. The bill gives the agency a US\$2 billion increase to \$32.1 billion for fiscal year 2016, a 6.6% increase in its 2015 budget. The \$2 billion funding increase includes \$350 million dedicated to Alzheimer's research, \$200 million for the Obama administration's Precision Medicine Initiative, an \$85 million increase for the BRAIN Initiative (which aims to produce the revolutionary new dynamic picture of the human brain), and a \$303 million increase for programmes to fight antibiotic-resistant bacteria. ...

...

Aside from the NIH, there is an increase of funding for several other biomedical and public health agencies such as the US Food and Drug Administration (FDA), the National Science Foundation, and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) for 2016. ...

...

The Lancet, Vol 387, p. 1, January 2, 2016

Kommentar der Redaktion

Dieser Leitartikel sollte allen Politikern in Bern zugestellt werden. Während die USA nämlich ihre Forschungsausgaben um Milliarden erhöhen, tun der neue Bundesrat und das neue Schweizer Parlament genau das Gegenteil. Und dies obwohl vergleichend der öffentliche Haushalt der Schweiz viel besser da steht als jener der USA. Die neue Sparwut in Bern führt zu drastischen Reduktionen vor allem auf zwei Gebieten, Forschung und Entwicklungshilfe. Darin ist keine Logik zu erkennen. Ungefähr jeder in der Schweiz weiss, dass für die Zukunft unseres Landes der Forschungsplatz wichtiger als der Finanzplatz ist. Und wenn wir jetzt drastisch kürzen, wird es dann kaum noch möglich sein, dies zu korrigieren, wenn auch die Politiker im Bundeshaus merken werden, dass wir ins Hintertreffen geraten sind. Aber vielleicht verlangen wir zu viel Klarsicht. Dass diese nicht vorliegt, zeigt sich durch die Kürzungen bei der Entwicklungshilfe. Diese werden nämlich von denselben Parlamentariern vorgenommen, die immer wieder gesagt haben «Anstatt mehr Flüchtlinge aufzunehmen, wollen wir ihnen lieber in ihren Ländern helfen, damit sie gar nicht auswandern müssen». Und nun wird die Entwicklungshilfe drastisch gekürzt!

Das nationale Krebsregistrierungsgesetz auf der Zielgeraden!

Patrick Imhof, Beauftragter Politik, Krebsliga Schweiz

Einen analogen Satz habe ich zum letzten Mal im Zusammenhang mit dem Präventionsgesetz an anderer Stelle gelesen – wir alle wissen, wie dem Präventionsgesetz schlussendlich geschah. Woher also nun der Optimismus in Bezug auf das Krebsregistrierungsgesetz (KRG)? Seit vor einem Jahr an gleicher Stelle über das KRG geschrieben worden ist, hat sich einiges getan:

Zuletzt hat die zuständige Kommission des Zweitrats, die Kommission für soziale Sicherheit und Gesundheit des Ständerats (SGK-SR), dem Gesetz einstimmig ihren Segen gegeben. Damit wird der Ständerat in der Frühjahrssession im März 2016 Gelegenheit haben, das Gesetz ebenfalls anzunehmen. Dieses Tempo ist für ein Gesetz aussergewöhnlich und nur möglich, wenn verschiedene Faktoren aufeinandertreffen: Das Thema stösst auf viel Goodwill, ist international verbreitet, und es finden sich bereits viele regionale Register. Das zuständige Bundesamt für Gesundheit hat den Prozess vorbildlich gestaltet und die betroffenen Kreise früh einbezogen. So konnten Anregungen und Bedenken eingebracht werden.

So haben die Oncosuisse-Organisationen den nationalen Politikerinnen und Politikern Sinn und Zweck der Register verdeutlichen können. Im Rahmen eines Hearings in der Kommission des Nationalrats (SGK-NR) brachten sie ihre Haltung zum KRG ein. Dabei standen zwei Punkte im Vordergrund: Erstens sollen die Daten genügend lange verfügbar sein (die Forderung nach einer deutlichen Verlängerung der Fristen zur Aufbewahrung und Anonymisierung), zweitens sollen die Krebsregisterdaten mit anderen Datensätzen verknüpfbar sein. Nach eingehender

Diskussion verlängerte die Kommission die im Gesetzesentwurf vorgesehenen Fristen zur Aufbewahrung der Originaldaten von fünf auf 30 Jahre bei Erwachsenen und 80 Jahre bei Kindern.

Dem überarbeiteten und verbesserten Vorschlag hat der Nationalrat als Erstrat mit 171 Stimmen und drei Gegenstimmen im Dezember 2015 sehr deutlich zugestimmt. Dass sich in der Debatte – abgesehen von den engagierten Eingangsvoten der Nationalrätinnen Bea Heim (SP) und Isabelle Moret (FDP) sowie Nationalrat Thomas Weibel (GLP) – niemand (!) zu den Gesetzesartikeln äusserte, liegt zu einem Teil sicherlich daran, dass nur ein Tag später die mit Spannung erwartete Gesamterneuerungswahl des Bundesrats stattfand. Vielmehr noch aber widerspiegelte das Resultat die grosse Einigkeit über die Bedeutung des Gesetzesentwurfs.

Somit sind wir zuversichtlich für die nächste, hoffentlich letzte Etappe des Gesetzes. Herzlichen Dank allen Beteiligten aus den verschiedensten Organisationen und Fachgesellschaften für ihren langjährigen Einsatz! Aber dieser soll noch weiter gehen: Nach der parlamentarischen Diskussion gilt es, die Verordnungen zum Gesetz zu erarbeiten – und auch dabei unsere Sichtweise einzubringen.

Anmerkung: Hoffentlich hat das Parlament nach Redaktionsschluss das KRG bereits angenommen. In diesem Fall denken Sie sich als neuen Titel für diesen Beitrag: Habemus legem.

*Patrick Imhof, Beauftragter Politik, Krebsliga Schweiz,
patrick.imhof@krebisliga.ch*

Dernière ligne droite pour la loi fédérale sur l'enregistrement des maladies oncologiques!

Patrick Imhof, responsable politique, Ligue suisse contre le cancer

La dernière fois que j'ai lu une phrase de ce genre, il s'agissait, dans une autre publication, de la loi sur la prévention. Or, nous savons tous ce qui est finalement arrivé à la loi sur la prévention. Pourquoi alors cet optimisme au sujet de la loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques (LEMO)? Depuis le dernier article publié ici sur la LEMO, il s'est passé beaucoup de choses.

Dernièrement, la commission compétente du second conseil, la Commission de la sécurité sociale et de la santé publique du Conseil des Etats (CSSS-CE), a donné son aval à la loi à l'unanimité. Le Conseil des Etats aura donc l'occasion d'adopter à son tour la loi lors de la session de printemps en mars 2016. Cette rapidité est inhabituelle pour une loi et n'est possible que si plusieurs facteurs concordent: le sujet est traité avec beaucoup de bonne volonté, est connu au-delà des frontières, il existe déjà de nombreux registres régionaux. L'Office fédéral de la santé publique, compétent en la matière, a structuré le processus de manière exemplaire et impliqué les cercles concernés à un stade précoce. Ceux-ci ont ainsi pu faire part de leurs suggestions et critiques.

Ainsi les organisations membres d'Oncosuisse ont-elles eu la possibilité d'exposer aux hommes et femmes politiques nationaux l'intérêt des registres. Dans le cadre d'une audition à la commission du Conseil national (CSSS-CN), elles ont pu présenter leur position vis-à-vis de la LEMO. Deux points étaient au premier plan: premièrement, que les données soient disponibles pendant suffisamment longtemps (demande d'une prolongation nette des délais de conservation et d'anonymisation); deuxièmement, pouvoir établir des liens entre les données des registres des

tumeurs et celles d'autres banques de données. Après une discussion approfondie, la commission a allongé les délais de conservation des données originales prévus dans le projet de loi: au lieu de cinq ans, 30 pour les données des adultes et 80 pour celles des enfants.

En décembre 2015, le Conseil national prioritaire a clairement approuvé, par 171 voix contre trois, le projet remanié et amélioré. Le fait que dans le débat, à part les interventions engagées des Conseillères nationales Bea Heim (PS) et Isabelle Moret (PRD) et du Conseiller national Thomas Weibel (PVL), personne (!) ne se soit exprimé au sujet des articles de la loi, est certainement dû en partie au fait que le vote de renouvellement intégral du Conseil fédéral qui devait avoir lieu le lendemain était très attendu. Mais le résultat reflète surtout le large consensus quant à l'importance du projet de loi.

Nous sommes donc optimistes pour la prochaine étape, dont nous espérons qu'elle sera la dernière. Un grand merci à toutes les personnes impliquées dans les diverses organisations et sociétés professionnelles pour leur engagement de longue date! Mais celui-ci doit se poursuivre: après les discussions parlementaires, il faudra élaborer les ordonnances et donc faire entendre à nouveau notre point de vue.

Remarque: j'espère que le Parlement aura adopté la LEMO après la date limite de rédaction. Dans ce cas, faites comme si cet article avait un autre titre: Habemus legem.

*Patrick Imhof, responsable politique,
Ligue suisse contre le cancer, patrick.imhof@krebsliga.ch*

Die Nationale Strategie gegen Krebs und Interprofessionalität

Philippe Groux, Gesamtprojektleiter Nationale Strategie gegen Krebs

Eine Krebserkrankung ist für den Betroffenen eine Herausforderung in physischer, psychischer, sozialer und ökonomischer Hinsicht, die er nur durch die Mobilisierung aller vier Kapitalsorten nach Bourdieu (ökonomisches, soziales, kulturelles und symbolisches Kapital) bewältigen kann. Die Nationale Strategie gegen Krebs (NSK) strebt Rahmenbedingungen an, die diese Mobilisierung ermöglichen.

Der Erfolg der NSK hängt wesentlich von einer optimierten Zusammenarbeit aller involvierten Bereiche sowie von einer systematischen Koordination der geplanten Aktivitäten ab. Es bedeutet beispielsweise, Massnahmen aufeinander abzustimmen, damit Fortschritte mit Meilensteinen überprüft und Korrekturen vorgenommen werden können. Es bedeutet auch, dass sich die zentralen Akteure absprechen, einigen und klären, wer in einzelnen Bereichen wofür Verantwortung übernimmt. Für das föderalistisch und teils öffentlich-rechtlich, bzw. privatwirtschaftlich funktionierende Gesundheitswesen der Schweiz stellt diese Aufgabe eine besondere Herausforderung dar. Im Rahmen der NSK diskutieren alle Berufsgruppen im Gesundheitswesen miteinander. Die 15 Projekte der NSK fördern den Dialog über die Berufe hinweg und führen zu einer interprofessionellen Zusammenarbeit, einer der beiden komplementären Aspekte der Interprofessionalität. Der zweite Aspekt, die interprofessionelle Ausbildung, ist Gegenstand des Projektes 5.2 «Kompetenzbildung für Fachpersonen».

Die zunehmende Spezialisierung der Berufe erschwert es allen Involvierten, den Überblick nicht zu verlieren, die Zusammenhänge und Interdependenzen zu verstehen. Eine zentrale Rolle nimmt in dieser Hinsicht der Austausch zwischen Personen mit gleicher Ausbildung aber unterschiedlicher Curricula ein. Die gemeinsame Sprache des gelernten Berufes vereinfacht das Verständnis für die Sichtweise des Gesprächspartners. Kombiniert mit dem gemeinsamen Selbstverständnis der Akteure einer und derselben Versorgungsorganisation entsteht so ein zielführender Dialog.

Die Fähigkeit Einzelner, die Sichtweise anderer zu verstehen, wird nicht genügen, um eine nachhaltige Interpro-

fessionalität in der Prävention, Behandlung und der Forschung von Krebserkrankungen herzustellen. Es braucht spezifische Aus- und Weiterbildungsangebote, die eine effiziente Ausübung einer Schnittstellenfunktion erlauben. Diese Schnittstellenfunktionen können neue Berufe oder Spezialaufgaben innerhalb existierender Berufe sein. Sie müssen sich für die Anbieter der Leistungen im Sinne des KVG aber auch für Anbieter anderer Dienstleistungen, z.B. eine Krebsliga, finanziell lohnen, damit diese Schnittstellenfunktionen sich nachhaltig im Schweizerischen Gesundheitswesen etablieren.

Eine nationale Strategie wie die NSK hat den Vorteil, alle Aspekte, die es zu berücksichtigen gibt, in einer vollumfänglichen Struktur abzudecken, von konkreter Zusammenarbeit zwischen zwei Berufsgruppen in einem spezifischen Fall (so genannter Interprofessionalismus) hin bis zu Anpassungen der nationalen Gesetzgebung. Sie vereint mehr Wissen und Können als jede andere Form von interprofessioneller Zusammenarbeit. Sie stimuliert den Austausch und erweitert den Horizont ihrer Akteure und ermöglicht dadurch kreative Lösungen, die nur dank dem Aufbrechen von Grenzen und Barrieren zustande kommen. Kreative Lösungen, die nur entstehen können, wenn eine gemeinsame Vision der Bedürfnisse der Betroffenen und ihre Angehörige existiert.

Das oberste Ziel der NSK legt den Grundstein für diese gemeinsame Vision: «Eine Schweiz, in der weniger Menschen an Krebs erkranken, weniger Menschen an den Folgen von Krebs leiden und sterben, mehr Menschen von Krebs geheilt werden und Betroffene und ihre Angehörigen in allen Phasen der Krankheit aktiv miteinbezogen werden und die nötige Zuwendung und Hilfe erfahren.» Die Rückbesinnung auf das gemeinsame Ziel, nämlich die Bedürfnisse der Betroffenen und ihrer Angehörigen, ermöglicht eine Zusammenarbeit, die über die Bündelung von beruflichen Kompetenzen oder den bereits erwähnten Interprofessionalismus hinausgeht. Die Nationale Strategie gegen Krebs ist gelebte Interprofessionalität.

Philippe Groux, MPH, Gesamtprojektleiter nationale Strategie gegen Krebs, philippe.groux@nsk-krebsstrategie.ch

Stratégie nationale contre le cancer et inter-professionnalité

Philippe Groux, responsable de la Stratégie nationale contre le cancer

Le cancer place les personnes concernées devant des difficultés d'ordre physique, psychique, social et économique que seule la mobilisation des quatre types de capitaux définis par Bourdieu (capital économique, social, culturel et symbolique) permet de surmonter.

La Stratégie nationale contre le cancer (SNC) vise à mettre en place les conditions cadres nécessaires à cette mobilisation. Sa réussite dépend pour l'essentiel d'une collaboration optimale entre tous les domaines impliqués et d'une coordination systématique des activités planifiées. Cela suppose par exemple une harmonisation des différentes mesures pour que l'on puisse contrôler les progrès réalisés en se basant sur les jalons prévus et procéder à des corrections le cas échéant. Cela implique également que les acteurs clés discutent, se mettent d'accord et définissent qui assume la responsabilité dans quel domaine. Pour un système de santé fédéraliste comme le nôtre, organisé en partie selon le droit public et en partie selon le droit privé, cette mission représente un défi particulier.

Dans le cadre de la SNC, tous les groupes professionnels à l'œuvre dans le système de santé discutent ensemble. Les quinze projets de la SNC favorisent le dialogue entre les professions et conduisent à une pratique collaborative – ou pratique interprofessionnelle –, qui constitue un des deux aspects complémentaires de l'inter-professionnalité, l'autre étant la formation interprofessionnelle, qui fait l'objet du projet 5.2 «Formation des compétences pour les professionnels».

Compte tenu de la spécialisation professionnelle croissante, il est difficile, pour les acteurs impliqués, de ne pas perdre la vue d'ensemble et de comprendre les liens et les interdépendances. A cet égard, l'échange entre personnes ayant la même formation en ayant suivi un cursus différent joue un rôle fondamental. Le langage commun utilisé dans le cadre de la profession apprise facilite la compréhension du point de vue du partenaire. Associé à l'identité commune que partagent les acteurs d'une seule et même organisation de soins, il permet un dialogue qui conduit au but recherché.

La capacité de chacun à comprendre le point de vue de l'autre ne suffira cependant pas pour établir une interprofessionna-

lité durable dans la prévention et le traitement des maladies cancéreuses ainsi que dans la recherche oncologique. Il est nécessaire de mettre en place des offres de formation et de formation continue qui garantissent des interfaces efficaces, que ce soit dans le cadre de nouvelles professions ou de tâches spécifiques au sein des professions existantes. Pour que ces interfaces puissent s'inscrire durablement dans le système de santé helvétique, il faut qu'elles soient attrayantes financièrement pour les fournisseurs de prestations au sens de la LAMal, mais aussi pour des organisations qui offrent d'autres services, comme une ligue contre le cancer.

Une stratégie nationale comme la SNC a l'avantage, en proposant une structure complète, de couvrir tous les aspects qu'il importe de prendre en compte, de la collaboration concrète entre deux groupes professionnels dans un cas spécifique à des adaptations de la législation au niveau national. Elle réunit davantage de savoirs et de compétences que toute autre forme de pratique collaborative. Elle stimule les échanges et élargit l'horizon de ses acteurs et permet ainsi des solutions créatives qui ne peuvent naître que si l'on fait sauter les frontières et les barrières – des solutions créatives qui ne sauraient émerger que s'il existe une vision commune des besoins des personnes touchées et de leurs proches.

L'objectif suprême de la SNC jette les bases de cette vision commune: «une Suisse où le cancer frappe moins souvent, où ce fléau engendre moins de souffrances et de décès, où les guérisons se multiplient, où les malades et leurs proches sont étroitement associés à chaque décision et trouvent aide et réconfort à tous les stades de la maladie.»

En se recentrant sur l'objectif commun, à savoir répondre aux besoins des personnes touchées et de leurs proches, on favorise une collaboration qui va plus loin que la mutualisation de compétences professionnelles ou la coopération dans un cas particulier évoquée plus haut. Avec la Stratégie nationale contre le cancer, l'interprofessionnalité prend tout son sens.

Philippe Groux, MPH, responsable de la Stratégie nationale contre le cancer, philippe.groux@liguecancer.ch

Lungenkrebs-Screening: ja unbedingt, aber...

Thomas Frauenfelder, Walter Weder, UniversitätsSpital Zürich

Einleitung

Lungenkrebs ist die häufigste krebsbezogene Todesursache in der Schweiz und in weiten Teilen der Welt. In der Schweiz stirbt jeder 20. Mensch an Lungenkrebs. Lungenkrebs ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und Frauen und verursacht mit Abstand am meisten Krebssterbefälle. Nachdem klar gezeigt werden konnte, dass ein Screening mit konventionellem Thoraxröntgen nicht wirksam ist, kam der erste große Durchbruch für das Lungenkrebs-Screening mit der Veröffentlichung des NLST 2011¹. Die Studie zeigte eine relative Reduktion von 20% der Lungenkrebsmortalität für die Niedrigdosis-CT-Gruppe im Vergleich zur konventionellen Röntgengruppe. Für die Population des NLST bedeutete dies, dass 320 Personen untersucht werden müssen, um einen Sterbefall durch ein Lungenkarzinom zu verhindern. In der Folge wurden mehrere Richtlinien veröffentlicht, darunter die der US Preventive Services Task Force (USPSTF)², welche allen aktiven oder ehemaligen starken Rauchern das Lungenkrebs-Screening empfehlen. Diese eindrucksvolle Reduktion der Mortalität in der CT-gescreeneten Population wurde kaum so erwartet und sollte nicht ohne Konsequenzen bleiben. In den Vereinigten Staaten werden nun auch die Kosten für das Screening durch Versicherungen übernommen.

In Europa wurde bisher kein systematisches Lungenkrebs-Screening Programm für die Bevölkerung umgesetzt. Zunächst sollten einige wichtige offene Fragen durch die Ergebnisse der laufenden europäischen Screening Studien beantwortet werden³, insbesondere die Frage der einzuschliessenden Hochrisikopopulation, die Anzahl von Screening-Runden, die hohe Prävalenz der erkannten Lungenrundherde, das unbekannte Ausmaß der Überdiagnose, die möglichen Schäden der kumulativen Strahlungsdosis und die unzureichenden Daten über Kosteneffizienz des Lungenkrebs-Screening, basierend auf verschiedenen Szenarien in einem nationalen Setting.



Thomas Frauenfelder



Walter Weder

In der Schweiz formierte sich 2012 eine universitäre Gruppe von Radiologen, Pneumologen, Thoraxchirurgen, Onkologen und Epidemiologen, welche sich aktiv mit dem Thema «systematisches Lungentumorscreening» in der Schweiz befasste und 2014 Empfehlungen zur Einführung des Lungenkrebs-Screening in einem umfassenden, qualitätsgesicherten Programm in zertifizierten, interdisziplinären medizinischen Zentren der ganzen Schweiz abgab⁴. Diese Gruppe befasst sich seither aktiv mit der systematischen Einführung des Screenings auf nationaler Ebene.

Was wir wissen

- Die Wahl der Zielpopulation

Ein zentraler Punkt bei der Sicherstellung, dass die Vorteile des Screenings die Schäden überwiegen, ist die korrekte Wahl der Risikopopulation. Die aktuellen Empfehlungen der USPSTF², die vor allem auf der NLST Studie basieren, beinhalten alle Personen im Alter zwischen 55 und 74, mit einer Raucheranamnese von ≥ 30 Packett-Jahren, die aktuelle Raucher waren oder vor weniger als 15 Jahren aufgehört hatten. Eine eingehende Analyse der NLST durch Kovalchik et al.⁵ zeigte, dass es erhebliche

Unterschiede in der Zahl der Fälle von erkanntem Lungenkrebs basierend auf dem zugrunde liegenden Risiko gibt: So entfielen 88% der verhinderten Todesfälle auf 60% der Teilnehmer mit dem höchsten Risiko, wohingegen auf die 20% der Teilnehmer am geringsten Risiko nur 1% der verhinderten Lungenkrebs-Todesfälle entfielen. Auch konnte je nach Wahl der Risikopopulation die Number to screen von 302 auf 161 für einen entdeckten Tumor reduziert werden. Diese Daten wie auch die der britischen Lungentumorscreening Studie⁶, welche sich für eine Altersperiode zwischen 60 und 75 Jahren ausspricht, sprechen für eine Neubewertung der Einschlusskriterien. Aktuell läuft eine entsprechende epidemiologische Studie mit einer Modellrechnung für die Schweiz um diejenigen Einschlusskriterien zu definieren, welche auf Grund der Bevölkerungsstruktur, Raucherprävalenz und anderen Faktoren am meisten Sinn machen.

- Das Screening-Intervall

Die aktuellen Empfehlungen sind hier sehr unterschiedlich. Aktuell wird ein Screening über 3 Jahre mit einem Screeningintervall von 1 Jahr empfohlen. Für den anschliessenden Zeitabschnitt gehen die Empfehlungen auseinander. Die USPSTF² empfiehlt ein jährliches Screening für die gesamte Periode: Jedoch zeigte z.B. Duffy et al.⁷, dass durch ein zweijähriges Intervall die Zahl der verhinderten Lungenkrebstote zwar von 956 auf 802 sinkt, aber auch die Zahl der überdiagnostizierten Fälle und die Anzahl der Untersuchungen von 457 auf 383 bzw. von 330'000 auf 180'000 sinkt. Diese Vorhersagen können ein Hinweis dafür sein, dass ein zweijähriges Screening auch aus gesundheitsökonomischen Bedingungen gerechtfertigt ist.

- Das Management der Befunde

Für ein erfolgreiches Programm braucht es standardisierte Arbeitsanweisungen für die Bildaufnahme, die Lungenrundherd-Bewertung und bezüglich dem Management von positiven Screening-Ergebnissen wie auch der Überwachung von falsch-positiven Ergebnissen und der Höhe von iatrogenen Komplikationen, um geeignete Massnahmen ergreifen zu können. Es zeichnen sich derzeit zwei Ansätze für einen möglichst sorgsamem Umgang mit positiven Screening-Ergebnissen ab. Zum einen ist es die computergestützte Lungenrundherdauswertung und Dokumentation, wobei verschiedenen Studien^{8,9} gezeigt haben, dass volumetrische Messungen für die Bewertung der Wachstumsrate (Tumorverdoppelungszeit) sinnvoll sind, um die Rate der falsch-positiven zu reduzieren. Zum anderen werden Modelle für die Schätzung des Risikos eines Lungenkarzinoms entwickelt, die man anhand von Befunden im CT sowie Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Raucheranamnese oder in Zukunft evtl. auch Biomarkers bestimmt. Dadurch können denjenigen Personen weitere

Untersuchungen potentiell erspart bleiben, wenn ihr Risiko eines Lungenkarzinoms trotz positiven Screening-Ergebnisses sehr tief ist.

2014 hat das American College of Roentgenology eine Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS) eingeführt. In diesem Klassifikationsschema werden die erkannten Lungenrundherde nach ihrem individuellen Risiko eingestuft und verwaltet. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Regelung die positiven Vorhersagewerte in CT-Screening mit minimaler Beeinträchtigung der Sensitivität für den Nachweis von Malignität¹⁰ erhöht.

- Überdiagnose

Die Schätzungen der Überdiagnose in der Literatur schwanken stark, von 2% bis 3% auf 18% bis 19%, abhängig von verschiedenen Modellen und Annahmen¹¹. Trotzdem ist ein gewisses Mass an Überdiagnose in jeglichem Screening enthalten. Obwohl die wahre Zahl der Überdiagnose nicht genau berechnet werden kann, übertrafen sich gewisse Publikationen mit Überschätzungen. Die tatsächliche Zahl liegt wahrscheinlich im Bereich 2%-10%, jedoch kann diese Zahl durch die oben erwähnte Standardisierung auf ein akzeptables Mass verringert werden.

- Ökonomische Aspekte

Die NLST-Gruppe hat einen Wert von \$ 81'000 pro QALY errechnet¹². Schaut man sich die Berechnung des Wertes an, so sieht man, dass die Kosten-Effizienz des Screenings eine Funktion der Prävalenz ist. Mit höherer Prävalenz in der Zielpopulation werden mehr Fälle erkannt und mehr Kosten gespart. Deshalb kommt der Wahl der Zielpopulation eine grosse Bedeutung zu, da diese eine grosse Hebelwirkung auf die Gesamtkosten des Screenings hat. Die aktuellen Vorgaben des USPSTF² führen eher zu noch höheren Werten pro QALY.

- Die Strahlenbelastung

Ein CT Dosis Index (CTDI_{vol}) 2-3 mGy wurde als ein Ziel für NLST verwendet. Die resultierende effektive Dosis beträgt etwa 40% dieser Werte für Männer und 50% für Frauen, was zu 1 bis 1,3 mSv für eine CTDI_{vol} von 2,5 mGy³ führt. Mit den jüngsten technischen Verbesserungen ist eine weitere wesentliche Verringerung der Strahlenbelastung von 80% auf ein Niveau möglich, ohne die Bildqualität zu beeinträchtigen. Angesichts einer effektiven Dosis von 1,3 mSv für Frauen und 1,0 mSv für Männer beträgt das additive Lebenszeit-Krebsrisiko schätzungsweise 0,02% bei männlichen Rauchern und 0,05% bei weiblichen Rauchern unabhängig vom Einstiegsalter über 40 Jahre. Bei einem Krebsrisiko von 0,8 bis 2,2% in der Screeningpopulation ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis sehr günstig. Das Strahlenrisiko wächst aber stark, wenn Follow-up-Scans mit klinischen Standardprotokollen (ca. 4mSv) durchgeführt wer-

den. Aus diesem Grund sollten Verlaufsuntersuchungen so lange wie möglich innerhalb des Screening-Programms bleiben.

Was wir empfehlen

Trotz der noch offenen Fragen empfehlen wir, basierend auf den Ergebnissen der abgeschlossenen Lungenkrebs-Screening-Aktivitäten die Einführung eines systematischen Lungenkrebs-Screening in einem qualitätsgesicherten Rahmen mit zertifizierten, interdisziplinären medizinischen Zentren begleitet von Beobachtungsstudien unter folgenden Voraussetzungen:

- Akkreditierte medizinische Zentren mit fachübergreifenden Know-how und dem Zugang zu ausgebildeten Fachkräften, einschließlich von mindestens Radiologen, Pneumologen, Thoraxchirurgen, Onkologen und Pathologen.
- Integration eines etablierten Raucherentwöhnungsprogramms.
- Umfassendes Screening-Programm für die gesamte Zeit, welche das Spektrum, bestehend aus Einschluss, Follow-up und potenziellen Wiedereintritt abdeckt.
- Einschlusskriterien: Alter zwischen 55 und 74 Jahren, mindestens 30 Packet-Jahre und Ex-Raucher, die das Rauchen in den letzten 15 Jahren gestoppt haben.
- Standardisiertes Vorgehen, um interessierte Personen sachlich und unabhängig zu informieren und zu beraten, ob das Screening mit all seinen möglichen Konsequenzen Sinn macht.
- Standardisierte Arbeitsanweisungen für die Bildaufnahme, volumetrische Lungenrundherd-Bewertung, positive Screening-Ergebnisse und deren Management sowie die Überwachung von falsch-positiven Ergebnissen und des Ausmasses der iatrogenen Komplikationen und geeignete Konsequenzen.
- Erfassen von Lungenkrebs-Screening-Daten in einem nationalen Lungentumor-Screening-Register.

Zusammenfassung

Lungenkrebs weist die höchste krebsbedingte Sterblichkeit auf, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium. Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs ist das Rauchen, daher sind Raucherentwöhnungsprogramme nach wie vor am effektivsten. Der NLST zeigte einen Überlebensvorteil

von 20% für das Screening von Personen mit einem hohen Risiko durch Low-dose CT. Er liess aber diverse Fragen ungeklärt. Diese Fragen können nur in einem systematischen Screening evaluiert werden. Deshalb empfehlen wir die Einführung eines solchen unter den obgenannten Vorgaben, wobei die Etablierung von Standards und die Einrichtung eines nationalen Register von entscheidender Bedeutung sind.

Referenzen

1. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine*. Aug 4 2011;365(5):395-409.
2. Moyer VA, Force USPST. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. Mar 4 2014;160(5):330-338.
3. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *The European respiratory journal*. Jul 2015;46(1):28-39.
4. Frauenfelder T, Puhan MA, Lazor R, et al. Early detection of lung cancer: a statement from an expert panel of the Swiss university hospitals on lung cancer screening. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2014;87(3):254-264.
5. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *The New England journal of medicine*. Jul 18 2013;369(3):245-254.
6. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax*. Feb 2016;71(2):161-170.
7. Duffy SW, Field JK, Allgood PC, Seigneurin A. Translation of research results to simple estimates of the likely effect of a lung cancer screening programme in the United Kingdom. *British journal of cancer*. Apr 2 2014;110(7):1834-1840.
8. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *The New England journal of medicine*. Dec 3 2009;361(23):2221-2229.
9. Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung cancer*. Nov 2006;54(2):177-184.
10. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, Flacke S, Wald C. Performance of ACR Lung-RADS in a clinical CT lung screening program. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. Mar 2015;12(3):273-276.
11. Mortani Barbosa EJ, Jr. Lung cancer screening overdiagnosis: reports of overdiagnosis in screening for lung cancer are grossly exaggerated. *Academic radiology*. Aug 2015;22(8):976-982.
12. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *The New England journal of medicine*. Nov 6 2014;371(19):1793-1802.

Einreichungsdatum: 5. Februar 2016

Korrespondenz:

Prof. Dr. Walter Weder
Klinikdirektor, Ärztlicher Co-Direktor
UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Thoraxchirurgie
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich
walter.weder@usz.ch

Lungenkrebs Screening: Contra

Erich W. Russi, Ordinarius emeritus für Pneumologie der Universität Zürich

Vor vier Jahren wurde die bisher größte Lungenkrebs-Screening-Studie, der in den USA durchgeführte National Lung Screening Trial (NLST), publiziert (1). Dieser Trial umfasste rund 53'000 Personen mit einem erhöhten Risiko für Lungenkrebs: 55-74-jährige aktuelle Raucher oder Exraucher (> 30 PY), die vor weniger als 15 Jahren mit dem Rauchen aufgehört hatten. Während zwei Jahren wurde jährlich die Hälfte mittels low-dose Thorax-CTs (LDCT), die andere Hälfte mit einem Thorax-Röntgenbild untersucht. Nach einem medianen Follow-up von 6.5 Jahren fand man 247 Lungenkrebs-Todesfälle auf 100'000 Personen-Jahre in der LDCT-Gruppe und 309 in der Thorax-Röntgen-Gruppe. Dies entspricht einer absoluten Reduktion von 62 Lungenkrebs-Todesfällen auf 100'000 Personen-Jahre und einer relativen Reduktion der Mortalität an dieser Krebsart von 20% (CI: 3.8-26.7).



Erich W. Russi

Warum ist die Einführung eines Screening für Lungenkrebs in der Schweiz trotzdem nicht angezeigt?

- Das Screening in den USA fand im Rahmen des NLST unter strengen Studienbedingungen, vorwiegend in hochspezialisierten tertiären akademischen Zentren statt, die auf Lungenkrebs-Diagnostik und -Therapie spezialisiert sind. Die Resultate des NLST lassen sich nicht auf die Verhältnisse in der Schweiz übertragen. Bei uns würde sich mit Sicherheit ein Wildwuchs mit fraglicher Qualität entwickeln. Dies belegt die aktuelle Werbung diverser Kliniken für Lungenkrebs-Screening.
- Obwohl bisher publizierte europäische Trials eine deutlich geringere Zahl Personen einschlossen und sich methodisch vom NLST unterscheiden, stützen die bisher

durchwegs negativen Ergebnisse eine ablehnende Haltung gegenüber der Einführung eines Lungenkrebs-Screenings in der Schweiz. Der in Italien 2001 begonnene und kürzlich publizierte DANTE-Trial schloss 1'264 männliche Raucher (> 20 PY) im Alter zwischen 60 und 74 Jahren in den LDCT-Screening-Arm und 1'186 vergleichbare Personen in den Kontroll-Arm ein (2). Die Mortalität an Lungenkrebs war in der gescreenten Gruppe gleich wie in der Kontrollgruppe (543 gegenüber 544 auf 100'000 Personenjahre). Ein anderer randomisierter Screening-Trial, der negativ ausfiel, wurde in Dänemark durchgeführt (3). Es wurden 4104 fünfzig- bis siebzigjährige Raucher (> 20 PY) randomisiert. Nach fünf jährlichen Screening-Runden fand man in der gescreenten Gruppe mehr Fälle nichtkleinzelliger Lungenkarzinome im Stadium I-IIb, hingegen nicht mehr mit einem höheren Tumor-Stadium. Trotzdem stellte sich kein Unterschied zwischen der Lungenkrebs-Sterblichkeit der gescreenten und der nicht gescreenten Gruppe heraus (RR 1.37, 95% CI 0.63-2.97). Mit Spannung werden die Daten des in Holland und Belgien durchgeführten NELSON-Trials erwartet (4). Bisherige Publikationen dazu erlauben noch keine Aussage, ob durch das LDCT-Screening die Lungenkrebsmortalität gesenkt wird. Bei 15'822 aktuellen oder früheren Rauchern wurde randomisiert mittels LDCT gescreent oder kein Screening in Intervallen von 1, 2 und 2.5 Jahren, durchgeführt. Die Studie ist so angelegt, dass man eine 25%ige Reduktion der Lungenkrebsmortalität innert 10 Jahren entdecken würde.

- Die Implementierung der Ergebnisse von Mamma- sowie Prostata-Karzinom Screening-Trials hat in der Schweiz äußerst kontroverse Debatten provoziert. Eine nüchterne Beurteilung durch nicht direkt Involvierte spricht gegen eine allgemeine Screening-Empfehlung für diese beiden häufigsten Karzinome. Analoge Überlegungen sprechen auch gegen die Einführung eines Lungenkrebs-Screenings.
- Es erstaunt nicht, dass der NLST in den USA zu einer Empfehlung für ein Lungenkrebs-Screening führte und dieses als kostenpflichtige Leistung gilt. Kosten-Nutzen Überlegungen scheinen im amerikanischen Gesundheits-

wesen eine untergeordnete Rolle zu spielen. Dies erklärt, warum das Gesundheitswesen der USA weltweit zwar das teuerste, bei weitem aber nicht das qualitativ beste ist. Die Schweiz ist auf dem besten Weg, diese ungünstige Entwicklung zu imitieren. Dies belegen die jährlich weiter steigenden Krankenkassenprämien. Medizinische Leistungserbringer haben eine ethische Verpflichtung auch Kosten-Nutzen-Überlegungen in ihren Empfehlungen zu berücksichtigen. Dies gilt besonders für ein Screening. Macht doch dieses häufig aus Gesunden, im Rahmen der resultierender Abklärung vieler negativer Befunde, vorübergehend beunruhigte Kranke (5).

- Seit rund 60 Jahren ist bekannt, dass das Inhalieren von Tabak-Rauch für die überwiegende Zahl von Fällen mit Lungenkrebs verantwortlich ist. Im Gegensatz zum Brust- und Prostatakrebs ist damit ein potentiell vermeidbarer Risikofaktor bekannt. Dreiviertel bis zur Hälfte von in LDCT Screening-Programmen eingeschlossenen Personen waren aktuelle Raucher (1-4). Zwar wurde ihnen ein Rauch-Stopp Programm angeboten, der Effekt der Teilnahme an einem Lungenkrebs-Screening auf das Rauchverhalten war aber äußerst bescheiden (6). Ist es nicht paradox, dass für die Teilnahme an einem Lungenkrebs-Screening keine dokumentierte Raucher-Abstinenz gefordert wird? Möchten sie mit ihren Krankenkassenprämien ein solches Programm wirklich unterstützen?

- Der durchschnittlichen Preis für ein Paket Zigaretten beträgt in der Schweiz derzeit rund 8 CHF. Die Selbstkosten für ein LDCT bewegen sich um 400 CHF (Auskunft eines privaten Instituts für Radiologie). Soll man Raucher, die ein Screening wünschen, für ein LDCT selbst bezahlen lassen? Die Antwort lautet: nein! Die Abklärung der häufig unklaren Befunde – meist mittels Follow-up CTs in kürzeren Intervallen, seltener mit Biopsien – machen die hauptsächlichen Kosten eines Screening aus. Diese Kosten würden dann nicht mehr dem Raucher, sondern der Allgemeinheit angelastet werden. Zweifelsohne sind aber Screening-Programme geeignet, den «Gesundheitsmarkt» zu beleben.

Referenzen

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD; National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409
2. Infante M, Cavuto S, Lutman FR et al.: Long-term follow-up results of the DANTE Trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1166–1175
3. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Døssing M, Hansen H, Kofoed KE, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thorsen H, Tønnesen P, Pedersen JH.: CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax*. 2012; 67: 296-301
4. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JW, Nackaerts K, Vliegthart R, Ten Haaf K, Yousaf-Khan UA, Heuvelmans MA, Thunnissen E, Oudkerk M, Mali W, de Koning HJ.: Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol*. 2014;15:1342
5. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). *Lung Cancer*. 2015; 87:65-72
6. Humphrey LL, MD, Deffebach M, Pappas M, Baumann Ch, Artis K et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*. 2013;159:411-420

Einreichungsdatum: 1. Oktober 2015

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Erich W. Russi
Ordinarius emeritus für Pneumologie der Universität
Zürich, ehem. Direktor der Klinik für Pneumologie
des Universitätsspitals Zürich
Praxis lungdocs
Merkurstrasse 20, CH-8032 Zürich
erich.russi@usz.ch

«Wissenschaftlich abgesicherte Empfehlungen, die sich an jeden Einzelnen richten»

Ori Schipper, Kommunikationsbeauftragter Bereich Forschung, Innovation & Entwicklung, Krebsliga Schweiz

Der europäische Kodex gegen Krebs hat eine dreissigjährige Geschichte. Die neue, vierte Ausgabe enthält zwölf Empfehlungen und zeigt, was jeder selbst machen kann, um sein Krebsrisiko zu senken, sagt der Epidemiologe Joachim Schüz.

Was bezweckt der europäische Kodex gegen Krebs?
Das Ziel ist der Bevölkerung aufzuzeigen, wie sich das Krebsrisiko verringern lässt. Heute kursieren im Internet ja allerlei Theorien über mögliche krebserregende Wirkungen und dass man dieses oder jenes tun solle, um Krebs zu vermeiden. Da ist es wichtig, wenn die Leute auch Informationen von einer autorisierten Quelle kriegen, wie etwa der internationalen Krebsforschungsagentur und der Europäischen Kommission. Dann wissen sie: Diese Empfehlungen sind verlässlich und wissenschaftlich abgesichert.

Was zeichnet die neue Version des Kodex aus?

Sie unterscheidet sich in dreierlei Weise von den vorherigen Versionen. Erstens natürlich inhaltlich: Wenn die Forschung zu neuem gesicherten Wissen gelangt, muss das auch in Präventionsempfehlungen münden, die es vorher noch nicht gab. So sind in die vierte Ausgabe des Kodex neu etwa Empfehlungen zur HPV-Impfung, zum Stillen und zum Radon eingeflossen. Andere wurden ergänzt, wie etwa bei der Sonneneinwirkung die explizite Empfehlung, Sonnenbanken nicht zu nutzen. Zweitens haben wir für die neue Version erstmals Kommunikationsexperten beigezogen, die uns bei der Formulierung der Aussagen beraten und unterstützt haben. Das hat dazu geführt, dass einige Empfehlungen, die zwar inhaltlich ähnlich geblieben sind – etwa zum Verzicht aufs Rauchen oder zum gemässigten Alkoholkonsum –, trotzdem verändert und neu formuliert wurden. Das Resultat sind griffige, kurze Empfehlungen, die für den Laien verständlich sind und mit denen die Bevölkerung etwas anfangen kann.

Und drittens?

Die dritte Änderung ist substanziell. Wir haben beschlossen, die Informationen nicht mehr nur auf zwei Ebenen zu gliedern. Wie bisher bieten wir mit dem Kodex die Ebene



Joachim Schüz

Prof. Dr. Joachim Schüz leitet die Abteilung Umwelt und Strahlung an der internationalen Krebsforschungsagentur IARC (International Agency for Research on Cancer) in Lyon. Zuvor war er als Biostatistiker und Epidemiologe am Forschungszentrum der dänischen Krebsgesellschaft in Kopenhagen sowie an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz tätig. Seine Forschungsschwerpunkte liegen in der Epidemiologie von Kinderkrebs und dem Einfluss von Umwelt und Strahlen auf die Entwicklung von Krebs. Bei der Erstellung der vierten Ausgabe des Europäischen Kodex gegen Krebs war er einer der beiden Projektleiter.

der Empfehlungen und die Ebene der wissenschaftlichen Begründungen an. Diese Begründungen erscheinen auch jetzt wieder als Beiträge in Fachzeitschriften, die sich an Kollegen und Experten richten. Neu und zusätzlich kommen jedoch auch Fragen und Antworten hinzu, die für ein breites Publikum aufbereitet auf der Webseite zu finden sind. Mit diesen Fragen und Antworten spezifizieren wir genauer, was wir mit den Empfehlungen meinen oder wie man sie am besten befolgt. Wenn wir die Leute etwa auffordern «aktiv zu sein», beschreiben wir auf dieser neuen Ebene, wie lange und wie intensiv sich jemand bewegen sollte. Im Fragen-und-Antworten-Katalog halten wir etwa auch fest, wann die Sonne am stärksten scheint und wieso es für Kinder und Jugendliche besonders wichtig ist, sich vor übermässiger Sonnenstrahlung zu schützen.

Wie geht es nun weiter, ist schon eine fünfte Version des Kodex in Sicht?

So lange die Forschung fortschreitet, ist auch die Arbeit am Kodex nicht abgeschlossen. Gerade bei den Impfemp-

fehlungen oder bei den Hinweisen zum Screening ist ja momentan vieles im Fluss. Da lohnt es sich, in regelmäßigen Abständen wieder auf die wissenschaftliche Evidenz zu schauen und allenfalls die eine oder andere Empfehlung anzupassen. Dabei wird der Inhalt des Fragen-und-Antworten-Katalogs sicherlich früher aufdatiert werden müssen als die anderen Ebenen, denn während es bei den Details oft Verschiebungen gibt, dauert es doch in der Regel mehrere Jahre, bis etwa eine gänzlich neue Ursache für Krebs wissenschaftlich belegt wird.

Die zwölf Empfehlungen des Kodex sind durchnummeriert. Zeigt die Nummerierung die Rangfolge der Wichtigkeit an?

Nein, denn eine Priorisierung hängt sehr stark von der einzelnen Person ab. Wenn Sie nicht rauchen, haben die anderen Risiken für Sie eine andere Bedeutung, als wenn Sie Raucher sind. Wir haben uns deshalb von der Priorisierung verabschiedet und die Empfehlungen thematisch gruppiert: Der Kodex beginnt mit der Primärprävention und natürlich schon mit dem deutlichen Hinweis, dass das Rauchen der grösste gesicherte Risikofaktor ist: Das Thema Rauchen steht ganz am Anfang des ersten Blocks, der auf das individuelle Verhalten abzielt und ausserdem Empfehlungen zur Ernährung und zum Alkoholkonsum enthält. Dann folgen die Risiken am Arbeitsplatz und in der Umwelt, zu denen auch die Strahlung gehört. Am Schluss kommen die Empfehlungen mit dem Übergang zur Sekundärprävention wie die Teilnahme an Impf- und Früherkennungsprogrammen. So ist eine logische Einteilung entstanden, ohne aber dass wir der Nummerierung eine quantitative Bedeutung verleihen möchten.

Wer entscheidet, ob eine Empfehlung in den Kodex aufgenommen wird?

Die zwölf Empfehlungen durchlaufen einen mehrstufigen Prozess. In einem ersten Schritt sichten thematisch aufgeteilte Expertengruppen die wissenschaftliche Evidenz – etwa zum Krebsrisiko von Tabak oder zum Risiko von Strahlen. Dabei erfinden sie das Rad natürlich nicht neu, sondern schauen zuerst, wie die früheren Empfehlungen aussehen. Basierend auf systematischen Reviews und allenfalls auch umfassenden Literaturrecherchen diskutieren die Expertengruppen Anpassungen und Neuerungen, die sie schliesslich dem wissenschaftlichen Komitee vorschlagen. Dieses Komitee führt in einem zweiten Schritt alle Empfehlungen zusammen und entscheidet so über den Inhalt des Kodex.

Gibt es ausser dem europäischen Kodex auch einen Katalog mit Empfehlungen für die Bevölkerung auf anderen Kontinenten?

Dass der Kodex auf Europa gemünzt ist, hat mit seiner langen Geschichte zu tun. Hier dient der Kodex schon seit 30 Jahren der Krebskontrolle. Als wir ihn aufdatierten, haben wir die Idee von einem weltweiten Kodex an die WHO herangetragen und sind seither auch mit anderen länderübergreifenden Organisationen etwa in Lateinamerika oder den Golfstaaten in Kontakt. Wenn auch andere Regionen einen Katalog erschaffen wollen, ist aber wichtig, dass sie dabei nicht einfach den europäischen Kodex in ihre jeweiligen Sprachen übersetzen, sondern auch die Gegebenheiten vor Ort – etwa die Verfügbarkeit von Impfungen oder Screening-Programmen – in ihre Empfehlungen einfließen lassen.

Der Kodex hat das Individuum im Fokus.

Wieso blendet er die Rahmenbedingungen aus?

Weil der Kodex für seine Zielgruppe geschrieben worden ist. Er richtet sich an die breite Bevölkerung und zeigt, was jeder Einzelne tun kann. Doch in einer – sehr wichtigen – Fussnote hält er fest, dass eine erfolgreiche Krebsprävention nicht nur auf das individuelle Verhalten, sondern auch auf günstige Rahmenbedingungen angewiesen ist. Natürlich muss sich ein Raucher selbst entscheiden, mit dem Rauchen aufzuhören. Das fällt vielen aber leichter, wenn die Preise für Zigaretten steigen. Auch beim Sonnenschutz geht es nicht nur um das Einschmieren von Sonnencreme, sondern etwa darum, ob an den Kindergärten und Schulen genügend Schattenplätze vorhanden sind. Es geht immer um eine Kombination von Entscheidungen, die das Individuum selbstständig treffen muss, und begleitenden Massnahmen, die in der Verantwortung der Gesundheitspolitik liegen.

Was können die Krebsligen tun?

Wie schon bisher spielen sie bei der Verbreitung und Bekanntmachung der Empfehlungen eine entscheidende Rolle. Der Kodex wird nun von der europäischen Kommission in alle EU-Sprachen übersetzt. Dann sind wir vor allem auf die nationalen Krebsligen angewiesen, dass unsere Empfehlungen auch tatsächlich von der breiten Bevölkerung vernommen werden.

Korrespondenz:

Dr. Ori Schipper, Kommunikationsbeauftragter
Bereich Forschung, Innovation & Entwicklung,
Krebsliga Schweiz, ori.schipper@krebsliga.ch

EUROPÄISCHER KODEX ZUR KREBSBEKÄMPFUNG

12 Möglichkeiten, Ihr Krebsrisiko zu senken

- 1 Rauchen Sie nicht. Verzichten Sie auf jeglichen Tabakkonsum.
- 2 Sorgen Sie für ein rauchfreies Zuhause. Unterstützen Sie rauchfreie Arbeitsplätze.
- 3 Legen Sie Wert auf ein gesundes Körpergewicht.
- 4 Sorgen Sie für regelmäßige Bewegung im Alltag. Verbringen Sie weniger Zeit im Sitzen.
- 5 Ernähren Sie sich gesund:
 - Essen Sie häufig Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte, Obst und Gemüse.
 - Schränken Sie Ihre Ernährung mit kalorienreichen Nahrungsmitteln ein (hoher Fett- oder Zuckergehalt) und vermeiden Sie zuckerhaltige Getränke.
 - Vermeiden Sie industriell verarbeitetes Fleisch; essen Sie weniger rotes Fleisch und salzreiche Lebensmittel.
- 6 Reduzieren Sie Ihren Alkoholkonsum. Der völlige Verzicht auf Alkohol ist noch besser für die Verringerung Ihres Krebsrisikos.
- 7 Vermeiden Sie zu viel Sonnenstrahlung, insbesondere bei Kindern. Achten Sie auf ausreichenden Sonnenschutz. Gehen Sie nicht ins Solarium.
- 8 Schützen Sie sich am Arbeitsplatz vor krebserregenden Stoffen, indem Sie die Sicherheitsvorschriften befolgen.
- 9 Finden Sie heraus, ob Sie in Ihrem Zuhause einer erhöhten Strahlenbelastung durch natürlich vorkommendes Radon ausgesetzt sind. Falls ja, ergreifen Sie Maßnahmen zur Senkung dieser hohen Radonwerte.
- 10 Für Frauen:
 - Stillen senkt das Krebsrisiko bei Müttern. Falls möglich, stillen Sie Ihr Kind.
 - Hormonersatztherapien erhöhen das Risiko für bestimmte Krebserkrankungen. Nehmen Sie Hormonersatztherapien möglichst wenig in Anspruch.
- 11 Sorgen Sie dafür, dass Ihre Kinder an Impfprogrammen teilnehmen gegen:
 - Hepatitis B (Neugeborene)
 - Humanes Papillomavirus (HPV) (Mädchen).
- 12 Nehmen Sie an bestehenden Krebsfrüherkennungs- und Screening Programmen teil:
 - Darmkrebs (Männer und Frauen)
 - Brustkrebs (Frauen)
 - Gebärmutterhalskrebs (Frauen).

Der Europäische Kodex zur Krebsbekämpfung enthält Maßnahmen, die der einzelne Bürger ergreifen kann, um einer Krebserkrankung vorzubeugen. Im Hinblick auf eine erfolgreiche Krebsprävention müssen die einzelnen Maßnahmen durch Aktionen und Strategien auf Regierungsebene unterstützt werden.

Informieren Sie sich über den Europäischen Kodex zur Krebsbekämpfung unter: <http://cancer-code-europe.iarc.fr>



Dieses Projekt wird von der Europäischen Union kofinanziert und von der für Krebs zuständigen Stelle der Weltgesundheitsorganisation, dem Internationalen Krebsforschungszentrum koordiniert.



Leiden verstehen – Schlüssel zur Prävention psychischer Krankheit in der Onkologie

Stefan Büchi, Privatklinik Hoheneegg, Meilen

Wir müssen Gesundheit und Krankheit radikal neu denken. Nach der utopischen Definition der WHO von 1946 («Gesundheit ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit und Gebrechen.») sind die neuesten Ansätze wesentlich pragmatischer und stellen die Adaptionsfähigkeit des Individuum ins Zentrum: Gesund ist, wer seine wichtigsten Funktionen in Beruf und sozialen Bindungen trotz bestehender Beeinträchtigungen wahrnehmen kann⁽¹⁾. Eine Krebs-Krankheit bedroht zunächst den Körper, aber mit diesem auch wichtige identitätsstiftende Aufgaben, Überzeugungen und Rollen. Nur eine Onkologie, welche eine ganzheitliche Perspektive der Person hat, wird dem Seelischen des Menschen gerecht. Deshalb bin ich davon überzeugt, dass eine onkologische Therapie mit konsequenter Orientierung am individuellen Leiden einen relevanten Beitrag zur Prävention psychischer Störungen bei Krebspatienten leisten kann.

Leiden als Thema in der Medizin

Als Dimension menschlicher Erfahrung hat sich die Medizin bis zu Descartes intensiv mit Leiden beschäftigt. Seit der im 16. Jahrhundert vollzogenen Aufteilung in eine körperorientierte Medizin und eine geistesorientierte Religion hat sich die wissenschaftliche Medizin von dieser Thematik abgewandt. Die letzten 20 Jahre haben in der klinischen Medizin und Forschung einen Paradigmenwechsel hin zu einer verstärkt am Individuum orientierten Medizin gebracht: Lebensqualität wurde in der Medizin zu einem zentralen Thema, das Interesse an der subjektiven Erfahrung des Patienten in seinem Kranksein nahm zu. Die Beschäftigung mit Ursachen und Behandlung von Leiden, einer Dimension, die untrennbar mit der Erfahrung der Person in einem ganzheitlich körperlich-psychologisch-spirituellen Sinn verbunden ist, stellt einen Versuch dar, die in der Medizin vollzogene Spaltung von Körper und Seele zu überwinden.

Es gibt in der Medizin keine generell akzeptierte Definition von Leiden, was bei der inhaltlichen Komplexität auch nicht erstaunt. Als kleinster gemeinsamer Nenner aller berücksichtigten theoretischen medizinischen Arbeiten zeigte sich, dass Leiden untrennbar mit der Erfahrung der

ganzen Person verbunden ist. Der Mediziner Eric. J. Casse definiert Leiden in einem 1982 in der Fachzeitschrift *New England Journal of Medicine* publizierten Artikel in folgender Weise: «*Leiden ist ein Zustand von schwerem Distress, der im Zusammenhang mit drohendem Verlust der Intaktheit der Person steht*»⁽²⁾. Leiden ist somit eine Dimension, die den Menschen in seiner Ganzheit und in seinem Person-Sein als körperliches, psychisches und soziales Wesen betrifft. Von zentraler Bedeutung ist, dass Leiden eine ausgesprochen persönliche Erfahrung ist, die nicht ohne intensive Auseinandersetzung mit der betroffenen Person verstanden werden kann.

Bisher fehlte ein breit anwendbares Instrument zur Erfassung des subjektiven Leidensdruckes, welches einerseits den Grad der Beeinträchtigung, andererseits aber auch Erfolge symptomorientierter Bewältigungsstrategien erfassen konnte. Um diese Lücke zu schliessen, entwickelten wir in Kooperation mit dem Imperial College of Medicine in London (Prof. Tom Sensky) die PRISM (Pictorial Representation of Illness and Self Measure)-Visualisierungsmethode. Der zentrale Fokus des Instrumentes liegt auf einer graphischen Erfassung der Beziehung des Individuums zu seiner Krankheit; *nicht die Krankheit selbst, sondern die Beziehung zu dieser bestimmt das Mass des Leidens*.

PRISM-Test

Dem Patienten wird eine weisse A4-Platte mit einem fixen gelben Kreis von 7 cm in der rechten unteren Ecke präsentiert. Es wird ihm erklärt, dass die Platte sein «Leben» und der gelbe Kreis sein «Ich» darstellt. Dann wird eine rote kreisförmige magnetische Scheibe von 5 cm Durchmesser gezeigt, welche als Repräsentanz für «Krebs-Krankheit» eingeführt wird. Schliesslich wird der Patient mit der Frage: «Welchen Platz nimmt ihre Krebs-Krankheit zur Zeit in ihrem Leben ein?» aufgefordert, die «Krebs»-Scheibe zu platzieren. Die Distanz zwischen dem Zentrum des «Ich» und dem «Krebs» wird Self-Illness-Separation (SIS) genannt und ist das quantitative Mass des Testes (Abb. 1): Je kleiner die Distanz desto grösser ist der Leidensdruck.

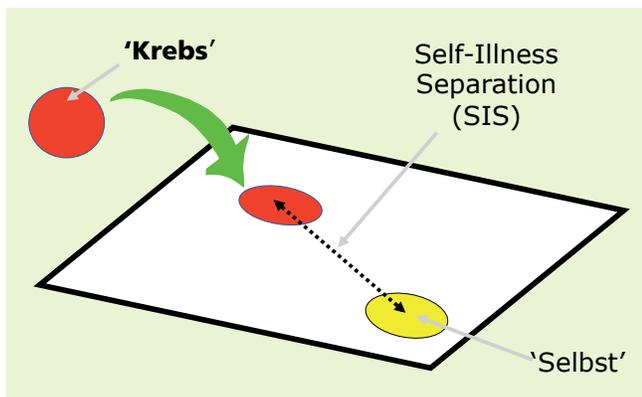


Abb. 1. PRISM (Pictorial Representation of Illness and Self Measure)-Test

PRISM konnte im Jahre 2002 als erstes Instrument zur Erfassung von Leidensdruck validiert werden⁽³⁾. Das Verfahren wurde seither bei über dreissig verschiedenen körperlichen und psychischen Krankheiten bei rund 50'000 Patienten in wissenschaftlichen Projekten eingesetzt (www.prismium.ch). Es wird im Bereiche der Hausarztmedizin, der Palliative Care, der stationären und ambulanten Psychiatrie und interdisziplinärer Schmerztherapie wie auch in der Ergo- und Physiotherapie weltweit eingesetzt. Das Instrument wird dabei sowohl als Diagnose- und Verlaufsinstrument wie auch zur Verbesserung des sog. «shared decision making» von Therapiezielen verwendet⁽⁴⁾. In den letzten beiden Jahren wurde PRISM in grossen Übersichtsarbeiten übereinstimmend als bestes Instrument zur klinischen Erfassung von Leidensdruck in der Palliative Care ermittelt^(5,6). Seit kurzem gibt es PRISM als sog. iPRISM auch als Gratis-App.

Beim klinischen Einsatz von PRISM wird die Bedeutung des Platzes der Krebskrankheit erfragt: «Warum haben Sie die Krebs-Scheibe dort platziert?» «Was bedeutet das für Sie?» Die klinische Erfahrung zeigt, dass durch die Visualisierung und die offene Gesprächsführung auch in klinischen Konsultationen die für die Patienten relevanten Aspekte ihrer Krankheit in sehr kurzer Zeit (2-8 Minuten) zur Sprache gebracht werden können. Neue Untersuchungen konnten belegen, dass sich mithilfe von PRISM sehr rasch aufzeigt, ob ein Patient in psychischer Not ist, resp. gefährdet ist eine psychiatrische Störung zu entwickeln: Wenn der Betroffene die Scheibe auf dem gelben Ich-Punkt legt, erlebt er subjektiv meist einen bedrohlichen Kontrollverlust. Es ist dieser Verlust der mit Angst, und später Depressionssymptomen einhergeht⁽⁷⁾. In diesen Situationen benötigt der Patient zusätzliche Fachunterstützung um wieder in ein neues Verhältnis zur Krankheit zu gelangen, resp. der Krankheit einen anderen Platz zuweisen zu können. Was zur Verbesserung des Zustandes beitragen könnte, wird direkt anhand des PRISM-Bildes

mit dem Patienten geklärt. Dies kann so verschiedenen Interventionen beinhalten wie:

- ein Schlafmittel einsetzen, so dass die psychische Widerstandskraft wieder grösser ist
- neue Wege zu prüfen, um die Fatigue zu reduzieren
- Angehörige einbeziehen, um sie zu unterstützen
- die Arbeitsfähigkeit neu einzuschätzen
- etc.

Auf diese Weise kann PRISM die therapeutischen Prozesse des interdisziplinären Teams bündeln und die verschiedenen Zugänge aufeinander abstimmen.

Zusammenfassung

Eine an der Person des Patienten orientierte Onkologie muss sich mit dem Leiden des Patienten beschäftigen. Dadurch können in enger Zusammenarbeit mit dem Patienten individualisierte somatische, wie auch psycho-soziale Interventionen durchgeführt werden, die auch die psychische Verfassung positiv beeinflussen. Mit PRISM steht ein neuartiges visuelles Verfahren und Messinstrument für den Leidensdruck zur Verfügung, welches einfach und zeitsparend im klinisch-onkologischen Alltag eingesetzt werden kann und die therapeutischen Effekte sensitiv erfasst.

Literatur

1. Huber M, Knottereus JA, Green L, van der Horst H, Jadad AR, Kromhout D, Leonhard B, Lorig K, Loureiro MI, van der Meer JW, Schnabel P, Smith R, Smid H. (2011) How should we define health? *BMJ*. 2011 Jul 26;343:d4163. doi: 10.1136/bmj.d4163.
2. Cassel EJ: The nature of suffering and the goals of medicine (1982). *NEJM*;306:639-645.
3. Büchi S., Buddeberg C., Klaghofer R., Russi E.W., Brändli O., Schlösser C., Stoll T., Villiger P.M., Sensky T. Preliminary Validation of PRISM (Pictorial Representation of Illness and Self Measure) – a brief method to assess suffering. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 333-341.
4. Büchi S, Straub S, Schwager U (2010) Shared decision making und individualisierte Therapiezielsetzung mit PRISM (Pictorial Representation of Illness and Self Measure) bei stationären Psychiatriepatienten. *PRAXIS*;99(24):1631-1637.
5. Krikorian A, Limonero JT, Corey MT (2013) Suffering assessment: a review of available instruments for use in palliative care. *J Palliat Med* 16:130-142.
6. Best M, Aldrige L, Butow P, Olver I, Price M, Webster F (2015) Assessment of spiritual suffering in the cancer context : A systematic literature review. *Pall Supp Care* 13:1335-1361
7. Streffer ML, Büchi S, Mörgeli HP, Galli U, Ertlin D. (2009) Pictorial Representation of Illness and Self Measure) – a novel visual instrument to assess pain and suffering in orofacial pain patients. *J Orofac Pain*. 23(2):140-6.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Stefan Büchi
 Ärztlicher Direktor
 Privatklinik Hoheneegg
 CH-8706 Meilen
 stefan.buechi@hoheneegg.ch

LE CODE EUROPÉEN CONTRE LE CANCER

12 façons de réduire votre risque de cancer

- 1 Ne fumez pas. Ne consommez pas de tabac, sous quelque forme que ce soit.
- 2 Faites de votre domicile un environnement sans tabac. Soutenez des mesures d'interdiction de fumer sur votre lieu de travail.
- 3 Faites en sorte de garder un poids de forme.
- 4 Soyez physiquement actif/ve dans votre vie quotidienne. Evitez de rester assis/e trop longtemps.
- 5 Adoptez une alimentation saine :
 - Consommez beaucoup de céréales complètes, de légumes secs, de légumes et de fruits.
 - Limitez la consommation d'aliments très caloriques (riches en sucre ou en matières grasses) et évitez les boissons sucrées.
 - Evitez de manger de la viande transformée (préparations carnées); limitez la viande rouge et les aliments riches en sel.
- 6 Limitez votre consommation –de tout type– d'alcool. Pour réduire votre risque de cancer, il est préférable de ne pas boire du tout d'alcool.
- 7 Evitez une exposition excessive au soleil, surtout chez les enfants. Utilisez une protection solaire. N'utilisez pas d'appareils de bronzage.
- 8 Suivez les consignes de santé et de sécurité sur votre lieu de travail, pour vous protéger des substances cancérigènes.
- 9 Renseignez-vous pour savoir si vous êtes exposé/e à des émissions élevées de gaz radon à votre domicile. Si tel est le cas, prenez des mesures pour réduire ces émissions.
- 10 Pour les femmes :
 - Allaiter réduit votre risque de cancer. Si possible, allaitez votre (vos) enfant(s).
 - Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS) augmentent le risque de développer certains cancers. Limitez ces traitements.
- 11 Faites participer vos enfants aux programmes de vaccination contre :
 - L'hépatite B (chez les nouveau-nés);
 - Le virus du papillome humain (VPH) (chez les jeunes filles).
- 12 Participez aux programmes de dépistage organisés du :
 - Cancer colorectal (hommes et femmes);
 - Cancer du sein (femmes);
 - Cancer du col de l'utérus (femmes).

Le Code européen contre le cancer propose des mesures simples que tout citoyen peut mettre en œuvre pour favoriser la prévention du cancer. Pour que les efforts de prévention soient couronnés de succès, ces actions individuelles doivent dans tous les cas être soutenues par des politiques et des mesures gouvernementales.

Pour plus d'informations sur le Code européen contre le cancer, voir:
<http://cancer-code-europe.iarc.fr>



Ursachen von Krebs bei Kindern: Was verrät der Wohnort?

Judith E. Lupatsch¹, Christian Kreis¹, Felix Niggli², Claudia E. Kuehni¹, Ben D. Spycher¹

¹ Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM), Universität Bern

² Klinik für Onkologie, Kinderspital Zürich, Universität Zürich

Einleitung

In der Schweiz erkranken jährlich etwa 200 Kinder im Alter von 0-14 Jahren an Krebs [1]. Am häufigsten bei Kindern sind Leukämien gefolgt von Hirntumoren und Lymphomen. Obwohl heute dank moderner Therapien nahezu 85% der jungen Patienten überleben (mindestens zehn Jahre nach Diagnose) [1], ist Krebs neben Unfällen die häufigste Todesursache bei Kindern. Zudem können Überlebende an Spätfolgen leiden, wie z.B. Zweittumoren, kardiovaskulären Erkrankungen oder kognitiven Defiziten.

Anders als im Erwachsenenalter, wo eine Vielzahl von Risikofaktoren für Krebserkrankungen bekannt ist, liegen über mögliche Ursachen von Krebserkrankungen im Kindesalter nur wenige gesicherte Erkenntnisse vor. Daher gibt es kaum Möglichkeiten zur Prävention. Bekannt ist, dass das Down-Syndrom und gewisse seltene Erbkrankheiten das Leukämierisiko bei Kindern erhöhen [2]. Was schädigende Umwelteinflüsse betrifft, gilt einzig ionisierende Strahlung in hoher Dosis als gesicherter Risikofaktor, sowohl für Leukämien als auch für Hirntumore [3].

Da Krebs bei Kindern selten ist, erfordert die Suche nach Risikofaktoren eine flächendeckende Registrierung möglichst aller Fälle über einen langen Zeitraum. In der Schweiz werden alle Krebsdiagnosen bei Kindern im Schweizer Kinderkrebsregister (SKKR, www.kinderkrebsregister.ch) erfasst. Dieses ist nahezu vollständig: seit 1985 sind darin mehr als 90% der in der Schweiz aufgetretenen Fälle erfasst und seit 1995 sogar über 95% aller Krebsdiagnosen [4].

Methodischer Ansatz

Für die Ursachenforschung ebenso wichtig wie die Krebsregistrierung selbst sind Informationen über Schadstoffexpositionen vor dem Zeitpunkt der Diagnose. Gewisse genetische Veränderungen, die zu einer Krebsentwicklung beitragen, sind bereits bei der Geburt vorhanden. Informationen über frühe Expositionen, z.B. während der

Schwangerschaft, sind deshalb von besonderem Interesse. Eine verbreitete Methode, um an solche Informationen zu gelangen, ist die Befragung der Eltern im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien. Das Schweizer Kinderkrebsregister ist Teil der internationalen Fall-Kontroll-Studie CEFALO [5-12], welche Ursachen von Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Bei diesem Ansatz ist es jedoch leicht möglich, dass eine mangelhafte Teilnahme der Eltern bzw. deren lückenhaftes Erinnerungsvermögen zu Verzerrungen der Ergebnisse führen kann.

Für die Ursachenforschung beim Schweizer Kinderkrebsregister bevorzugen wir daher meist einen anderen methodischen Ansatz, indem wir Daten aus dem SKKR mit vorhandenen schweizweiten Datensätzen verknüpfen (Tabelle 1 und 2). Von zentraler Bedeutung ist hier die Schweizer Nationalkohorte, welche Daten aus den Schweizer Volkszählungen, sowie Daten zu Geburten, Migration und Todesursachen enthält (www.swissnationalcohort.ch). Die Wohnadressen der im SKKR registrierten Kinder werden individuell über die Einwohnerkontrolldienste in der ganzen Schweiz erhoben und ergänzt, um so die gesamte Adresshistorie von der Geburt bis zur Diagnose zu rekonstruieren. Für die allgemeine Bevölkerung sind geokodierte Wohnorte zum Zeitpunkt der Volkszählungen erfasst. Dies ermöglicht es uns, für die Wohnorte der Kinder eine Vielzahl von Expositionen mit Hilfe von Geographischen Informationssystemen (GIS) zu berechnen. Mit diesem international einmaligen Forschungsdesign lassen sich ätiologische Fragen zu Kinderkrebs besonders gut untersuchen. Der Rückgriff auf landesweite Routinedaten gewährleistet eine hohe Objektivität und Validität bei gleichzeitig geringer Anfälligkeit für Verzerrungen (Bias).

Risiko von Kinderkrebs in der Umgebung von Atomkraftwerken (CANUPIS-Studie)

Erstmals Anwendung fand dieses Forschungsdesign bei unserer Untersuchung über eine mögliche Häufung von Fällen von Kinderkrebs in der Umgebung von Schweizer Nuklearanlagen [13]. Die Frage, ob ein Wohnort in

Datensatz	Population / Zeitraum	Relevante Informationen
Schweizer Kinderkrebsregister (SKKR) www.kinderkrebsregister.ch	In der Schweiz diagnostizierte Krebserkrankungen von Kindern und Jugendlichen unter 21 Jahren seit 1976	Diagnose, zytogenetische Untergruppen, Diagnosedatum, Geburtsdatum, Geschlecht, Staatsangehörigkeit, Geokoordinaten aller Wohnorte seit Geburt
Schweizer Nationale Kohorte www.swissnationalcohort.ch	Wohnbevölkerung der Schweiz zum Zeitpunkt der Volkszählungen 1990, 2000, seit 2010 jährlich.	Geburtsdatum, Geschlecht, Staatsangehörigkeit, Geokoordinaten des Wohnorts bei Volkszählung, Wegzugs- oder Todesdatum, sozioökonomischer Status, Geburtsort, Angaben zu Eltern oder Erwachsenen im Haushalt (Zivilstand, Ausbildung, Beruf, Erwerbstätigkeit)
Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung (Bundesamt für Statistik)	Lebendgeburten in der Schweiz seit 1969	Geburtsdatum, Geschlecht, Geburtsrang, Geburtsgewicht und -länge, Angaben zu Eltern (Geburtsdatum, Wohnort der Mutter, Zivilstand, Staatsangehörigkeit)

Tabelle 1: Wichtige Datensätze für ätiologische Studien zu Kinderkrebs in der Schweiz

der Umgebung eines Atomkraftwerks (AKW) das Risiko von Leukämie bei Kindern erhöht, beschäftigt die Wissenschaft schon seit geraumer Zeit [14]. Im Jahre 1983 berichteten britische Medien über eine Häufung von Leukämieerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Seascale, einem abgelegenen Ort im Nordwesten Englands, unweit der nuklearen Wiederaufbereitungsanlage Sellafield. Intensive Nachforschungen ergaben jedoch, dass die Emissionen aus dieser Anlage zu gering waren, um die beobachtete Häufung von Fällen zu erklären. Es folgte eine Reihe von Studien in England und anderen Ländern zum Leukämierisiko bei Kindern in der Umgebung von AKWs und anderen nuklearen Anlagen, die jedoch keine klaren Ergebnisse hervorbrachten. Im Jahre 2008 löste die Veröffentlichung der deutschen KIKK-Studie (Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken) einen neuerlichen Medienwirbel aus [15]. Die Studie konstatierte im Umkreis von 5 km um deutsche AKWs bei Kindern unter fünf Jahren ein doppelt so hohes Risiko einer Leukämieerkrankung. Dieses Resultat war Anlass für eine Reihe weiterer Studien in anderen Ländern, darunter auch der Schweiz.

Die CANUPIS-Studie (Childhood Cancer and Nuclear Power Plants in Switzerland, www.canupis.ch) untersuchte das Kinderkrebsrisiko im Umkreis der fünf schweizerischen AKWs und anderen Kernanlagen (4 Forschungsreaktoren sowie dem Zwischenlager in Würenlingen). Dabei wurden die Wohnorte bei Geburt und bei Diagnose berücksichtigt. Die Studie brachte keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko hervor [13]. Das innovative Design von CANUPIS bildete die Grundlage für weitere Studien zu möglichen Risikofaktoren von Kinderkrebs.

«Population Mixing» und Infektionen

Der Epidemiologe Leo Kinlen formulierte 1988 eine alternative Hypothese zur Erklärung der Häufung von Leu-

Untersuchter Faktor	Resultate	Status
Familienmerkmale und frühkindliche Infektionen		
Anzahl Geschwister, Alter der Eltern bei Geburt	Zunahme des Leukämierisikos mit Alter der Mutter	Publiziert [27]
Sozioökonomischer Status	Wenig Hinweise für einen Zusammenhang	Publiziert [28]
Population Mixing	Kein erhöhtes Risiko	Publiziert [18], weitere Studien im Gang
Exposition gegenüber frühkindlichen Infektionen		Im Gang
Clustering	Raum-Zeit-Clustering von Leukämien bei Geburt	Publiziert [22], weitere Studien im Gang
Umweltfaktoren		
Atomkraftwerke (CANUPIS)	Wenig Hinweise auf ein erhöhtes Risiko	Publiziert [13]
Hintergrundstrahlung (Radon, terrestrische Gamma- und kosmische Strahlung)	Erhöhtes Risiko durch terrestrische Gamma- und kosmische Strahlung, nicht aber durch Radon	Publiziert [23, 24]
Exposition der Eltern gegenüber Benzol am Arbeitsplatz		Im Gang
Nähe des Wohnorts zu Autobahnen/ Tankstellen	Erhöhtes Risiko für Leukämien bei Kleinkindern in der Nähe von Autobahnen	Publiziert [25], weitere Studien im Gang
Radio- und TV-Sender	Kein erhöhtes Risiko	Publiziert [26]
Gebrauch von Mobiltelefonen	Kein erhöhtes Risiko	Publiziert [5]
Hochspannungsleitungen		Im Gang

Tabelle 2: Ätiologische Studien zu Kinderkrebs in der Schweiz oder mit Schweizer Beteiligung

kämiefällen in Seascale [16]. Der Ort liegt in einer sehr ländlichen Gegend, fernab von grösseren Städten. Durch den Bau der nahegelegenen Sellafeld Anlage erlebte Seascale eine starke Zuwanderung von Arbeitern. Aus diesen Beobachtungen formulierte Kinlen die sogenannte «Population Mixing»-Hypothese, wonach die kindliche Leukämie als seltene Komplikation einer häufigen, meist subklinischen Infektion auftreten könnte. Kleinräumige Epidemien einer solchen Infektion, ausgelöst durch eine starke Zuwanderung («Population Mixing»), könnten zu einer lokalen Häufung von Fällen führen. In der Folge untersuchten Kinlen und andere Autoren weitere historische Konstellationen, die ebenfalls zu einer starken Durchmischung von städtischer und ländlicher Bevölkerung führten, zum Beispiel die Entstehung von neuen Städten in England nach dem 2. Weltkrieg oder Neubauprojekte um Hong Kong in den 70er und 80er Jahren. Die meisten dieser Studien beobachteten in der Tat eine Häufung von Leukämien bei Kindern in diesen spezifischen Situationen [17]. Andere Studien hingegen, die nicht einzelne «Extremereignisse» herausgriffen, sondern systematisch den Bevölkerungszuwachs in einem vorgegebenen Zeitraum untersuchten, ergaben weniger klare Resultate.

In unserer Studie zur Population-Mixing-Hypothese untersuchten wir den Bevölkerungszuwachs in Schweizer Gemeinden während den 5 Jahren vor den Volkszählungen von 1990 und 2000. Wir fanden jedoch keine Hinweise für ein erhöhtes Leukämierisiko bei Kindern, welche in Gemeinden mit starkem Zuwachs lebten, weder im ländlichen noch im urbanen Raum [18]. Dazu analysierten wir Daten der Schweizer Nationalkohorte und des SKKR und unterschieden zwischen dem Zuwachs der gesamten Wohnbevölkerung einer Gemeinde und der Einwanderung aus anderen Gemeinden oder aus dem Ausland.

Kinlen's Hypothese geht davon aus, dass kindliche Leukämien durch einen bestimmten, noch nicht identifizierten, Infektionserreger ausgelöst werden können. Auf molekularer Ebene, z.B. durch die Suche nach viralen Gensequenzen in Leukämieproben, ist es bislang nicht gelungen, einen solchen Infektionserreger nachzuweisen [19]. Es gibt allerdings weitere Hypothesen über einen Zusammenhang zwischen Infektionen und Krebsentstehung bei Kindern. Ähnlich wie bei der «Hygienehypothese», die als mögliche Erklärung für die Zunahme von allergischen Erkrankungen in industrialisierten Ländern gilt, wird postuliert, dass verminderte frühkindliche Exposition gegenüber Infektionen die Entwicklung des Immunsystems negativ beeinflusst und dadurch das Entstehen einer Leukämie begünstigen könnte [20]. Mehrere epidemiologische Studien deuten in der Tat darauf hin, dass Kleinkinder, welche eine Kinderkrippe besuchen (und dort vermehrt Infektionen ausgesetzt sind) ein geringeres

Erkrankungsrisiko haben [21]. Eine Schweizer Studie zu kindlichen Leukämien und Exposition gegenüber frühkindlichen Infektionen ist momentan im Gang.

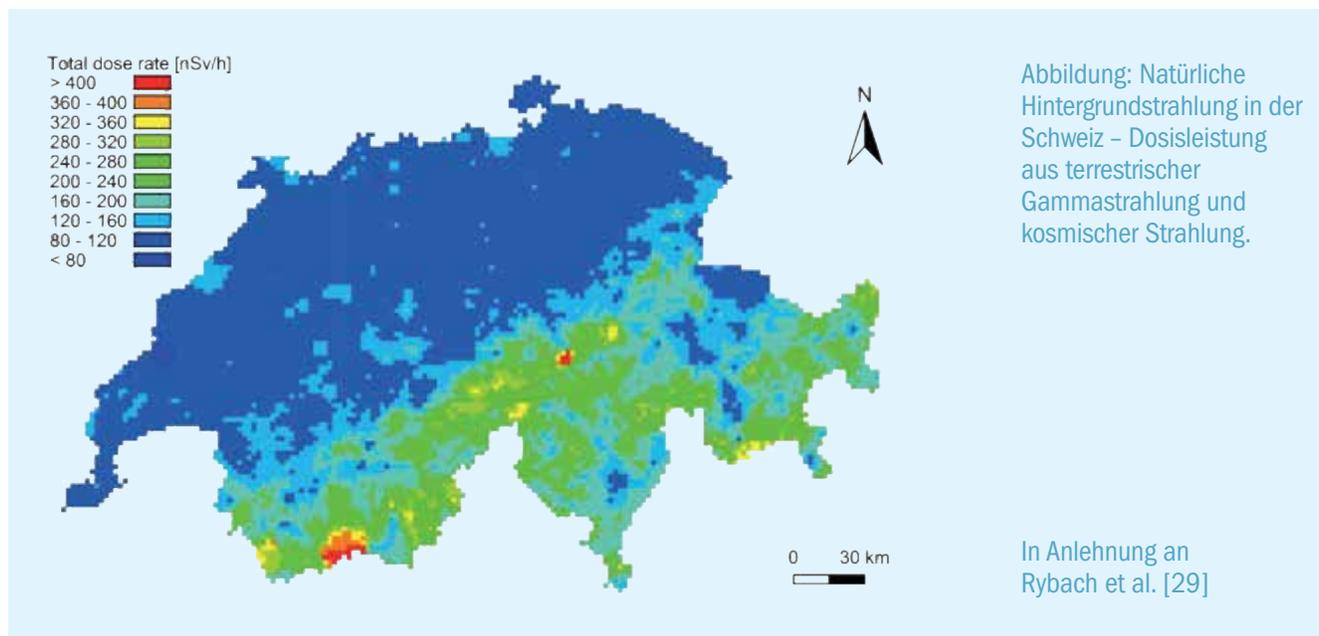
Räumliche Häufungen (Cluster)

Auffällige räumliche Häufungen (Cluster) von Kinderleukämie wie in Seascale wurden auch an anderen Orten der Welt beobachtet. Die Frage, ob die räumliche Verteilung von Kinderkrebsfällen von einer rein zufälligen Verteilung abweicht und so Rückschlüsse auf die Ätiologie erlaubt, führte bereits in 1960er und 1970er Jahren in den USA und England zu einer Reihe von sogenannten Raum-Zeit-Cluster-Analysen. Die «Population-Mixing» Hypothese bewirkte in den 1990er Jahren ein Wiedererwachen des Interesses an solchen Studien. Ausgehend von Leukämieerkrankungen wurden diese neueren Untersuchungen zunehmend auf andere Krebsarten wie Hirntumore und Lymphome ausgeweitet und in verschiedenen Ländern rund um den Globus durchgeführt. Obwohl es für eine abschliessende Bilanz dieser Analysen zu früh ist, scheint es, dass Leukämie bei Kindern und Jugendlichen, insbesondere die akute lymphatische Leukämie (ALL), tendenziell in Clustern auftritt. Für andere Krebsarten ist die Evidenz weniger eindeutig.

Eine erste Raum-Zeit-Cluster-Analyse in der Schweiz ergab deutliche Hinweise für eine zeiträumliche Häufung von Fällen von Leukämie um den Zeitpunkt der Geburt [22]. Zum Zeitpunkt der Diagnose von Leukämie stellten wir dagegen keine ungewöhnlichen Häufungen fest. Für die anderen untersuchten Diagnosegruppen konnten wir keine Evidenz einer zeiträumlichen Häufung feststellen, weder bei Geburt noch bei Diagnose [22]. In weiterführenden Studien untersuchen wir nun, ob es rein räumliche Häufungen gibt, welche über die Zeit stabil sind (räumliches Clustering), was auf eine ungleiche räumliche Verteilung von Umweltrisiken und/oder auf einzelne lokale Schadstoffquellen hinweisen könnte.

Natürliche Hintergrundstrahlung und andere Umweltexpositionen

Dass ionisierende Strahlung Krebs auslösen kann und Kinder besonders anfällig sind, haben Studien zu Überlebenden der Atombombenabwürfe in Japan klar gezeigt [3]. Dies gilt insbesondere für Leukämien und Hirntumore. Unklar ist jedoch, ob die vergleichsweise geringe Belastung, z.B. durch natürliche Strahlung, ebenfalls zum Krebsrisiko bei Kindern beiträgt. Die Schweiz ist für Studien über mögliche Effekte der natürlichen Hintergrundstrahlung aus Weltall und Gestein besonders interessant,



da die Belastung je nach Wohnort stark variieren kann. Wir untersuchten das Krebsrisiko bei Kindern in Abhängigkeit der am Wohnort zu erwartenden Belastung durch terrestrische Gammastrahlung und kosmische Strahlung (Abbildung) und fanden ein doppelt so hohes Risiko für Leukämien und Hirntumore in Gebieten mit einer Dosisleistung von mehr als 200 Nanosievert pro Stunde (nSv/h) im Vergleich zu Gegenden mit unter 100 nSv/h [23]. Neuere Studien aus anderen Ländern zur natürlichen Hintergrundstrahlung und zu anderen Strahlenquellen (Röntgen und CT-Scans) deuten ebenfalls darauf hin, dass im Niedrigdosisbereich eine Wirkung zu erwarten ist [3]. Andererseits fanden wir keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Krebsrisiko und der geschätzten Konzentration von Radon in Wohngebäuden [24]. Die Strahlenbelastung durch Radon betrifft wegen ihrer geringen Eindringtiefe in erster Linie das Lungengewebe und nur in viel geringerem Mass das für Leukämien relevante Knochenmark.

Neben der ionisierenden Strahlung gibt es eine Vielzahl weiterer Umweltfaktoren, welche möglicherweise das Krebsrisiko bei Kindern erhöhen. Diskutiert werden u.a. die Luftverschmutzung durch Verkehr und Industrie, elektromagnetische Felder (Mobiltelefonie, Radio-TV Sender, Hochspannungsleitungen) oder eingesetzte Chemikalien und Pestizide (Tabelle 2). In einer kürzlich publizierten Studie stellten wir fest, dass Kinder, die weniger als 100 Meter von einer Autobahn entfernt wohnen, in den ersten Lebensjahren ein doppelt so hohes Leukämierisiko haben als Kinder, die weiter entfernt wohnen [25]. Demgegenüber fanden wir wenig Anzeichen für einen

Zusammenhang zwischen dem Krebsrisiko bei Kindern und elektromagnetischen Feldern von Radio-TV Sendern [26], oder für ein erhöhtes Hirntumor-Risiko bei regelmässiger Verwendung von Mobiltelefonen [5]. Insgesamt ist die Evidenzlage zu den genannten Umweltfaktoren noch unklar, und es bedarf weiterer Studien, um verlässliche Aussagen zu machen.

Schlussfolgerungen

Nach wie vor ist über die Ursachen von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen wenig bekannt und entsprechend gibt es noch kaum Möglichkeiten zur Prävention. Ionisierende Strahlung in hohen Dosen, wie sie z.B. in der Strahlentherapie üblich ist, ist sicherlich als Risikofaktor für spätere Krebserkrankungen einzustufen. Der Strahlenschutz geht vom Standpunkt aus, dass es keinen Dosiswellenwert gibt, unter dem ionisierende Strahlung harmlos ist - eine Annahme, die durch neuere Studien bestärkt wird. Es ist also davon auszugehen, dass auch niedrige Dosen, wie sie z.B. in der diagnostischen Radiologie üblich sind, das Krebsrisiko erhöhen können, und dass Kinder in diesem Dosisbereich empfindlicher sind als Erwachsene. Aus diesen Gründen ist es bei Kindern besonders wichtig, die Strahlenbelastung durch die medizinische Radiologie so gering wie möglich zu halten und unnötige Belastungen zu vermeiden. Ob und in welchem Masse andere vermeidbare Umwelteinflüsse, wie z.B. Luftschadstoffe oder Pestizide aus Landwirtschaft oder Heimgebrauch, das Krebsrisiko bei Kindern beeinflussen, ist noch nicht geklärt. Auch hier sind Ex-

positionen zu minimieren, insbesondere solche, die sich bei Erwachsenen als karzinogen herausgestellt haben. Besonders interessant im Hinblick auf neue Möglichkeiten der Prävention sind die zunehmenden Hinweise auf einen infektiösen Ursprung von kindlichen Leukämien. Sollte sich herausstellen, dass ein bestimmter Infektionserreger mitverantwortlich ist, könnte die Entwicklung eines Leukämie-Impfstoffs ein nächster Schritt sein. Vorderhand gilt es jedoch weiterhin, unser Wissen über mögliche Ursachen zu mehren, indem wir die Umstände vergangener Erkrankungen genau untersuchen. Der Wohnort kann hier eine wichtige Rolle spielen, zumal er leicht zu erheben ist und vieles über Umwelteinflüsse verrät.

Referenzen

1. SCCR, *Swiss Childhood Cancer Registry - Annual report 2013/2014*, 2015: Bern, Switzerland.
2. Wiemels, J., *Perspectives on the causes of childhood leukemia*. Chem Biol Interact, 2012. 196(3): p. 59-67.
3. Wakeford, R., *The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation-a review*. J Radiol Prot, 2013. 33(1): p. 1-25.
4. Schindler, M., et al., *Death certificate notifications in the Swiss Childhood Cancer Registry: assessing completeness and registration procedures*. Swiss Med Wkly, 2015. 145: p. w14225.
5. Aydin, D., et al., *Mobile phone use and brain tumors in children and adolescents: a multicenter case-control study*. J Natl Cancer Inst, 2011. 103(16): p. 1264-76.
6. Aydin, D., et al., *Impact of random and systematic recall errors and selection bias in case-control studies on mobile phone use and brain tumors in adolescents (CEFALO study)*. Bioelectromagnetics, 2011. 32(5): p. 396-407.
7. Aydin, D., et al., *Predictors and overestimation of recalled mobile phone use among children and adolescents*. Prog Biophys Mol Biol, 2011. 107(3): p. 356-61.
8. Christensen, J.S., et al., *Brain tumors in children and adolescents and exposure to animals and farm life: a multicenter case-control study (CEFALO)*. Cancer Causes Control, 2012; 23(9):1463-73.
9. Andersen, T.V., et al., *Patterns of exposure to infectious diseases and social contacts in early life and risk of brain tumours in children and adolescents: an International Case-Control Study (CEFALO)*. Br J Cancer, 2013. 108(11): p. 2346-53.
10. Shu, X., et al., *Atopic conditions and brain tumor risk in children and adolescents--an international case-control study (CEFALO)*. Ann Oncol, 2014. 25(4): p. 902-8.
11. Adel Fahmideh, M., et al., *CCDC26, CDKN2BAS, RTEL1 and TERT Polymorphisms in pediatric brain tumor susceptibility*. Carcinogenesis, 2015. 36(8): p. 876-82.
12. Vienneau, D., et al., *A multinational case-control study on childhood brain tumours, anthropogenic factors, birth characteristics and prenatal exposures: A validation of interview data*. Cancer Epidemiol, 2015. 40: p. 52-59.
13. Spycher, B.D., et al., *Childhood cancer and nuclear power plants in Switzerland: a census-based cohort study*. Int J Epidemiol, 2011. 40(5): p. 1247-60.
14. Kuehni, C. and B.D. Spycher, *Nuclear power plants and childhood leukaemia: lessons from the past and future directions*. Swiss Med Wkly, 2014. 144: p. w13912.
15. Kaatsch, P., et al., *Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants*. Int J Cancer, 2008. 122(4): p. 721-6.
16. Kinlen, L., *Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain*. Lancet, 1988. 2(8624): p. 1323-7.
17. Kinlen, L.J., *An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing*. Br J Cancer, 2012. 107(7): p. 1163-8.
18. Lupatsch, J.E., et al., *Population mixing and the risk of childhood leukaemia in Switzerland: a census-based cohort study*. Eur J Epidemiol, 2015; 30(12):1287-98.
19. MacKenzie, J., et al., *The putative role of transforming viruses in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica, 2006. 91(2): p. 240-3.
20. Greaves, M.F., *Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia, 1988. 2(2): p. 120-5.
21. Urayama, K.Y., et al., *A meta-analysis of the association between day-care attendance and childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Int J Epidemiol, 2010. 39(3): p. 718-32.
22. Kreis, C., et al., *Space-time clustering of childhood cancers in Switzerland: A nationwide study*. International Journal of Cancer, 2015. Epub ahead of print: p. doi: 10.1002/ijc.29955.
23. Spycher, B.D., et al., *Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study*. Environ Health Perspect, 2015. 123(6): p. 622-8.
24. Hauri, D., et al., *Domestic radon exposure and risk of childhood cancer: a prospective census-based cohort study*. Environ Health Perspect, 2013. 121(10): p. 1239-44.
25. Spycher, B.D., et al., *Childhood cancer and residential exposure to highways: a nationwide cohort study*. Eur J Epidemiol, 2015. 30(12): p. 1263-75.
26. Hauri, D.D., et al., *Exposure to radio-frequency electromagnetic fields from broadcast transmitters and risk of childhood cancer: a census-based cohort study*. Am J Epidemiol, 2014. 179(7): p. 843-51.
27. Feller, M., et al., *Family characteristics as risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case-control study*. PLoS One, 2010. 5(10): p. e13156.
28. Adam, M., et al., *Socioeconomic Status and Childhood Leukemia Incidence in Switzerland*. Front Oncol, 2015. 5: p. 139.
29. Rybach, L., et al., *Radiation doses of Swiss population from external sources*. J Environ Radioact, 2002. 62(3): p. 277-86.

Korrespondenz:

Dr. Ben Spycher
 University of Bern
 Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM)
 Finkenhubelweg 11, CH-3012 Bern
 ben.spycher@ispm.unibe.ch

«La santé n'est pas un coût... c'est un investissement»

Sergio Ferrari, de l'ONU, Genève

Le thème de la santé comme préoccupation essentielle de l'humanité est étroitement lié à celui de l'accès aux médicaments qui permettent de combattre les différentes maladies. La santé et la pharmacologie – tout comme, par exemple, la santé publique et la prévention – constituent une de ces paires essentielles dans le système médico-professionnel planétaire. Incorporée avec toujours plus d'importance dans la politique globale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). En 1977, l'OMS publia sa première liste-modèle de médicaments essentiels. Moins de 40 ans plus tard, cette liste – contenant aujourd'hui 416 médicaments de référence – a dû être réactualisée, acquérant toujours plus de valeur pour les médecins, les scientifiques et les responsables politiques.

L'actualisation la plus récente, effectuée en avril 2015 – et le Rapport Final, en octobre 2015 – résulte du travail d'un groupe d'experts internationaux reconnus. Ce travail a été coordonné par le docteur italien Nicola Magrini, Secrétaire du Comité d'Experts sur la Sélection et l'Usage des Médicaments, du département «Médicaments essentiels et produits de santé» de l'OMS.

La dernière EML (Liste modèle des médicaments essentiels) de l'OMS a été publiée le 8 mai, (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/new-essential-medicines-list/en/>) après la réunion du Comité d'Experts sur la Sélection et l'Usage des Médicaments, et sa publication a suscité un très grand intérêt. Le rapport complet, enrichi par l'ensemble des explications et commentaires du Comité d'Experts, a été rendu public le 21 octobre http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189763/1/9789241209946_eng.pdf?ua=1

La revue *The Lancet* a consacré à cette nouvelle Liste un éditorial très mobilisateur (publié le 24 octobre 2015), sous le titre explicite *Essential medicines are still essential* ... [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00514-0/references](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00514-0/references)

Le *Bulletin suisse du cancer* s'est entretenu avec ce spécialiste en pharmacologie, dans son bureau, au siège genevois de l'organisation internationale.

Q: Quels sont les médicaments essentiels?

Nicola Magrini (NM): Ce sont ceux qui satisfont les besoins prioritaires de soins à la population. Outre leur importance pour la santé publique, ils sont sélectionnés en tenant compte de leur efficacité reconnue et de leur sécurité, ainsi que du critère comparatif entre le coût et l'efficacité. En 2001, le comité exécutif de l'OMS a révisé les méthodes de sélection de ces remèdes – pour introduire, en 2002, plusieurs des nouveaux médicaments contre le SIDA –, en indiquant que le coût du traitement ne doit pas être une clause d'exclusion pour incorporer de nouveaux médicaments à la liste. Le coût et l'impact budgétaire, ainsi que d'autres facteurs, influencent évidemment la prise de décision au moment de décider d'élargir la liste... mais sans que ce soit l'unique critère.

De nouveaux médicaments essentiels

Q: Pourquoi l'OMS a-t-elle décidé en 2015 de réactualiser complètement cette liste?

NM: Parce que la version antérieure était dépassée, notamment en tenant compte qu'il existait une demande pour mettre à jour les médicaments contre le cancer. D'autre part, l'OMS avait émis des recommandations pour incorporer de nouveaux remèdes disponibles afin de traiter certaines pathologies comme l'hépatite C ou la tuberculose. Ont donc été ajoutés, entre autres, tous les médicaments proposés pour combattre l'hépatite C, quatre contre la tuberculose, ainsi que plusieurs traitements pour soigner le cancer.

Q: Comment analyse-t-on les médicaments oncologiques?

NM: Pour ce qui est du cancer, ce fut le point le plus difficile parce que nous considérons de nombreuses pathologies. Nous avons identifié 29 typologies de tumeurs (22 cancers des adultes et 7 pédiatriques) – trois liées au cancer du colon, deux à celui du sein, et ainsi de suite. Nous avons établi comme priorité de proposer à tous les pays les médicaments pour les tumeurs les plus courantes,

Portrait de Nicola Magrini

Âgé de 54 ans, le docteur Nicola Magrini fut nommé, en avril 2014, responsable du Département «Médicaments essentiels et produits de santé», de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), à Genève, une organisation internationale avec laquelle il avait déjà collaboré, depuis 2007, dans le cadre de plusieurs mandats externes.

Avant d'assumer cette fonction, ce spécialiste italien en pharmacologie avait parcouru un long chemin de formations supérieures et d'engagements professionnels. En 1989, il termina ses études de médecine à l'Université de Bologne (Italie), avec un travail final intitulé «FARMAGUIDA: une banque de données pour classer et évaluer la prescription de médicaments». Il suivit une formation à l'Institut d'enquêtes pharmacologiques «Mario Negri» (Milan), en la complétant ultérieurement par un post-grade sur la même thématique à l'Université de Milan.

De 1990 à sa venue à Genève, le Dr. Magrini fut enseignant et chercheur à l'Université de Bologne. Il préside, dans la ville de Modène, le comité d'éthique de l'hôpital de la région Emilie; il a participé au fonctionnement du Centre Cochrane (Italie) et est membre de la rédaction de la Revue médicale britannique.



particulièrement leucémie et lymphome, qui peuvent faciliter la cure dans 80% des cas. Concernant les cancers pédiatriques, nous évaluons les tumeurs les plus faciles à soigner et nous faisons une proposition. Pour le cancer du colon, nous n'avons proposé aucun nouveau médicament (parmi les nouveaux anticorps monoclonaux), parce que leur efficacité s'avère modeste.

Q: Quelques exemples concrets...

NM: L'imatibine, pour la leucémie, qui permet un taux élevé de rémission après 7 ans, ou le rituximab, qui permet une augmentation réelle du taux de survie (de 50-55 à 70%); ou encore le trastuzumabe adjuvant, pour l'état précoce du cancer du sein, qui assure jusqu'à 13% du taux d'augmentation de survie chez les femmes à haut risque. L'ampleur des résultats ou le taux de guérison ont constitué les principes directeurs du Comité d'Experts... Ce sont des médicaments coûteux, mais selon notre analyse ils doivent être considérés comme essentiels, c'est-à-dire prioritaires, et être rendus disponibles au niveau de chaque pays en raison de leurs résultats positifs.

Q: Incorporer un médicament à la liste lui confère-t-il une reconnaissance particulière?

NM: La liste a valeur de référence pour promouvoir et souligner l'intérêt public et le droit à la santé. L'intérêt pour la liste a augmenté, ces dernières années, pour les spécialistes, les publications scientifiques, y compris pour certains gouvernements des pays membres de l'OMS. Il

est essentiel de le rappeler: la liste est un instrument offert par notre organisation aux gouvernements, leur permettant de choisir les médicaments valables pour leur système de santé publique.

“Je ne suis pas d'accord avec les doubles standards”

Q: Les pays les plus appauvris de la planète utilisent-ils aussi la liste comme référence?

NM: Oui, c'est un cadre de référence scientifique. De nombreux pays très pauvres incorporent comme référence ces médicaments contre le cancer. Je sens que, dans ces pays à faibles ressources, on vit une sorte de vigilance dans l'espoir. Il faut rappeler qu'en 2002, lorsque la liste intégrait les médicaments contre le SIDA, fut créé parallèlement un fonds global permettant de les acquérir – ainsi que les remèdes contre la malaria, la tuberculose et quelques autres maladies tropicales – afin de les mettre à la disposition de toutes les nations. Actuellement, il n'existe pas un mécanisme de cette nature pour le cancer. Néanmoins, la liste permet à l'ensemble des pays de réfléchir aux investissements nécessaires pour répondre aux nouvelles demandes. Nous ne sommes pas d'accord avec la politique des doubles standards. Selon notre conception, la liste des médicaments essentiels de l'OMS est un pont pour rapprocher les réalités, devenir une référence pour tous, riches

et pauvres. Nous sommes conscients que le niveau des possibilités d'acquisition n'est pas le même à Boston, New York, Berlin, Genève, ou dans un pays de l'Afrique subsaharienne. Néanmoins, cette référence scientifique pose au Nord, au Sud, à l'Est et à l'Ouest le grand défi actuel ou futur de garantir des traitements éthiques pour ceux qui en ont besoin. Il s'agit à la fois de standards thérapeutiques et éthiques devant être atteints et qui sont basés sur les meilleurs résultats disponibles... C'est un moyen pour partager la connaissance.

Q: L'objectif stratégique le plus important de l'OMS pour les prochaines années est d'assurer la «couverture universelle», c'est-à-dire l'accès aux soins de santé essentiels pour tout le monde. Cette liste qui comprend, par exemple, des produits chers pour le traitement du cancer ne rend-elle pas plus difficile ce défi stratégique?

NM: Nous définissons les médicaments essentiels. La couverture universelle implique d'introduire un système établissant ce que chaque pays doit garantir pour assurer la santé de sa population. Et le cancer fait partie de cette réalité. Chaque nation, son pouvoir politique, sa société civile, ses acteurs, doivent débattre des moyens de rendre possible cette couverture universelle en lui affectant les ressources nécessaires, y compris en restructurant les budgets nationaux. Il est clair que le cancer, par sa propre complexité et son impact, les confronte à une réflexion fondamentale. Mais je suis persuadé qu'avec la liste nous aidons chacun à définir des priorités. Le cancer en est une. Peut-être ma réflexion sera-t-elle perçue comme utopique. Mais pour changer les choses, pour modifier les réalités, une part d'utopie est toujours nécessaire.

Le débat sur les prix

Q: En listant des médicaments coûteux, ne court-on pas le risque que, dans les nations du Sud, cela bénéficie aux groupes les plus riches au détriment des dépenses de prévention et de diagnostic précoce susceptibles de bénéficier à tous les secteurs de la population?

NM: Nous travaillons à ce que ce risque ne soit pas couru et nous faisons des choix raisonnés, notamment pour le

cancer. Il est vrai que si un pays dispose d'un budget de santé qu'il ne veut pas modifier et qu'il introduit de nouveaux médicaments coûteux, cela peut constituer un problème. Mais l'OMS cherche toujours à promouvoir l'augmentation effective des budgets globaux pour les soins médicaux. Et il y a là une clé de lecture et d'interprétation. Nous devons expliquer, avec toujours plus d'énergie et de détermination, que la santé n'est pas un coût, mais un investissement. La santé publique doit être comprise comme un appui indirect, mais essentiel, au développement de l'économie d'une nation.

Q: De nombreux médicaments présents sur le marché ont des prix surfaits. L'un des problèmes principaux, dans les pays les plus appauvris, réside dans la croissance du coût des traitements. Existe-il une réflexion de votre part sur la nécessité de réduire ces prix pour que les médicaments essentiels puissent être réellement acquis par l'ensemble des habitants sur les cinq continents?

NM: Voilà une réflexion et une question très pertinentes. Notre introduction à la nouvelle liste, un texte d'à peine 5 pages – mais accompagné d'un document d'appui, le Rapport Final d'environ 600 pages et 1082 références – cherche entre autres à ouvrir le débat sur les moyens permettant que les médicaments aient des prix plus bas et soient plus accessibles. Je pense que cela requiert une stratégie à long terme et qu'il est difficile d'obtenir des changements d'un jour à l'autre, vu la quantité d'intérêts en jeu. Nous sommes convaincus de la nécessité de discuter avec tout le monde – les ONG, l'industrie, les autorités, etc. – pour que les médicaments, spécialement ceux qui figurent dans la liste de l'OMS, soient accessibles à tous ceux qui en ont réellement besoin. Nous avons déjà planifié des rencontres et des réunions ces prochains mois (dès le début 2016) pour promouvoir cette réflexion de fond.

Sergio Ferrari
sergioechanger@yahoo.fr

Traduction: Hans Peter Renk

Cancer Center Geneva University Hospital (HUG)

The patient at the heart of a comprehensive management

Despite significant advances leading to a constant decline in cancer related mortality, cancer diagnosis and treatment are more and more complex processes requiring the coordination of multiple professional skills. University hospitals have the chance to have a large repertoire of medical and paramedical proficiency within a single Institution. But bringing together the right experts at the right time in the right place around the patient remains a challenging issue. This is the main goal of a Comprehensive Cancer Center (CCC) for ensuring a precise diagnosis, proposing treatment strategies, integrating innovation, stimulating clinical, translational and basic research, and creating a dynamic platform for education. Before sharing the actions realized at the Cancer Center of the Geneva University Hospital since 2012, some of the main partners (non exhaustive list) are briefly described.

The main partners

A wide range of clinical specialties are involved in the diagnosis and treatment of cancer patients, and a high standard of quality in each of these specialties is critical for an optimal care (Figure 1).

Fig.1. Some medical specialties involved in cancer care



Pathology (Prof. Laura Rubbia-Brandt)

The Clinical Pathology Service (SPC) provides highly specialized diagnostic activities (guiding the care of patients and contributing to therapeutic decisions), to which are added research and teaching missions.

In 2015, the SPC laboratories have performed more than 410'000 technical procedures and medical staff have produced over 33'000 medical reports. Every week, pathologists participate to more than 20 multidisciplinary team discussions where management of complex cases are discussed. On request, surgeons benefit from intraoperative diagnosis either by the presence of a pathologist in the operating room for a detailed macroscopic analysis and margin evaluation or 24/7 frozen section evaluation. Cytological expertise includes active assistance of different HUG clinicians, through rapid slide preparation and immediate on site diagnosis («Rapid Evaluation on Site» of fine needle aspiration of lymph nodes and thyroid, lung and salivary gland nodules).

Molecular Pathology provides information on the diagnosis, classification and prognosis of increasing number of diseases, as well as predictors of response to treatment. The SPC has developed a large ISO accredited technical platform (encompassing notably automatized immunohistochemical techniques or in situ hybridization, PCR, nanocounter, methylation, clonality, NGS sequencing, flow cytometry, digital imaging analysis, etc.). In 2015, the SPC platform has sequenced a panel of 50 genes in more than 300 tumors (lung cancer, colon cancer, melanoma, GIST, leukemia, rare tumors, CUP...) and has applied a panel of up to 400-500 target genes for certain patients; it also proposes prosigma signature for breast cancer in Switzerland.

Finally, by conducting autopsies and medical research activities, the SPC is involved in the understanding of pathophysiological mechanisms of the lesional process. The SPC performs autopsies of adult, pediatric and fetal responses at the request of HUG medical services, medical officials in private clinics and nursing homes in the canton of Geneva, or families. The medical autopsy addresses various issues of importance, such as cause of death, accurate documentation, disease staging, consequences of medical or surgical treatments, characterization of syndromic conditions and / or genetics fetal field. It participates in the

quality control of our Institution, and in 2015, research activities of the SPC have led to over 80 publications. In 2016, the SPC will benefit from post mortem CT scan and angioscan techniques.

Radiology (Prof. Christoph Becker)

Modern radiology is a transverse discipline providing minimally invasive diagnostic and interventional services across many areas of medicine. It counts among the critical medical specialties that participate in multidisciplinary activities such as tumor boards, in particular for tumors of the lung, breast, brain, head and neck, prostate or the digestive system. The complexity and the increasing volume of radiological services require a sub-specialization by clinical areas, similarly as in other medical disciplines. Recent advances in the field of radiology include quantitative imaging beyond the simple measurement of a tumor lesion diameter, or the multi-parametric imaging which differentiates viable tumor lesions from «sterilized» tumor lesions, using complementary methods, such as perfusion, diffusion or metabolism. Advances in minimally invasive interventional procedures in oncology include imaging guided thermotherapy, radio-embolization or intra-arterial chemotherapy.

Nuclear Medicine and Molecular Imaging Division (Prof. Osman Ratib)

The nuclear medicine division is equipped with state-of-the-art molecular imaging infrastructure including three SPECT-CT and two PET-CT scanners as well as a whole-body hybrid PET-MRI (first in Europe, see Figures 2 and 3) and a mobile PET-CT unit providing imaging services to many remote hospitals in Switzerland.

We also benefit from an on-site cyclotron unit for production of radio-labeled compounds and a GMP-certified radiopharmaceutical development unit. This unit is

linked to a preclinical animal imaging lab for the development and validation of new diagnostic and therapeutic biomarkers. This infrastructure supports both clinical and translational research projects in collaboration with several clinical and basic-science departments. The 50 members of our medical and technical staff perform the full scope of diagnostic and therapeutic procedures in collaboration with multidisciplinary teams in the Cancer Center. A recently refurbished GMP-certified lab provides expert radiopharmaceutical support for preparation of radio-labeled compounds for clinical as well as investigative diagnostic and therapeutic procedures. The whole scope of molecular imaging procedures needed for staging and monitoring patient response to treatments are provided.

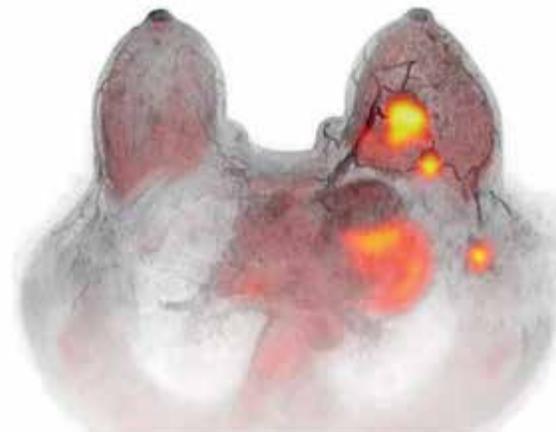
Medical Oncology (Prof. Pierre-Yves Dietrich)

The medical oncology team is managing patients with any type of cancer for diagnosis, treatment, follow-up, supportive and palliative care. Around 1'000 new cases are seen annually. Inpatient units (26 beds) are dedicated to complex therapies, one additional unit is specifically dedicated to supportive care (12 beds) in collaboration with internal medicine, and outpatients are cared for either in the breast cancer center (250 new cases/year) or the outpatient clinic (750 new cases/year). The team includes 5 senior physicians, 6 FMH graduated young physicians and 12 medical residents in training. The global vision is to provide the patient with standard and innovative treatments in the frame of clinical trials, as well as with an integrative approach considering all medical and psychosocial parameters. Particular attention is devoted to social and professional rehabilitation by two nurses specialized in public health. An original 3-year post graduate course has been implemented for medical oncologists in training. The main translational research activities are tumor immunology with specific focus on glioma and molecular

Fig.2. PET-MRI, a novel hybrid high-technology equipment



Fig.3. 3D rendered image of a hybrid PET-MRI of a breast cancer



stratification of colon cancers (Prof. Arnaud Roth). Two critical activities are described in subsequent paragraphs, namely oncogenetics and counseling (just below) and clinical research (last § in the Cancer Center section).

Oncogenetics & Cancer Prevention (Dr. Pierre Chappuis)

The oncology service launched a pioneering genetic counseling program specific to oncology in 1994, the first one in Switzerland. The main objectives of this consultation are to assess cancer risk in individuals, including the identification of genetic predisposition syndromes, to provide clinically appropriate genetic counseling and testing, and to recommend evidence-based surveillance and preventive measures. Since 1996, this activity has been grouped in the Unit of Oncogenetics and Cancer Prevention (UOCP), which remains the Swiss reference oncogenetic center. This unit is the only center providing genetic counseling for familial aggregation or cancer predisposition syndromes in the Geneva area. So far, more than 2'700 families have been evaluated. Since 1997, the UOCP also supervises the oncogenetic activity of the Service of Medical Genetics at the «Institut Central des Hôpitaux Valaisans» (ICHV) in Sion, where additional 550 families have been managed. The UOCP has sustained research activity with international impact and visibility in various domains, like the clinical and molecular epidemiology of the main cancer predisposition syndromes, the epidemiology of familial and hereditary cancer in collaboration with the Geneva Tumor Registry (see below) and the psychosocial impact of genetic counseling and adherence to clinical recommendations.

Radio-oncology (Prof. Raymond Miralbell)

Radiation Oncology is key in the oncological structure at the Geneva University Hospital. Three linear accelerators (TrueBeam, Novalis c.f. Figure 4, and a Clinac 21), brachytherapy (high-dose rate and pulse-dose rate), intraoperative radiotherapy for breast cancer (intrabeam), and low-energy X-rays for skin tumors allow to cover for all treatment options for our more than 1'400 cancer patients treated yearly in our department. Complex and sophisticated high-tech management with volumetric modulated arc therapy and image guided radiotherapy techniques are used for more than 70% of our patients. Radiosurgery and stereotactic beam radiotherapy (SBRT) in single or less than five fractions, respectively have been steadily growing since 2012, allowing us to enlarge the number of indications and develop numerous clinical studies. Indeed, from an academic point of view and considering the number of publications in peer-review journals and the number of ongoing research projects (local, national, and international), the department is a renowned leading center both in Switzerland and in Europe. It is worth highlighting that the department has excelled in breast and prostate cancer research these past

years by pushing forward new treatment techniques (e.g. prone treatment for breast cancer and SBRT for prostate cancer) and the use of imaging for diagnostic and treatment planning purposes, especially PET-CT with new tracers (e.g., anti-GRP antibodies and misonidazol). The service is strongly committed with pre-graduate but mostly post-graduate training, with presently 4 residents on training and 3 research fellows, all main actors together with the remaining medical staff, to the academic strength and international visibility of the Institution.

Hematology (Prof. Thomas Lecompte)

The hematology division of the Geneva University Hospital manages all hematological diseases and is the Center for allogeneic bone marrow transplantations in Western Switzerland for adults and children with more than 70 grafts performed annually. There are 16 isolated beds for severely immunocompromised patients and an outpatient clinic. The medical team includes 6 senior physicians and 5 FMH graduated young physicians, with 8 medical residents in training. Several laboratories are tightly connected with hematology (flow cytometry, cytogenetic and molecular analyses). The team is also a reference center for complex cases in Switzerland or abroad. Clinical research is very active, with several trials within the frame of the SAKK and GRAALL-CIGAL groups, and of the EBMT society as well. Other topics of interest are immune reconstitution after allogeneic HSCT as well as the manipulation of the graft to decrease the incidence of graft versus host disease while preserving graft versus leukemia effect.

The hepato-pancreato-biliary center (Prof. Pietro Majno)

This structure, inaugurated 2 years ago, formalizes the long-standing and daily collaboration of the main specialists involved in the care of hepato-pancreatico-biliary diseases that gave birth to innovative concepts now adopted

Fig.4. Novalis Tx, a powerful radiosurgery system, is equipped with Varian's RapidArc radiotherapy technology



worldwide, such as salvage transplantation after surgery for hepatocellular carcinoma, chemotherapy associated liver damage, and the reverse treatment of synchronous colorectal metastases. Gastroenterologists, surgeons, radiologists, oncologists, radiation therapists and pathologists meet twice a week to discuss the management of complex cases and to plan difficult surgical procedures. The HPB center discusses approximately 1'500 cases per year, resulting in an average of over 200 surgical, 500 endoscopic and 600 radiological specialized interventions. The center is directly involved in the collaboration/tutoring of similar programs in regional hospitals, such as the Canton Ticino («Unità Cantonale Epatobilio Pancreatica»). Primary physicians and specialists can present their patient either in person or by video-conference. A full time coordinator and secretary supervise the therapeutic pathway that goes from the practitioners' announcement of the patient for multidisciplinary discussion, the organization of specialized investigations, hospitalization in a dedicated inpatient unit, to referral to the liver transplantation program in some cases. Continuous monitoring of quality-associated parameters and of adverse events, and the well-established collaboration among the different specialists have resulted in exceedingly low rate of procedure-related complications (e.g. mortality of liver surgery well below 1%, survival of liver transplantation above 90% at 1 year). Research activities focus on recurrence of hepatocellular carcinoma, chemotherapy associated liver damage and several aspects of liver surgery.

Neurosurgery (Prof. Karl Schaller)

Neurosurgery at the HUG has a long-standing tradition in surgical neuro-oncology. Presently, neurosurgery is embedded in the clinical Neuroscience Center with its affiliated specialties such as neurology, neuroradiology and neurohabilitation. The surgical resection of CNS-tumors is performed using state-of-the-art techniques and technology, such as intraoperative functional localization i.e. by mapping during awake craniotomies, or performance of intraoperative neuromonitoring and subcortical mapping in the general anesthetized patient in all accessible concerned areas of the brain. Furthermore, advanced neuronavigation, intraoperative ultrasound and intraoperative microscopic fluorescence (5-ALA, yellow 560) are available. A strategic decision was made by the hospital direction to construct a high-field intraoperative MRI-unit which should be operational in 2017. All in all, there are concerted efforts to reinforce the neurosurgical part of the overall oncological concept at the HUG. This includes a wet-lab training site for surgical approaches which shall open its doors in the summer of 2016 and which will include neuronavigation and advanced imaging tools as well. The department of Neurosurgery is very well connected with other Swiss Centers, notably Bern and Lausanne, and it is assisting the Swiss Glioma Network and has been assisting various multi-centric clinical studies, notably with colleagues from Austria and from Germany.

Thoracic and Endocrine Surgery (Prof. Frédéric Triponez)

The thoracic and endocrine surgery offers the oncological surgical management of patients with thoracic, thyroid and adrenal malignancies. This team is very active for developing less invasive procedures (thoracoscopic and robotic procedures) and also for reducing the extent of resection (i.e. «anatomical segmentectomy»). The unit developed a specific minimally invasive technique using infrared fluorescence. With more than 150 patients hospitalized for the surgical treatment of thyroid cancer in 2014, the thoracic and endocrine surgery at HUG is presently the largest center in Switzerland for the management of thyroid cancer, from low grade to invasive tumors.

Gynecologic Oncology Unit (Prof. Patrick Petignat)

The Gynecologic oncology unit plays an integral part in the field of oncology of the Geneva University Hospital. Our activity includes gynecologic cancer prevention, treatment and post-treatment follow-up. The cancers managed by the unit includes, cervical, Fallopian tube, ovary, uterus, vagina and vulva cancer. We provide different treatments from precancerous lesion to cancer. Most of our surgeries are performed by laparoscopic, including complex procedure like radical hysterectomy for cervical cancer and exploration and resection of recurrent ovarian cancer. Currently, we manage over 2000 dysplasia visits and between 150-180 new cases of gynecologic invasive cancers per year. Our research focalizes essentially on mechanisms of HPV-induced malignancy and new prevention and detection approach for cervical cancer. In 2009, the Gynecologic Oncology Unit in collaboration with the Gynecologic Division of CHUV has created a Trophoblastic Disease Center (www.mole-chorio.ch). The Center offers information to women diagnosed with trophoblastic disease and for health care professional taking care of women with this rare disorder. We estimate that more than 60% of all trophoblastic disease cases in Western Switzerland are registered in our center.

Urology (Prof. Christophe Iselin)

Urology is the specialization which takes care of the prostate as a whole, and hence of one of its chief problems: prostate cancer. The prime aspect being taken care of is of course any surgical procedure to treat or alleviate this neoplasia, with an emphasis on radical prostatectomy. This operation is performed minimally invasively in our division since 2002, and robotically since 2006, with 600 procedures performed as yet by 2 main operators. We use the latest da Vinci robot upgrade Xi (Figure 5).



Fig.5. Novel treatments provided within the research unit of the Cancer Center

Oncology and functional quality of our operative work is confirmed by the fact that we meet the several criteria listed by the German Oncology Society (DKG), which has delivered its quality label for the center of prostate cancer (see below). Pre and post operative care also receive special attention. Emphasis is devoted to pre-hospitalization information, and after surgery to functional rehabilitation, with physiotherapy and sexology support as needed. Prostate cancer diagnosis is also an important part of our activity, especially with respect to biopsy technique. We have been the first Swiss team to embark on targeting suspicious prostate cancer lesions with 3-D echography and MRI fusion. This has enabled to greatly improve diagnostic accuracy and decrease the proportion of unnecessary biopsies. Our division also provides focal treatment of prostatic neoplasia by means of High Intensity Focal Ultrasound (HIFU-Focal One). This technique, reserved to patients harboring tumors of limited volume with mild to moderate aggressiveness allows renouncing to remove the prostate, and hence decrease functional side effects.

Palliative Medicine (Dr. Gilbert Zulian)

The service of Palliative Medicine (SMP) provides specialized care at the Bellerive hospital within two distinct units totalizing 32 beds for about 400 admissions each year. In addition, the SMP is active via its mobile pain and palliative care team in 3 other sites of the Geneva University Hospitals (Loëx hospital, Trois-Chêne hospital and the psychiatric hospital) for a total of over 600 consultations each year. The SMP is quality labeled since 2012 by «QualitéPalliative» (palliative.ch) and counts upon the specialized skills of collaborators from all disciplines, many of whom holding CAS and/or DAS in palliative care. The 32-beds hospital unit provides acute care for complex cases hospitalized either directly from the community or transferred from other health institutions; patients benefit

of a personalized care plan and may be discharged home in collaboration with the community palliative care mobile team. The SMP provides education and training for health care professionals in partnership with the University of Geneva and of Lausanne as well as the local High Schools. Finally, the SMP is involved in clinical research at the national and international level, notably in the field of prophylactic anticoagulation in palliative care, in the establishment of complementary medicine and in the development of good clinical practice in palliative medicine for the senior adult.

The Geneva Cancer Registry (Prof. Christine Bouchardy)

Since 1970, the population-based Geneva Cancer Registry records information on all incident cancer patients occurring among the resident population of Geneva (approximately 475,000 inhabitants). Data are recorded according to international guidelines to ensure quality, completeness, geographical and temporal comparability. Primary aims of the Registry are to monitor cancer trends and burden, project future cancer burden to help plan services, investigate potential risk factors for specific cancers and evaluate the efficacy of prevention and screening programs. Progressively, the Registry's primary focus and activities have been expanded to include evaluation of the quality of clinical care provided to cancer patients, disparities in the provision of care, and effectiveness as well as side effects of cancer treatment at a population level. To respond to the growing need of information, the Registry has, therefore, steadily expanded and improved the quality of data collected. The Registry has also contributed to set up multidisciplinary networks regrouping professionals of public and private sectors with patients in order to establish and conduct researches focused on clinicians' and patients' needs. New challenges of the Registry for the 21st century include the assessment of interactions between genetic and environmental risk factors on cancer risk and outcomes and to evaluate patient's quality of life.

The Cancer Center at the HUG

Beyond the strength of having high standard individual clinical specialties to diagnose and treat cancer patients, the presence of the Cancer Center insures the coordination of the latter for a more comprehensive care and a smoother patient experience.

The Cancer Center was created in 2012 within the Geneva University Hospital's strategic plan 2012-2015 to develop centers of excellence across its medical departments. The Center is organized as a hospital-wide, cross-department structure involving different activities, units and medical services (Figure 6). The main goal is to ensure

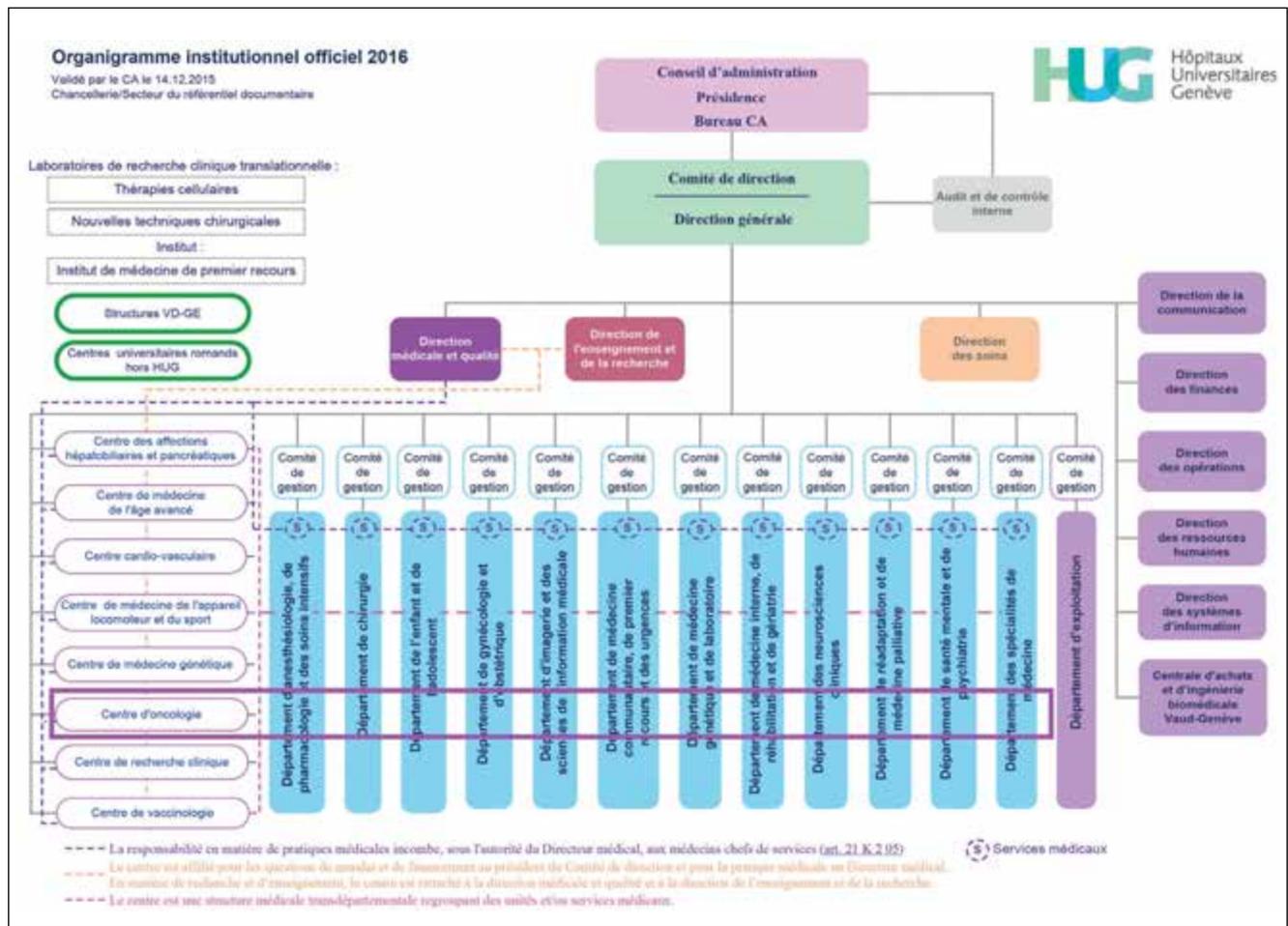


Fig.6. HUG organizational chart reflecting the cross-disciplinary position of the Cancer Center

that each cancer patient receives the best possible care and is managed with a personal healthcare pathway across the different departments.

In order to ensure optimal quality of patient diagnosis and therapeutic strategies for each type of cancer, the Center has set up a range of *programs* in which expert teams work together (i.e. the *multidisciplinary team*). A collegial decision making process has been set up by the introduction of professionalization of «*tumor boards*». This organization and a new computerized form allows for:

- a structured preparation of these meetings
- a rapid communication of decisions with referring physicians
- the development of a database enabling monitoring of the Center's activities
- a strong learning experience for physicians in training
- a platform for clinical, translational and basic research

Programs

Each program is focused on a specific field or cancer type managed by a multidisciplinary team, and the Cancer Center consists of the sum of those programs. All programs are working in a similar way, use similar institutional tools and are encouraged to meet the same range of objectives, notably:

- the running of tumor boards
- the development of guidelines
- the implementation of individual clinical itineraries
- the use of monitoring indicators

So far, two of these programs, focusing on breast and prostate cancer, have been accredited by recognized organizations, and two more (lung and CNS cancer) are expected to obtain their accreditation in the next two years. Among the other programs, some are more advanced than others, and the Center continues to coordinate and fuel their development.

- Breast cancer *center* (located in a single site, Figure 7), accreditation by the SSS and Swiss Cancer League
Dr. Pierre Chappuis, Oncology
- Prostate cancer *center*, accreditation by the German DKG and ISO 9000
Prof. Christophe Iselin, Urology
- Lung cancer, accreditation expected in 2016
Prof. Paola Gasche, Pneumology
- Tumors of the central nervous system, accreditation expected in 2017
Dr. Carmen Ares Molina, Radio-oncology
- Hepato-pancreato-biliary center
Prof. Pietro Majno
- Sarcoma and soft tissue tumors
Dr. Nicolas Mach, Oncology
- Lymphomas and myelomas
Prof. Pierre-Yves Dietrich, Oncology
- Head and neck Tumors
Prof. Pavel Dulguerov, Head and Neck Surgery
- Gynecologic tumors
Prof. Patrick Petignat, Gynecology
- Bone metastases
Dr. Enrico Tessitore, Neuro-surgery
- Cancer genetics and predictive medicine
Dr. Pierre Chappuis, Oncology
- Skin cancers
Dr. Rastine Merat, Dermatology
- Digestive cancers
Prof. Arnaud Roth, Oncology
- Neuro-endocrine tumors
Prof. Frédéric Triponez, Thoracic surgery
- Blood cancer - leukemia
Prof. Yves Chalandon, Hematology
- Children cancer
Dr. Marc Ansari, Pediatrics

Multidisciplinary Teams and Actors

In addition to the healthcare professionals involved in the various programs (i.e. physicians of different specialties, nurses, caregivers from different disciplines such as nutrition, sexual medicine, physiotherapy, psycho-oncology, etc...), a large range of new healthcare partners (*case manager*, *data manager*, *quality officer*) get together around the patient to organize their care. They play a critical role for coordinating and planning the various healthcare interventions within the hospital as well as in collaboration with external stakeholders. These teams all work together closely, as well as with the outpatient care network.

Case Manager

The case manager's mission within the Cancer Center is to ensure an individual follow-up for each patient, in accordance to the decisions taken during the tumor board in which they take part. While not directly in touch with patients, they interact with all health professionals to ensure that each stage of the patient's healthcare pathway is observed. They generally contribute to the improvement of healthcare management by fostering coordination between the various units, allowing for decreased waiting times and ensuring continuity within the sequence of care events. Unlike data managers and quality officers (see below), the presence of case managers is not a requirement in most certification processes. They represent one of the strengths of our Cancer Center.

Data Manager

The data manager works in collaboration with all medical specialists referring to the Cancer Center to develop reliable monitoring tools. Monitoring of the Center's activities allows for better patient follow-up and a smoother patient management. Data generated with analysis tools are also used for statistical purposes, scientific research and continuous improvement.

Quality Manager

The Cancer Center has implemented a continuous quality process improvement in all of its programs in order to provide the best care to patients and in order to ensure their satisfaction. This approach is based on the existence of «good clinical practices» and on the implementation of a management system for all internal processes. They concern both clinical processes (clinical pathways) and organizational processes (e.g. tumor boards' organization procedure).

Fig. 7. Reception of the accredited breast cancer center



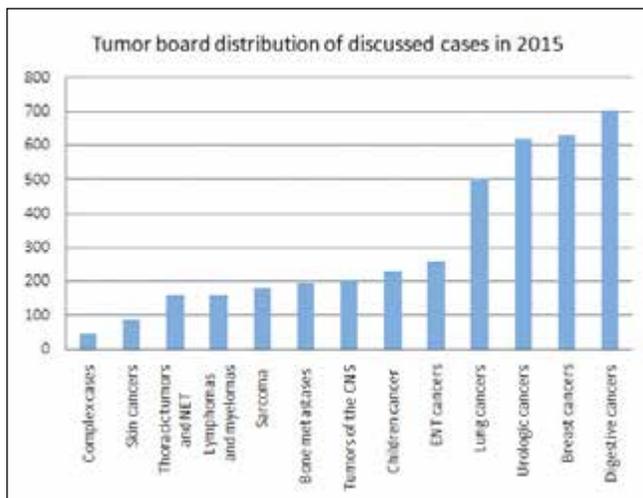
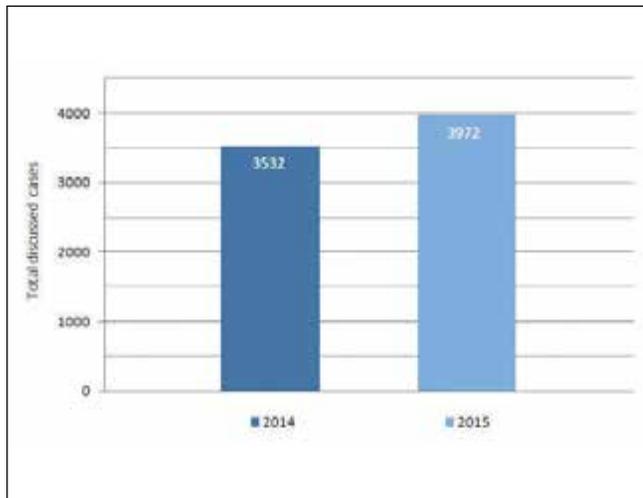


Fig.8a. Number of cases discussed during tumor boards in 2014 and 2015. Fig.8b. Distribution of cases discussed across the different tumor boards in 2015



Fig.9. Multidisciplinary discussions during a tumor board

The quality culture is attached to a fundamental principle: each failure can be a source of potential improvement. Incidents are systemically analyzed by a multidisciplinary team and actions are immediately implemented to avoid difficulties in the future.

A quality referent has been designated by the team in order to maintain the accreditations for breast and prostate programs. These efforts will be expanded in 2016 to lung and nervous central system programs.

Tumor Boards and Multidisciplinary Meetings

In each program, the medical situation of every patient is systematically discussed in a multidisciplinary conference: the weekly tumor board. The number of discussed patient cases increases steadily, with an average 330 cases discussed on a monthly basis in 2015 (Figure 8a). Not surprisingly, digestive, breast, urologic and lung cancers figure among the most discussed patient cases (Figure 8b).

These critical meetings involve the referent experts of each medical specialty related to the concerned disease. Bringing the different medical experts together in one room has proven extremely efficient in regards to information and opinion sharing. This eventually leads to treatment decisions taken in a collegial manner as they emerge from a consensus reached in the expert panel, just after reviewing all aspects of the disease (Figure 9).

A computerized form recording patient data, tumor board discussion points and recommendations, has been developed within the Center. This new professional and standardized tool is integrated within the institutional electronic patient record, and used to communicate with referring physicians inside and outside the hospital. Treatment proposals from the tumor board are indeed forwarded immediately (or within a maximum of 3 days) to physicians in charge of the patient to allow for an informed discussion with patients and the planning of next steps in their personalized care.

Furthermore, the collection of these data allows the development of a database useful to monitor administrative processes and to optimize patients' care and quality of life.

Last but not least, the tumor boards serve as great learning experience for physicians in training, as they participate to these meetings and present their own patients.

In the future, a digitalized video conference of the tumor boards will enable referring physicians and experts across Switzerland and abroad to take part in these meetings in a very convenient way.

Culture

Inherently, the Cancer Center works on fostering a company culture based on team work, information sharing and breaking down of silos. By considering every professional as an important link of the chain and by focusing the attention towards the patient, some of the challenging issues for cancer care can be overcome.

Wellbeing Initiatives: «Learning to live with your cancer»

A number of initiatives have emerged within the Cancer Center in the past years, such as sensitization of the healthcare providers to psycho-oncology, nutrition, socio-professional rehabilitation, sexual medicine, patient mobility, sport activities, etc. Among those, we would like to emphasize the opening in early 2015 of an area for young hospitalized cancer patients, a new concept suggested by the Frederic Fellay association (Figure 10). This dedicated area continues to encounter tremendous success among young adult patients and their families. «Wellbeing days» have also been launched at the Breast Cancer Center and are expected to develop across the different programs.

Clinical and Translational Research

As a dynamic structure, our Cancer Center has been designed to constantly transfer innovation to the standard care for cancer. Two main new research structures are now available in Geneva.

The clinical research Unit (Dr. Henri Dubois-Ferriere Dinu Lipatti Foundation) (Dr. Nicolas Mach)

For more than 6 years, the Cancer Center of the HUG has led a comprehensive clinical research unit dedicated to patients with both hematological and solid malignancies requiring innovative therapies within clinical trials. The

unit has a team of 12 people including 6 study coordinators, 3 research nurses, 2 physicians and one administrative staff. This team is working in close collaboration with principal investigators, CROs, regulatory authorities and also referring physicians from Western Switzerland as well as major academic institutions. A steering committee with 4 members (hematologist, oncologist, radio-oncologist and the head of the Cancer Center) is supervising the unit in terms of quality control, finances and selection of studies. The clinical cancer research unit is affiliated to the CTU Geneva (member of Swiss Clinical Trial Organization). The unit is certified by SAKK for Phase I studies and also for First in Men studies by pharmaceutical companies. We are currently running several Phase 1 trials in the field of immunotherapy including novel immune checkpoint inhibitors, personalized cell based immunotherapy, personalized tumor eluted peptides, immunization with genetically modified organisms and intratumoral oncolytic virus instillation (Figure 11).

The clinical unit and the patients benefit from the unique state of the art HUG infrastructure including: PET-MRI imaging, in-house cyclotron for novel radio-tracers, Swiss-Medic certified Cell Therapy Unit, allogeneic bone marrow transplantation Unit, expert molecular and genetic analysis from clinical pathology, in addition to the 15 specialized multidisciplinary tumor boards.

The center for translational research in onco-hematology

Based on the conclusion of the international external advisory board, the Faculty of Medicine has decided to create a center dedicated to translational cancer research. Several existing research groups will be localized in a same functional structure, in addition to 3 novel

Fig.10. Young adult cancer patients appreciate spending time together or with their relatives and friends outside their individual rooms



Fig.11. Novel treatments provided within the research unit of the Cancer Center



research groups (3 upcoming academic positions). Inauguration is scheduled in 2016. This is providing a fascinating framework for bridging standard care to clinical, translational and academic research.

Closing remarks

Addressing the complexity of cancer from early diagnosis to treatment proves to be challenging. The multiple advantages of a Cancer Center however provide comprehensive approaches to tackling these issues.

The use of standardized yet flexible tools, including a unique medical record, computerized data management tools, indicator dashboards and top medical technologies offer the basis to be built upon.

Great benefits also emerge from newly designed processes such as implemented by case managers in coordinating care and reducing waiting times thanks to personalized clinical itineraries.

A reinforced **medical practice** arises from multidisciplinary team work, physicians' high expertise, knowledge sharing and continuing education and training, which are all consolidated through the Cancer Center.

Lastly, some of the Center's intangible yet strong assets are based on **behavioral changes** (consensual decision-taking, team spirit, motivation), the establishment of a **culture of excellence**, a **patient-centered approach** and an **external perception** leading to broad partnerships and patient attractiveness.

Acknowledgements: to Caroline Turk and Astrid Huchet for editorial assistance

Correspondence:

Prof. Pierre-Yves Dietrich
Directeur du Centre d'Oncologie
Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue Gabrielle Perret Gentil 4, CH-1211 Geneva 14
pierre-yves.dietrich@hcuge.ch



19. Internationales Seminar Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis

01. - 02. September 2016, Universität, CH-St. Gallen

Sie möchten am Puls der Evidenz-basierten Pflege sein?

Programm siehe www.oncoconferences.ch (Rubrik deso)

Leitung und wissenschaftlicher Beirat

Dr. A. Glaus PhD (CH), M. Fliedner MSN (CH),
E. Wimmer MHSc (DE+CH), Mag. I. Achatz (AT),
A. Jähnke, MA, MPA (CH+DE), H. Titzler, BSc, DGKP (AT)

Infos + Anmeldung (Frühbuchungsrabatt bis 31.5.2016):

Deutschsprachig-Europäische 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
www.oncoconferences.ch (Rubrik deso), deso@oncoconferences.ch



© Universität St. Gallen (HSG), H. Thalmann

SAKK News

Claudia Herren, SAKK Coordinating Center, Bern

New unit at the SAKK CC: Innovation and Development

It is an important strategic goal to bring forward innovations to clinical use and to exploit the potential from bench to bedside. In order to achieve this goal, the 30% staff position innovation and development manager was transferred in an own unit (ID) and is headed by *Dr. Simona Berardi Vilei*. She is supported by *Dr. Katrin Eckhardt* and a second ID position will be advertised soon. For the time being, Simona keeps some of her duties as head of clinical project management with a 40% workload. She is also member of the SAKK CC Executive Board.

This new unit shall bring innovative projects to the members of SAKK; promote early development of molecules and also new approaches against cancer with the final aim to make these new technologies available to the patients as soon as possible. Thereto affiliated are phase I trials but also new concepts which are being tested in phase II or III trials. Simona will intensify the cooperation with biotechnology and pharmaceutical companies, the universities and other organizations as well as gain access to new financial resources.

New premises for the SAKK CC

Due to building regulations, the foundation «Haus der Krebsliga» cannot realize the originally planned extensions and has to sell the adjoining buildings on Effingerstrasse 54 to 60. Furthermore, the Swiss Cancer League needs additional office space in the main building. For this reason, SAKK, SPOG and IBCSG will move into new premises close to the current location. Therewith, the cancer research organizations stay in close proximity to the Swiss Cancer League and can still benefit from the joint use of meeting rooms and other services. The move of the SAKK CC is planned in the first quarter of 2016.

SAKK establishes patient representative board

Patient orientation is one of SAKK's core values. As a non-profit organization, we are committed to improving cancer patients' chances of recovery.

Since nobody knows better what it is like to deal with a diagnosis of cancer and the condition itself than the people affected and their families, SAKK has decided to establish a patient representative board to advise the organization on communication, trial development and strategy. «By partnering with the SAKK patient representative board, we intend to improve the dialogue between scientists and patients», says *CEO Dr. Peter Brauchli*. «Moreover, we are hoping this will give our researchers new impetus which will result in our research projects being even more closely aligned to patients' needs».

The patient representative board comprises a maximum of seven people who are elected by the SAKK board. At present it comprises five members. The members are either former cancer patients themselves, have looked after close friends or family members with the condition or are representatives of a patient organization. The patient representative board will meet with SAKK representatives at least twice a year.

Initial projects include involvement in structuring the SAKK's symposium programme and in assessing communication tools such as patient information brochures and the SAKK website to ensure that they meet patients' needs. SAKK would also like the patient representative board to propose and submit projects at its own initiative. In the medium term, moreover, cooperation is to be developed with the SAKK project and working groups with the aim of developing more patient-friendly studies. For further information on the patient representative board, please visit <http://sakk.ch/en/sakk-provides/for-patients/patient-representative-board/>.

Contact: *Dr. Peter Durrer*
Head QA & RA & Safety Office
peter.durrer@sakk.ch

Final ceremonies of the SAKK jubilee year

An exciting year of celebrations and events comes soon to an end – the 50 years anniversary was rounded off with a scientific symposium and a jubilee apéro during the semi-annual meeting in Zurich. The anniversary year was a great success, launched with the public event on Bundesplatz in May and supported by 50 ambassadors among them Swiss personalities known from politics, sports and show business.

Also our member centers actively participated and organized 11 events at their hospitals. It can be said that the overall goal, enhancing SAKK's visibility in the public as well in the hospitals, was achieved.

SAKK 50 years symposium



PD Dr. R. von Moos

The SAKK symposium featured various speakers on current topics such as Big Data, Target Medicine and Data Protection and closed with a podium discussion. The welcome speech was given by the president elect, *PD Dr. Roger von Moos*. He presented the milestones of the past and some results of the first SAKK trials and explained how the SAKK founders tried to bring

cancer on the political agenda with the Motion Schaller in 1969. To complete the history to date, he presented some facts and figures, major SAKK publications and stressed out the collaborations with foreign organizations. He thanked all collaborators in the SAKK network.

Prof. Vincent Mooser, Head Lab Department at the Centre Hospitalier Universitaire Vaudoise in Lausanne, continued with his talk on the topic «Targeted Medicine vs Big Data». He states: «Data protection is a serious issue, but demonstration of clinical utility is a much bigger challenge». This means challenges are to collect, store and secure high quality data, convert data into knowledge, and convert knowledge into clinical utility. In addition he reports promising experiences from the CHUV with a general consent for a prospective, systematic biobank designed to support research in genomic medicine, what resulted in a high participation rate.

Prof. Ernst Hafen, Deputy Head at the Institute for Molecular Systems Biology in Zurich, presented the project MIDATA.coop which shall be democratizing the personal

data economy and implementing personalized medicine in the existing healthcare systems. MIDATA.coop is a federation of national personal data cooperatives (PDC) with a common data structure and exchange platform (like SWIFT). All profit stays in the national PDCs and this solution is accepted within Europe and could be implemented worldwide. MIDATA.coop enables citizens to securely store, manage and control access to their personal data by helping them to establish and own national/regional not-for-profit MIDATA cooperatives. This project is still in developing process, three pilot projects will start in 2016. See also the website: <http://www.midata.coop/>.

Prof. Marcel Salathé, École polytechnique fédérale in Lausanne, spoke of digital epidemiology. An increasingly large fraction of what we do and say – including epidemiologically relevant behaviors is stored electronically. Extracting meaningful information from this data deluge is challenging, but holds unparalleled potential for epidemiology. Thus, there is great potential to deepen understanding of disease dynamics through the analysis of digital traces. See Salathé et al. on <http://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1002616>.

The legal point of view was presented by *Prof. Beat Rudin*, representative of data protection of the Canton of Basel-Stadt. He explained why an informed consent of the patient is needed even if people themselves are displaying their lives carelessly on social media platforms. He stated: «research needs and deserves trust but trust needs to be earned».

Jubilee Apéro – 50 years ago

The jubilee apéro had the motto «50 years ago» – food and decoration sent the guests on a travel back in time to the sixties, the founding years of SAKK. The apéro was opened by CEO *Dr. Peter Brauchli* and moderated by



Tanja Gutmann, TV and event presenter. In the podium discussion, *Prof. Dr. Hans-Jörg Senn*, SAKK founding father and past president, reported on SAKK's past and development.



Prof. Felix Gutzwiller, councilor of states and social and preventive and medicine specialist, spoke of the importance of political support for cancer research. Last but not least, ambassador *Matthias Seger*, ice hockey player ZSC Lions and captain of the national ice hockey team, talked about his motives to support SAKK and cancer research. The future was represented by President elect, *PD Dr. Roger von Moos*. The approximately 250 guests included many members of our network, representatives of partner groups and pharmaceutical companies, the media, past presidents and collaborators as well as SAKK CC staff.



T. Gutmann, Prof. H.-J. Senn, Prof. F. Gutzwiller, M. Seger (from left to right)

SAKK General Assembly

New SAKK president elected

During the General Assembly, which took place on November 25 at the Marriott Hotel in Zurich, the member representatives elected *PD Dr. Roger von Moos* from the Cantonal Hospital Graubünden – the current vice-president – as new SAKK president. *Von Moos* will take over the duties from *Prof. Beat Thürlimann* end of June 2016. The SAKK board will have to choose a new vice-president in its next board session in January 2016 and the vacant board position will be open for application in Spring 2016. An announcement with the requirements for candidates will follow in the next newsletter.

The members already thanked *Thürlimann* for his great contribution over the past years and wished him success for his future projects.

Prof. Dr. Stephan Bodis from the Cantonal Hospital Aarau resigned from his board membership and *Prof. Dr. Ludwig Plasswilm*, Cantonal Hospital St. Gallen, was elected as new representative of radiation oncology in the board.

Solothurner Spitäler AG (soH) becomes new member of SAKK

As of this year, the Solothurn region is part of the network of SAKK. The General Assembly admitted the new member in the form of Solothurner Spitäler AG, which includes Solothurn public hospital, Olten cantonal hospital and Dornach hospital.

Semi-annual meeting in Zurich

The SAKK winter semi-annual meeting took place in Zurich, on November 26 and 27. The various research groups of SAKK met to discuss and develop new proposals for trials. The meeting also offers the opportunity for further training and participation in scientific symposia. The Gateway/RTF-CCR/SAKK Research Grant was presented at this year's winter semi-annual meeting. During the event, the SAKK/Amgen Research Grant and the GIST Group Switzerland's GIST Prize were awarded, and the new SAKK/Celgene Grant introduced. SAKK's 50th anniversary celebrations were concluded with a symposium and a jubilee apéro.

USD 1'500'000 for cancer researchers in Switzerland and Spain

The 2015 SAKK/RTFCCR/Gateway Research Grant has been awarded to five different research projects addressing pivotal challenges in clinical cancer research. This joint research grant is being awarded for the third year by SAKK, the Rising Tide Foundation for Clinical Cancer Research (RTFCCR) and the U.S.-based non-profit organization, Gateway for Cancer Research (Gateway). Founded in 2011, this strategic partnership seeks to accelerate innovative and relevant oncology research that may lead to more potent, less toxic and potentially life-saving treatment options for cancer patients.

Eveline Mumenthaler, Director of RTFCCR, presented the grant awards to the winners during the semi-annual meeting of SAKK in Zurich. This included *Dr. Sacha Rothschild*, Basel University Hospital, *PD Dr. Nicholas Mach*, Geneva University Hospital, *Prof.*



Awardees with representatives of RTFCCR and SAKK

Dr. Adrian Ochsenbein, Inselspital Bern, *Monica Ruggeri* of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Coordinating Center in Bern and *Dr. Jordi Rodón*, Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona, Spain.

«Cancer remains a worldwide health problem. With over 100 different known cancers that affect humans, factors such as an aging population together with the evolution of lifestyle continue to make cancer a major societal challenge. While new discoveries have brought about innovative diagnostic approaches and effective therapies, a continuous strong financial support is required to advance novel and evidence-based research. This is why we are enthusiastic about the prospects of our third-year of grant partnership with SAKK and Gateway, which increased from 450'000 USD for one project to USD 1,500,000 for five projects», said *Eveline Mumenthaler*.

Prof. Beat Thürlimann, SAKK President, is especially delighted that the grant endowment has been increased to mark the SAKK's 50th anniversary in 2015 and that research in a number of categories is eligible for support: «The aim of the grant is to support five academic research projects. This is entirely in keeping with the SAKK's mission. As an academic research institute, we have been committed for the past 50 years to finding the best possible cancer therapy for patients in Switzerland». Scientists applying for the research grant were able to submit their projects in five categories: increasing the efficacy of cancer diagnostics and therapeutics through targeted and personalized medicine; development of approaches for metastatic disease; overcoming drug resistance; improving quality of life; and use of repurposed drugs. All submissions were reviewed in a two-stage process by an international committee comprising scientific experts from SAKK, RTFCCR and Gateway. The final decision was reached in October 2015. Details on the project titles can be found on <http://sakk.ch/en/about-sakk/news/listview/news/2015/11/26/usd-1500000-for-cancer-researchers-in-switzerland-and-spain/>.

Satellite symposium by Astellas Pharma AG

A highlight of the SAKK semi-annual meeting was the satellite symposium with the title «On the way to personalized medicine in prostate cancer – where do we stand» held with the presentations of the experts *Dr. Richard Catbomas*, Chur, *Prof. Dr. Nicolas James*, Coventry, UK, and *Dr. Christian Ruiz*, Basel. Today, many new therapies are entering the market bringing various therapeutic options to the oncologists and their patients. Alongside with the discussion of the potential optimal sequencing of the treatments, the demand for predictive markers arises. It is believed that the new treatment options together with the development of biomarkers will shape the management of patients with prostate cancer considerably and help to define personalized treatment strategies as it has become a standard in Lung Cancer. The satellite symposium was kindly sponsored by Astellas Pharma AG.

Researchers from Basel receive SAKK/Amgen Research Grant

This year's SAKK/Amgen Research Grant went to three researchers from the University Hospital Basel: *Dr. Catbrin Balmelli*, *Dr. Christoph Berger* and *Prof. Dr. Viviane Hess*. SAKK and Amgen Switzerland AG distribute the grant every two years for outstanding and novel translational cancer research in Switzerland that improves patient's lives. The grant is endowed with CHF 50'000.



Dr. C. Balmelli, *Dr. C. Merkle*, Amgen Switzerland AG, *Prof. V. Hess*

The researchers are awarded for their translational research project that investigates the impact of physical activity on adaptive and innate immune functions of patients with metastatic colorectal cancer. They hypothesize that exercise-induced enhanced immune functions – both of the adaptive and innate immune system – account for better clinical outcomes in physically active patients.

Researchers or a research team independent of their nationality and age, working at a Swiss hospital or institution can apply for the SAKK/Amgen research grant. The grant should contribute to an independent research project and cover a relevant scientific part of the project. The next SAKK/Amgen Research Grant will be awarded in 2017.

The 2015 GIST award goes to Prof. Sebastian Bauer



Prof. S. Bauer, H. Meyer,
GIST Group

The GIST Group Switzerland, the support group for patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST), has awarded its science prize for the sixth time. The 2015 GIST prize, worth CHF 10'000, was awarded to Prof. Sebastian Bauer, University Hospital, Essen, Germany, for his paper «Phase I study of panobinostat and

imatinib in patients with treatment-refractory metastatic gastrointestinal stromal tumors» published in the British Journal of Cancer (Br J Cancer. 2014 Mar 4;110(5):1155-62). In awarding this prize to Bauer, the group also recognized his many other publications and his commitment to patients with GISTs.

Publications Q1 2016

Gastrointestinal Cancers

Microsatellite Instability and BRAF and KRAS Mutations in Stage III Colon Cancer Requirements for Accurate Prognosis Assessment. Klingbiel D., Tejpar S. Jan 14. JAMA ONCOL.

Breast Cancers

Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, Gianni L, Castiglione M, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A. Jan 16. J Clin Oncol.

Outcomes Research

Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of literature and recent developments. Schwenkglenks M, Matter-Walstra K. Jan 25. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.

Melanoma

Treatment specific utility-weightings are needed for cost-utility analysis in metastatic melanoma: reply

from the authors. Matter-Walstra K, Braun R, Kolb C, Ademi Z, Dummer R, Pestalozzi BC, Schwenkglenks M. Jan 20. Br J Dermatol.

SAKK fund for academic clinical cancer research

The SAKK fund for academic clinical cancer research is aimed at funding scientific research projects that are insufficiently supported by pharmaceutical companies, foundations or other donators. By this fund, SAKK finances particularly academic clinical trials independent from the pharmaceutical industry, translational research as well as education of researchers. Funds are only provided, if there is a connection to a SAKK project.

SAKK thanks its main donator of the fund in 2015: **Roche Pharma (Schweiz) AG**

Applicants for the SAKK fund for academic clinical cancer research are researchers from the SAKK network or other persons involved in SAKK activities.

SAKK/Dr. Paul Janssen Fellowship



SAKK and Janssen-Cilag AG have decided to jointly award a fellowship endowed with CHF 30'000.

The educational grant is aimed at offering young doctors the opportunity to spend three to four months at a renowned research center abroad to gain experience and acquire the necessary know-how and tools to develop and conduct top-quality clinical trials in oncology/hematology.

Doctors who train as oncologists/hematologists at Swiss hospitals and are associated with SAKK are herewith invited to apply for the educational grant. The research grant will be awarded at the SAKK semi-annual meeting on **June 30, 2016**.

Submission deadline: April 30, 2016
submission to sakkcc@sakk.ch

The SAKK / Dr. Paul Janssen Fellowship regulations can be obtained at <http://sakk.ch/en/sakk-provides/for-research/research-grants/>. Contact: Dennis Ammann, Marketing Manager, dennis.ammann@sakk.ch

Save-the-date

10th Swiss PostASCO on June 16, 2016
 Event & Kongresszentrum, Stade de Suisse, Champions
 Lounge, Bern
 Information and registration: www.swisspostasco.ch

Orphan Malignancies Seminar on August 26, 2016,
 Zurich Information and registration: <http://sakk.ch/en/calendar/>

Correspondence:

Claudia Herren, SAKK Coordinating Center
 Effingerstrasse 40, CH-3008 Bern
claudia.herren@sakk.ch

SAKK Dates 2016

June 16	10th Swiss PostASCO Bern
June 29	General Assembly
June 30 & July 1	Semi-Annual Meeting Zurich
August 25	Training course for CRCs and CTNs
August 26	Orphan Malignancies Seminar Zurich
August 30	Board Meeting
October 27 & November 3	Investigators' Education
November 8	Board Meeting
November 23	General Assembly
November 24 & 25	Semi-Annual Meeting Zurich



Call for proposals for the SAKK/Celgene Grant for Research on Pancreatic Cancer Care

www.life-grant.ch



Life 2016
 SAKK/CELGENE Grant
 FOR RESEARCH ON PANCREATIC CANCER CARE

Submit your project now

Pancreatic cancer remains a devastating disease associated with a poor survival prognosis and a significant impairment of the quality of life of patients and their relatives. SAKK and Celgene share a common interest in innovative research for life-changing medication and therapeutic concepts for patients with high unmet medical needs. The Life Grant supports planned or ongoing research projects in pancreatic cancer care aiming to improve the quality of life of patients and their relatives.

For more information, please contact

SAKK
 Dennis Ammann
 SAKK Coordinating Center
 «Life Grant»
 Effingerstrasse 40
 3008 Bern
 Tel +41 31 389 94 72
 E-Mail: Dennis.Ammann@sakk.ch

Key information about the grant

- Grant is endowed with CHF 20000.–
- Application deadline is April 30, 2016
- Download the application form, rules and regulations here: www.life-grant.ch
- Submit your application online at www.life-grant.ch

You

- are a practising physician, clinical researcher or professional in a patient care institution or patient society
- have your primary place of research in Switzerland

Your project

- aims to reduce the burden of pancreatic cancer for patients and/or their relatives, thereby significantly improving their quality of life
- has a patient care related research nature (e.g. database/registry research, working and patient care models, QoL tools, etc.)
- may focus on aspects such as interdisciplinary communication/collaboration, treatment support, end-of-life support, psychological/social aspects, etc.
- is conducted in Switzerland
- is planned or ongoing

Grant winner

An independent jury, chaired by the SAKK president Prof. Beat Thürlimann, evaluates all projects and announces the grant winner at the semi-annual SAKK meeting in June 2016. A notification about the winning project will be published in the Schweizer Krebsbulletin and the SAKK newsletter.

Download the application forms, rules and regulations today. We are looking forward to read about your innovative project soon.

Life 2016
 SAKK/CELGENE Grant
 FOR RESEARCH ON PANCREATIC CANCER CARE

New developments in the treatment of retinoblastoma

Maja Beck Popovic, Unité d'héματο-oncologie pédiatrique, CHUV, Lausanne

Retinoblastoma (Rb) is the most frequent eye cancer in children and has become in most countries a highly curable disease treated by enucleation and/or external beam radiotherapy (EBR)¹. The main symptoms are leukokoria and persistent or newly occurred strabism (Figure 1). It presents 60% of cases as a unilateral non hereditary disease diagnosed at an average age of 2 years, and in 40% of cases as a bilateral hereditary disease diagnosed at an average age of 12 months. The latter is due to a germline mutation of the retinoblastoma gene (RB1), a tumor suppressor gene, which predisposes the patients to develop secondary tumors in their life², amplified by EBR³. Thus, the development of treatment modalities such as local treatments (cryotherapy, laser photocoagulation, plaque brachytherapy, thermochemotherapy) and systemic chemotherapy combined with local treatments in the 1990s opened the doors to a more conservative approach with the aim to avoid enucleation and EBR and its consequences while preserving life and vision.

As national center for the treatment of retinoblastoma, we conducted between 1995 and 2000 a prospective study in 24 patients (33 eyes) with newly diagnosed retinoblastoma and treated them with 2-5 cycles of a 2 drug systemic chemotherapy (etoposide and carboplatin) combined with local treatment. Chemotherapy was stopped as soon as local treatment alone was possible or if no further tumor reduction could be obtained. This strategy showed to be successful in less advanced disease such as Group A-C

according to the International Classification of intraocular retinoblastoma (former Reese-Ellsworth classification stage I-III), preserving 68% of eyes from enucleation and/or EBR, whereas the relapse and progression rate leading finally to enucleation and/or EBR remained high at advanced stages such as Group D-E disease (former RE classification stage IV-V)⁴. The same observation was made by many other groups⁵⁻⁸. Although salvage treatments such as the use of plaque brachytherapy⁹ and conformal radiotherapy allowed to salvage a certain numbers of eyes¹⁰, results were not satisfactory on the whole. A review of our same but expanded patient cohort of 83 patients (120 eyes), treated by systemic chemotherapy combined with local treatment, reviewed 10 years later, confirmed a long-term significantly stable and superior ocular survival rate in Group A-C compared to Group D-E disease (Figure 2a) (manuscript submitted). The same significance in ocular survival could be observed in patients who received 2 or less chemotherapy cycles compared to those who received more suggesting that there is no benefit of repeated chemotherapy cycles once the best response obtained and that are treatment strategies have to be considered (Figure 2b).

Figure 1. Main clinical symptoms of retinoblastoma

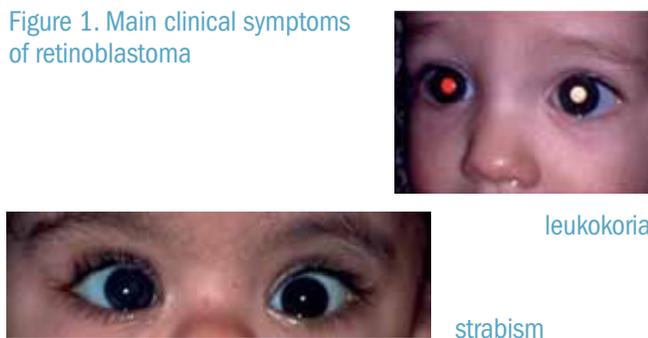
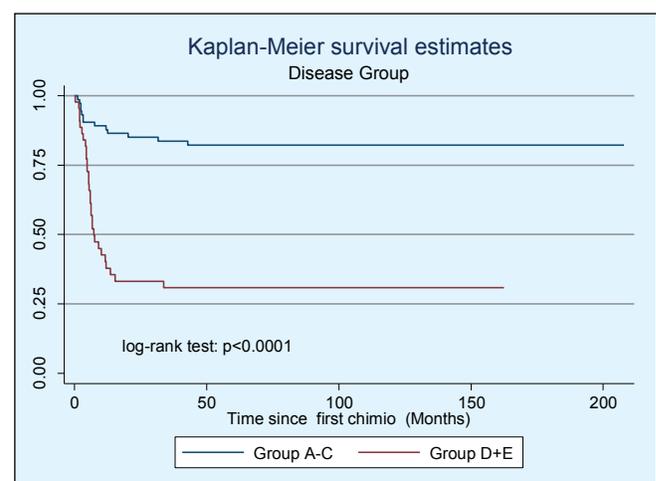


Figure 2a. Ocular survival according to initial disease group



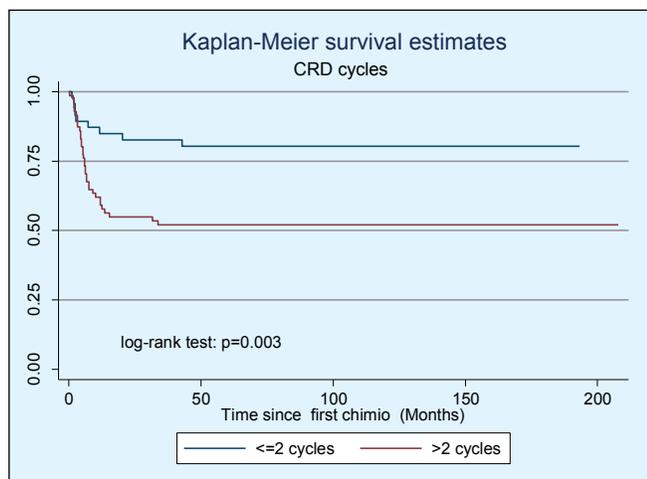


Figure 2b. Ocular survival according to number of chemotherapy cycles

The revival and adaptation in the latest years of an old technique developed in Japan some 30 years ago, the injection of chemotherapeutic agents through the ophthalmic artery (called superselective ophthalmic artery chemotherapy = SOAC) into the vicinity of the tumor, gave new hope for a further conservative treatment option in recurrent or advanced Rb. The first direct intraarterial injection was described by Reese in 1958¹¹, infusing triethylene melamine into the carotid artery; later by Kiribuchi, in 1966, with 5-fluorouracil infused into the frontal or supraorbital artery¹² and more recently by Japanese investigators¹³, who over the last 20 years have used Melphalan infused into the ophthalmic via the carotid artery. Further technical adjustment of this treatment technique (Figure 3) gave increasing evidence for an anti-tumoral effect of this approach, with no major side-effects, as shown by

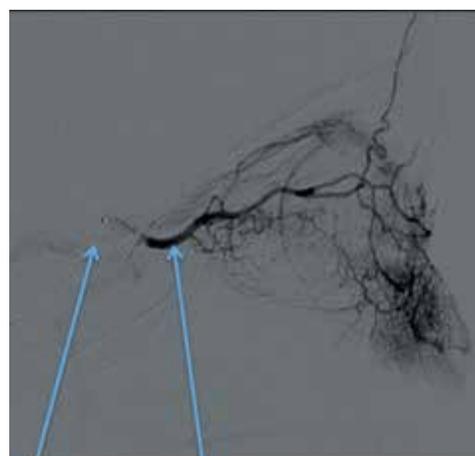


Figure 3.
Catheterization
of the
ophthalmic
artery

catheter ophthalmic artery

Abramson et al¹⁴. Injection of Melphalan into the ophthalmic artery in 10 consecutive patients for whom the only other alternative was enucleation, every three weeks, up to 3 sessions, at a maximum dose of 7.5mg, was well tolerated with no significant side-effects: in one patient catheterization was unsuccessful due to a vascular anomaly; 3 patients had lid edema for 3-7 days, 3 had hyperemia of the conjunctiva for several days and 1 developed radiation-like retinopathy after subsequent brachytherapy. One patient (previously irradiated) developed retinal ischemia. Concerning systemic toxicity, only one case of neutropenia was observed. Enucleation was avoided in 7 of the 9 eyes treated at a median follow-up of 9 months. These results with an 89% eye preservation rate at a median follow-up of 14 months were confirmed in 28 eyes of 23 newly diagnosed patients who received ia Melphalan as first-line treatment, also in terms of observed side effects¹⁵. Concerning general toxicity, there were especially no strokes, seizures, transfusions, febrile neutropenia, hospitalizations, femoral artery occlusions, bleeding or deaths observed.

Another major challenge in advanced or recurrent Rb is vitreous seeding. Intravitreal injection of various chemotherapeutic drugs was developed as heroic therapies in only eyes^{16,17}. The use of Melphalan for resistant vitreous seeding was first introduced by Kaneko and Suzuki in 1995¹⁷ who treated 41 eyes with 8 micrograms in 0.1 ml with simultaneous hyperthermia. At 50 months of follow-up, the eye preservation was 51.3% and no occurrence of extraocular involvement or systemic side effects was observed. The choice of Melphalan was based on *in vitro* studies by Inomata & Kaneko¹⁸, who found this drug to be the most efficient among the 12 tested, confirmed in preclinical studies in the rabbit¹⁹, establishing also the vitreous concentration necessary for tumor control without retinal toxicity. When extrapolated to the human vitreous volume, the injected dose corresponds to the injection of 20-30 micrograms.

We developed a modified technique for intra-vitreous Melphalan (IVC) injections, consisting of a pre-injection anterior chamber paracentesis to minimize the reflux risk, followed by a triple freeze and thaw cryotherapy at the site of injection to sterilize the tract of the 32-gauge needle (Figure 4).²⁰ Twenty-three consecutive heavily pretreated patients (23 eyes) with active vitreous seeding were eligible for IVC. They received a total of 122 intravitreal injections of Melphalan (20-30 ug) given every 7-10 days up to a maximum of 8. The ocular status was objectively monitored under anaesthesia with fundus photography. Concomitant treatments, including other chemotherapeutic modalities, were used until complete sterilisation of the retinal seeding source and subretinal seeds. Globe

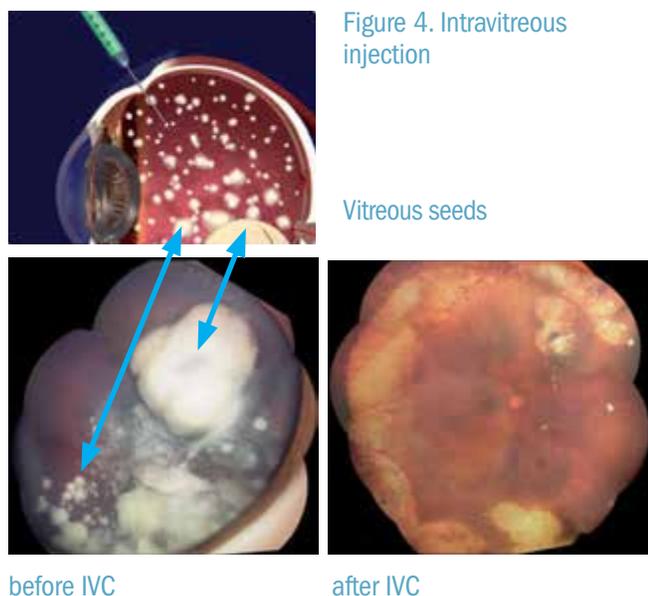


Figure 4. Intravitreal injection

Vitreous seeds

before IVC

after IVC

retention was achieved in 87% (20/23) of cases. All retained eyes were in complete remission after a median follow-up period of 22 months (range 9-31 months). The Kaplan Meier estimate of ocular survival rates at 2 years was 84.14% (95% CI 62.48% to 95.28%). A localized

peripheral salt-and-pepper retinopathy was noted in 10 eyes (43%) at the site of injection²⁰. Five eyes that had to be enucleated in another similar patient cohort were also analyzed for tumor contamination of the retrieved entry sites histopathologically and showed no tumor cells, thus underlining the safety of the developed procedure.²¹

As national reference center for the care of patients with Rb and member of the Swiss pediatric oncology group (SPOG) we decided to develop a protocol for the treatment of recurrent or progressive Rb including SOAC and IVC according to the site of relapse (SPOG RB 2011). In this prospective single-center study, patients with progressive or relapsing disease occurring after failure of conventional treatments, that would have otherwise been enucleated or would have received received EBR, were eligible to study safety and effectiveness of SOAC or IVC. The treatments were administered exclusively, in one eye, without cross-over possibility. Response after 3 courses of SOAC with Melphalan (at 3,4 or 5 mg depending on age and weight) or 3 courses of IVC with Melphalan (20-30ug depending on age) was evaluated as primary endpoint and ocular survival as secondary endpoint. General and ocular toxicity was recorded. Only 14 out of 31 patients over a time period of 1 year met the eligibility criteria, as an increasing

*high enucleation rate for vasculopathy due to high doses of Melphalan
** review article

Tx: treatment NA: not available M: Melphalan T: Topotecan

Table 1. Summary of literature on SOAC and IVC

REVIEW ON INTRAARTERIA TREATMENT									
Authors	Year	Nb eyes	Prim Tx	Sec Tx	Nb drugs	Ocular survival %	Additional Tx Y/N	Mean FU (months)	Ref
Gobin	2011	52		X	1-3	58.4	NA	13	22
Peterson	2011	17		X	1	76.5	NA	8.6	23
Shields	2013	14		X	1	57	NA	24	24
Vajzovic	2011	9		X	1	76.5	NA	5	25
Marr	2012	18		X	3	75	Y	24	26
Francis	2013	31	X	X	2	89.8	NA	NA	27
Bracco	2013	30		X	1-2	78	Y	36	28
Thampi	2013	20	X	X	1	63	Y	14	29
REVIEW ON INTRAVITREOUS TREATMENT									
Authors	Year	Nb eyes	Nb injections	ug M	ug T	Ocular survival %	Additional Tx Y/N	Mean FU (months)	Ref
Ghassami	2012	12	1-8	8-50		33*	NA	32.5	30
Smith	2013	315	1304**			70	NA	72.1	31
			347					19.6	
Shields	2014	11	6	20-30		100	NA	9	32
Ghassami	2014	9	1-3	40	8-20	66	NA	16	33
Francis	2015	87	3-8	20-33		90.4	NA	24	34

number of patients presented after heavy pretreatment elsewhere, including SOAC. Of the 14 patients, 9 received SOAC and 5 IVC. For definite disease control, most of the patients needed further focal therapies after completion of the study treatment. However, none received EBR and only 1 had to be enucleated for relapse 2 years after the end of study treatment which resulted in a 92% ocular survival at a median FU of 12 months. Expected local toxicities were observed as those reported in literature, but no adverse event occurred. The non-eligible patients were treated as observational patients for their progressive disease either with IVC, or SOAC with Melphalan only or combined with Melphalan/Topotecan for further relapse, or sequentially with both, in case of very advanced disease and no absolute indication for enucleation. In this much heavier category of patients the ocular survival was 69%, 3 eyes having been enucleated for treatment related operations, and 1 for progressive disease, at a median FU of 12 months (unpublished data).

Table 1 summarizes the results of other retinoblastoma groups with regard to intraarterial or intravitreal treatments. Although ocular survival data are encouraging, the studies suffer from small patient or eye numbers, a mixture of retrospective and prospective analyses, of a mixture of newly diagnosed and relapsed patients, inconsistent number, doses of drugs and cycles used, and scarce information on additional treatments. Our own experience and the analyses of published data allowed us to create a global concept for the treatment and care of patients with relapsed or progressive retinoblastoma, according to the site and extent of relapse. This new concept should allow to develop a uniform approach for this patient category independently of the type of treatment applied. It will need a prospective evaluation on a large scale for validation.

In 2013 a **European network** for the treatment of Rb patients has been created (**Euretino**) with the aim to improve quality of care, eye survival and vision within a col-

Working package	Subject	Leader
WP 1	Conservative treatment (vision-sparing)	Switzerland (Prof. Francis Munier, Dr. Maja Beck Popovic)
WP 2	Systemic treatment, staging, pathology	France (Institut Curie)
WP 3	Diagnosis, late effects, quality of life	Netherlands
WP 4	Constitutional mutation analysis, genomics, basic research, tissue banking	Germany
WP 5	Web Portal, networking, parental groups presentation	UK
WP 6	Dissemination of the project: How to reach to other countries in need	Czech Republic, Turkey
WP 7	Coordination, organization of the group and sustainability of the project	Spain

Table 2. Working packages within Euretino

Table 3. Lausanne multidisciplinary retinoblastoma team

The retinoblastoma multidisciplinary team

Ophthalmologie: Prof. Francis Munier, Dr Marie-Claire Gaillard

Hémato-oncologie pédiatrique: Dr Maja Beck-Popovic

Radio-oncologie CHUV: Dr Alessia Pica & Raphaël Moeckli

Chirurgie orbitaire e reconstructive: Dr Mehrad Hamedani

Radio-oncologie PSI: Dr Gudrun Goitein

Radiologie interventionnelle: Dr Stefano Binaghi

Anesthésie pédiatrique CHUV: Dr Madeleine Rivier et al.

Anesthésie pédiatrique HO: Jean-Philippe Guinard et al.

Génétique médicale: Prof Daniel Schorderet

Pathologie oculaire: Dr Alexandre Moulin

Neuro-radiologie: Philippe Maeder

Coordinatrice clinique CHUV: Margaux Cornu

Infirmière rétinoblastoma CHUV: Marie Galley

Secrétaires: Claudia Tavares & Maria de Gaetani

Oculariste: Dominique Charles-Messance

Instrumentalistes: Brita Hudephl et al.

Assistante sociale: Christine Gercsenyi

Orthopistes: J. Brémart, P. Blanchoud, N. Hoeckle

Aumônier: Emanuele Alfani

Photographes: Marc Curchod

Biostatisticien: Sandro Pampallona

Data manager CHUV: Dr Emma Garcia

Data manager HO: Susan Houghton

laborative work. Grown on previous interactions among several European Rb groups, the group defined its strategy at a Kick-off meeting in Paris on March 3d 2014, attended by 50 people from 13 European countries (France, UK, Switzerland, Germany, Holland, Italy, Poland, Czech Republic, Romania, Slovakia, Austria, Sweden, Hungary + Turkey and Israel): global standardization guidelines for the management of Rb patients with the constitution of working packages with specific tasks (Table 2). Our national group will be in charge of the development of conservative vision-sparing treatments.

At the second Euretino meeting in Paris, on June 15th 2015, the decision was made to launch a collaborative prospective multicenter international trial approach to evaluate in a double phase II trial in 2 precise recurrence settings the possibility to salvage eyes by new conservative treatment techniques. Initiated by our group, this is intended to be the first common trial of the European group of retinoblastoma.

On behalf of the Lausanne retinoblastoma team (Table 3)

Acknowledgments to:

SPOG office and all the SPOG centers: Prof. F. Niggli (ZH), Prof. N. von der Weid (BS), Prof. K. Leibundgut (BE), Prof. M. Ansari (GE), Dr. J. Greiner (SG), Dr. J. Rischewsky (LU), Dr. R. Angst (AG), Dr. PL. Brazzola (TI) for their collaboration and common patient care.

To all families and patients

References

- Houston SK, Murray TG, Wolfe SQ, et al: Current update on retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin* 51:77-91, 2011
- Fletcher O, Easton D, Anderson K, et al: Lifetime Risks of Common Cancers Among Retinoblastoma Survivors. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 96:357-363, 2004
- Kleinerman RA: Risk of New Cancers After Radiotherapy in Long-Term Survivors of Retinoblastoma: An Extended Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology* 23:2272-2279, 2005
- Beck MN, Balmer A, Dessing C, et al: First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 18:2881-7, 2000
- Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, 3rd, et al: Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 114:1348-56, 1996
- Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, et al: Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Archives of ophthalmology* 114:1330-8, 1996
- Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al: Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 18:12-7, 2000
- Rodriguez-Galindo C: Treatment of Intraocular Retinoblastoma With Vincristine and Carboplatin. *Journal of Clinical Oncology* 21:2019-2025, 2003
- Abouzeid H, Moeckli R, Gaillard M, et al: 106 Ruthenium Brachytherapy for Retinoblastoma. *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics* 71:821-828, 2008
- Pica A, Moeckli R, Balmer A, et al: Preliminary Experience in Treatment of Papillary and Macular Retinoblastoma: Evaluation of Local Control and Local Complications After Treatment with Linear Accelerator-Based Stereotactic Radiotherapy with Micro-multileaf Collimator as Second-Line or Salvage Treatment after chemotherapy. *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics*, 2010
- Reese AB, Hyman GA, Tapley ND, et al: The treatment of retinoblastoma by x-ray and triethylene melamine. *AMA Arch Ophthalmol* 60:897-906, 1958
- Kiribuchi M: [Retrograde infusion of anti-cancer drugs to ophthalmic artery for intraocular malignant tumors]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 70:1829-33, 1966
- Yamane T, Kaneko A, Mohri M: The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *International Journal of Clinical Oncology* 9:69-73, 2004
- Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al: A Phase I/II Study of Direct Intraarterial (Ophthalmic Artery) Chemotherapy with Melphalan for Intraocular Retinoblastoma Initial Results. *Ophthalmology* 115:1398-1404.e1, 2008
- Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al: Superselective Ophthalmic Artery Chemotherapy as Primary Treatment for Retinoblastoma (Chemosurgery). *Ophthalmology* 117:1623-1629, 2010
- Seregard S, Kock E, af Trampe E: Intravitreal chemotherapy for recurrent retinoblastoma in an only eye. *British Journal of Ophthalmology* 79:194-195, 1995
- Kaneko A, Suzuki S: Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol* 33:601-7, 2003
- Inomata M, Kaneko A: Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. *Jpn J Cancer Res* 78:858-68, 1987
- Ueda M, Tanabe J, Inomata M, et al: [Study on conservative treatment of retinoblastoma—effect of intravitreal injection of melphalan on the rabbit retina]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 99:1230-5, 1995
- Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al: Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *The British journal of ophthalmology* 96:1078-83, 2012
- Munier FL, Soliman S, Moulin AP, et al: Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. *The British journal of ophthalmology* 96:1084-7, 2012
- Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al: Intra-arterial Chemotherapy for the Management of Retinoblastoma: Four-Year Experience. *Archives of ophthalmology*, 2011
- Peterson EC, Elhammady MS, Quintero-Wolfe S, et al: Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: initial experience with 17 tumors. *Journal of neurosurgery*, 2011
- Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, et al: Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation. *Retina* 33:2103-9, 2013
- Vajzovic LM, Murray TG, Aziz-Sultan MA, et al: Supraselective intra-arterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced retinoblastoma. *Clinical ophthalmology* 5:171-6, 2011

26. Marr BP, Brodie SE, Dunkel IJ, et al: lu-Three-drug intra-arterial chemotherapy using simultaneous carboplatin, topotecan and melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results. *The British journal of ophthalmology* 96:1300-3, 2012
27. Francis JH, Gobin YP, Dunkel IJ, et al: Carboplatin +/- topotecan ophthalmic artery chemosurgery for intraocular retinoblastoma. *PLoS one* 8:e72441, 2013
28. racco S, Leonini S, De Francesco S, et al: Intra-arterial chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma. *The British journal of ophthalmology* 97:1219-21, 2013
29. Thampi S, Hetts SW, Cooke DL, et al: lu-Superselective intra-arterial melphalan therapy for newly diagnosed and refractory retinoblastoma: results from a single institution. *Clinical ophthalmology* 7:981-9, 2013
30. Ghassemi F, Shields CL: Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 130:1268-71, 2012
31. Smith SJ, Smith BD: Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 97:1231-6, 2013
32. Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, et al: Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results. *JAMA Ophthalmol* 132:319-25, 2014
33. Ghassemi F, Shields CL, Ghadimi H, et al: Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol* 132:936-41, 2014
34. Francis JH, Abramson DH, Gaillard MC, et al: The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. *Ophthalmology* 122:1173-9, 2015

Korrespondenz:

Dr. Maja Beck Popovic, PD & MER1
 Médecin Cheffe
 Unité d'héματο-oncologie pédiatrique
 CHUV, CH-1011 Lausanne
 maja.beck-popovic@chuv.ch



Das Lebenshaus

GIST-GRUPPE SCHWEIZ
 GROUPE GIST SUISSE

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 2016

Die GIST-Gruppe Schweiz ist ein Verein zur Unterstützung von Betroffenen mit Gastrointestinalem Stromatumor (GIST) und fördert alle Bemühungen, die zu einer optimalen Therapie von Gastrointestinalen-Stromatumoren führen. Zur Erreichung dieses Ziels setzt die GIST-Gruppe Schweiz einen jährlichen Preis für besondere Verdienste aus.

Das Preisgeld beträgt CHF 10'000.–

Dieser Preis wird an Personen oder Organisationen in Deutschland, Oesterreich oder in der Schweiz vergeben, die sich für dieses Ziel mit Vorträgen, Artikeln, Podiumsdiskussionen, wissenschaftlich oder gesellschaftlich relevante Projekten etc. einsetzen.

Arbeiten und Anträge können in Deutsch oder Englisch schriftlich bis zum 30.6.2016 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 2016

Le groupe GIST Suisse est une association pour le soutien des personnes atteintes de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et soutient tous les efforts faits pour parvenir à un traitement optimal de ces tumeurs. Pour atteindre ce but le groupe GIST Suisse attribue un prix annuel pour des mérites particuliers.

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

Ce prix est attribué 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.

Les travaux et les demandes d'inscription peuvent être adressés en allemand ou en anglais par écrit d'ici le 30.06.2016 à la coordination du Groupe GIST Suisse. Un comité d'experts décidera librement sur la remise du prix.

Tout recours juridique est exclu.

Subsite-specific colorectal cancer trends in Switzerland (1989-2012)

Matthias Lorez¹, Urs Marbet² and Volker Arndt¹

¹ Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), Zurich, Switzerland

² Division of Gastroenterology and Hepatology, Cantonal Hospital of Uri, Switzerland

INTRODUCTION

Each year about 2'320 men and 1'820 women are newly diagnosed with colorectal cancer (CRC) in Switzerland, and about 900 men and 700 women die of CRC [1]. The lifetime risk of being diagnosed with CRC is about 6% for men, and 5% for women. The lifetime risk of dying due to CRC is about 3% for men, and 2% for women. CRC incidence ranks 2nd in women and 3rd in men, and is the 3rd most frequent cancer death in both. The slow course of development from precancerous polyp to malignant cancer provides a unique opportunity for disease prevention and early detection. Since the mid 1990s, several expert panels in the U.S. have recommended lower gastrointestinal endoscopy (in particular sigmoidoscopy and colonoscopy) for detection and removal of precancerous lesions as a primary large bowel screening method [2]. About a decade later several epidemiological studies reported diverging incidence trends for proximal and distal anatomic subsites of the large bowel, consistent with an impact of screening on the population-level, albeit less effective for proximal subsites [3,4,5,6]. Up to now, clinical randomized controlled trials as well as numerous observational studies have shown that screening sigmoidoscopy/colonoscopy with polypectomy reduces large bowel cancer incidence as well as mortality [7,8]. The aim of our study is to examine trends in CRC incidence in Switzerland with special attention to anatomic subsites.

METHODS

The analysis is based on primary malignant colon and rectal cancer (CRC) diagnoses abstracted from the Swiss National Cancer Dataset, which combines data from cantonal cancer registries for the purpose of national cancer monitoring [9].

Inclusion criteria

Data from Swiss cantons with continuous cancer registration for the entire analysis period (1989-2012) were included: Zurich (ZH), Grison (GR), St. Gallen (SG), Ap-

penzell Ausserrhoden (AR), Appenzell Innerrhoden (AI), Vaud (VD), Valais (VS), Neuchâtel (NE), and Geneva (GE). Cases only known from a death certificate (DCO) were excluded because the date of diagnosis was unknown and in one canton there was no annual, systematic and complete matching of incident cases to the cantonal vital statistics. In the remaining cantons, DCO cases were $\leq 2\%$ at all times during the analysis period.

We grouped cantons for the language spoken by the majority of the permanent resident population because it might reflect differences in health behavior and health politics [10,11]. In the cantons ZH, GR, SG, AR, and AI predominately German is spoken and in VD, VS, NE, and GE it is French. We distinguished between proximal anatomic subsites (caecum, appendix vermiformis, colon ascendens, flexura hepatica, colon transversum) and distal subsites (flexura coli sinistra, colon descendens, colon sigmoideum, recto-sigmoid junction, rectum). A third subsite was comprised of overlapping lesions of colon and colon unspecified.

Disease progression at diagnosis was divided into groups based on the UICC (Union for International Cancer Control) classification: stage I (local), stages II/III (local/regional spread and lymph node involvement), stage IV (distant metastasis), and stage information missing. Analysis was restricted to data with <20% missing stage information and included the cantons ZH, GR, VS, GE and diagnosis years 1993-2012.

Statistical analysis

Incidence rates are expressed as events per 100'000 person-years (py) of mid-year risk population. All rates, including age group-specific rates, were age-standardized with the direct method using the European standard population [12]. Annual percentage changes (APC) in incidence rates for cases pooled bi-annually to reduce variability, and points in time (change points or «joinpoints») when a linear trend significantly alters direction, were estimated with the Joinpoint Regression Program v4.0.4 [13]. In short, a heteroscedastic simple linear regression model for logarithmic transformed rates was used which assumed a linear trend

Site	Strata	1989-1992*			2009-2012			Trend (pre)			Change point (P value ^{##})	Trend (post)			
		Rate***	95% CI		Rate***	95% CI		APC	95% CI			APC	95% CI		
CRC proximal subsite	Sex	Men	13.8	12.8	14.7	13.5	12.8	14.3	0.0	-0.5	0.5	none	-	-	-
		Women	10.2	9.5	10.9	10.5	9.9	11.2	0.4	0.0	0.9	none	-	-	-
		Both	11.7	11.1	12.2	11.8	11.3	12.3	0.2	-0.1	0.5	none	-	-	-
	Age	0-49	1.42	1.19	1.68	1.68	1.45	1.95	-1.4	-4.8	2.2	2003/2004 (0.023)	6.5	-0.7	14.2
		50-64	15.9	14.2	17.6	16.9	15.5	18.5	0.5	-0.3	1.2	none	-	-	-
		65-79	59.8	55.8	64.0	57.9	54.4	61.5	0.1	-0.4	0.5	none	-	-	-
		80+	121	111	132	117	109	125	-0.2	-0.6	0.3	none	-	-	-
	Area [#]	Ge	11.5	10.8	12.2	11.3	10.7	12.0	0.2	-0.2	0.6	none	-	-	-
		Fr	11.9	11.1	12.8	12.4	11.7	13.1	0.2	0.0	0.5	none	-	-	-
	Stage**	I	1.19	0.95	1.47	2.04	1.79	2.32	3.1	2.0	4.1	none	-	-	-
		II/III	6.71	6.13	7.35	6.45	6.01	6.91	0.8	-0.7	2.4	2005/2006 (0.021)	-3.0	-7.1	1.2
		IV	2.78	2.41	3.20	2.64	2.36	2.95	0.5	-0.7	1.8	none	-	-	-
Missing		1.65	1.38	1.98	0.48	0.37	0.62	-6.8	-9.4	-4.1	none	-	-	-	
CRC distal subsite	Sex	Men	33.2	31.8	34.7	31.9	30.8	33.1	1.0	-0.5	2.6	2001/2002 (0.018)	-1.7	-3.4	0.1
		Women	19.7	18.7	20.7	18.1	17.2	18.9	0.6	-0.3	1.5	2001/2002 (0.006)	-1.5	-2.6	-0.4
		Both	25.2	24.4	26.0	24.3	23.6	25.0	1.0	-0.1	2.1	2001/2002 (0.005)	-1.6	-2.8	-0.3
	Age	0-49	2.55	2.24	2.89	2.77	2.48	3.09	2.9	-0.3	6.2	1997/1998 (0.010)	-0.9	-2.1	0.3
		50-64	47.1	44.2	50.1	48.0	45.5	50.7	1.4	-0.2	3.0	2001/2002 (0.016)	-1.7	-3.5	0.2
		65-79	124	118	130	120	115	125	1.2	-0.4	2.9	2001/2002 (0.028)	-1.6	-3.5	0.4
		80+	189	177	202	142	134	152	-1.2	-1.6	-0.8	none	-	-	-
	Area [#]	Ge	24.9	23.9	26.0	24.0	23.1	25.0	0.9	-0.4	2.1	2001/2002 (0.010)	-1.6	-3.1	-0.1
		Fr	25.6	24.3	26.9	24.6	23.5	25.7	0.9	-0.1	1.9	2003/2004 (0.007)	-2.0	-4.2	0.1
	Stage**	I	4.86	4.35	5.42	5.48	5.06	5.93	1.0	0.3	1.7	none	-	-	-
		II/III	13.0	12.1	13.8	11.3	10.7	12.0	1.7	-1.4	4.9	2001/2002 (0.011)	-3.0	-5.0	-0.9
		IV	3.77	3.33	4.27	4.92	4.53	5.34	1.4	0.8	1.9	none	-	-	-
Missing		4.80	4.31	5.34	1.68	1.46	1.93	-6.1	-8.0	-4.2	none	-	-	-	
CRC unspecified subsite	Sex	Men	1.32	1.05	1.64	0.65	0.50	0.84	-3.1	-4.7	-1.5	none	-	-	-
		Women	0.75	0.59	0.96	0.55	0.43	0.71	-1.4	-2.9	0.2	none	-	-	-
		Both	0.99	0.84	1.16	0.60	0.50	0.72	-2.2	-3.6	-0.8	none	-	-	-
	Age	0-49	0.11	0.06	0.21	0.05	0.02	0.12	-3.5	-7.5	0.7	none	-	-	-
		50-64	1.04	0.65	1.58	0.83	0.53	1.24	-1.9	-4.0	0.2	none	-	-	-
		65-79	5.05	3.93	6.40	2.34	1.69	3.15	-3.3	-4.8	-1.8	none	-	-	-
		80+	13.5	10.3	17.4	10.3	8.0	13.0	-1.0	-2.5	0.5	none	-	-	-
	Area [#]	Ge	0.58	0.44	0.76	0.59	0.46	0.75	0.7	-1.3	2.6	none	-	-	-
		Fr	1.54	1.25	1.87	0.61	0.47	0.80	-4.6	-6.1	-3.1	none	-	-	-
	Stage**	I	0.06	0.02	0.17	0.08	0.03	0.15	-1.6	-6.6	3.5	none	-	-	-
		II/III	0.26	0.15	0.42	0.08	0.04	0.15	-5.6	-10.0	-1.0	none	-	-	-
		IV	0.14	0.07	0.26	0.22	0.15	0.32	1.6	-2.3	5.5	none	-	-	-
Missing		0.27	0.17	0.42	0.07	0.04	0.14	-4.7	-9.1	-0.2	none	-	-	-	
CRC all subsites	Sex	Men	48.3	46.6	50.1	46.1	44.7	47.5	-0.2	-0.7	0.3	none	-	-	-
		Women	30.6	29.4	31.8	29.1	28.1	30.2	0.4	-0.3	1.1	2003/2004 (0.034)	-1.1	-2.7	0.4
		Both	37.9	36.9	38.9	36.6	35.8	37.5	0.5	-0.1	1.2	2003/2004 (0.009)	-1.4	-2.8	0.1
	Age	0-49	4.08	3.69	4.51	4.50	4.12	4.91	0.5	-0.2	1.1	none	-	-	-
		50-64	64.0	60.6	67.5	65.8	62.9	68.9	0.9	0.0	1.9	2003/2004 (0.010)	-1.7	-3.6	0.3
		65-79	189	181	196	180	174	186	0.5	-0.3	1.4	2005/2006 (0.026)	-2.3	-5.7	1.2
		80+	324	308	341	270	258	282	-0.8	-1.1	-0.4	none	-	-	-
	Area [#]	Ge	37.0	35.7	38.3	35.9	34.8	37.1	0.6	-0.2	1.4	2003/2004 (0.013)	-1.5	-3.2	0.2
		Fr	39.0	37.5	40.6	37.6	36.3	38.9	0.5	-0.2	1.2	2003/2004 (0.017)	-1.3	-2.8	0.3
	Stage**	I	6.11	5.54	6.73	7.60	7.11	8.13	1.4	1.1	1.7	none	-	-	-
		II/III	19.9	18.9	21.0	17.9	17.1	18.6	1.5	-1.2	4.3	2001/2002 (0.009)	-2.4	-4.2	-0.7
		IV	6.70	6.11	7.34	7.79	7.30	8.31	1.1	0.5	1.7	none	-	-	-
Missing		6.73	6.15	7.35	2.24	1.99	2.52	-6.2	-7.9	-4.4	none	-	-	-	

*: 1st time-period for Stage: 1993-1995
 **: Pooled data from ZH,GR,VS,GE
 ***: Rates are age-standardized
 #: Ge= German-speaking (pooled ZH,SG,AR,AI,GR), Fr= French-speaking (pooled VD,VS,NE,GE)
 ##: P value permutation test of Nullhypothesis without change point

Tab.1. Colorectal cancer (CRC) incidence rates and annual percentage changes (APC) for pooled Swiss cantons (ZH, SG, AR, AI, GR, VD, VS, NE, GE) by subsite, sex, age, and UICC stage.

between change points and continuity at the change points. To determine the location of a change point, the grid search method was applied which creates a «grid» of all possible locations for change points specified by the settings, and tests the sum square of errors (SSE) at each one to find the best possible fit [14]. A single change point was allowed in our analysis, as is recommended by the software for time series ≤ 12 data points, and restricted to minimally 4 data points away to either end of the time series. A significance level (α) of 0.05 was used to find the best model.

RESULTS

A total of 41'283 colorectal cancer (CRC) cases between 1989 and 2012 were distributed anatomically into 13'282 (32%) incidences at proximal colon, 27'100 (66%) at distal colon including rectum, and 901 (2%) at overlapping/ unspecified sites of colon. The distribution of anatomic

subsites was similar in each canton (data not shown). Almost all diagnoses were histologically verified (97%).

Table 1 presents age-standardized incidence rates at the beginning (1989-1992) and the end (2009-2012) of the analysis period, as well as incidence trends (APC) for different subsites of the large bowel, stratified by sex, age group at diagnosis, language area and UICC stage group.

Findings by sex

Age-standardized cancer incidence rates for the entire large bowel (CRC all subsites in Tab. 1) were about 50% higher in men compared with women over the whole analysis period from 1989 to 2012. During 2009-2012, the CRC incidence was 46.1 per 100'000 person-years (py) in men, and 29.1 in women, respectively (Tab. 1). Men had smaller proportions of proximal CRC as compared with women (29% vs 37%, respectively), with odds ratio 0.68 (95% confidence interval: 0.65-0.71), and subsequently higher proportions of distal CRC

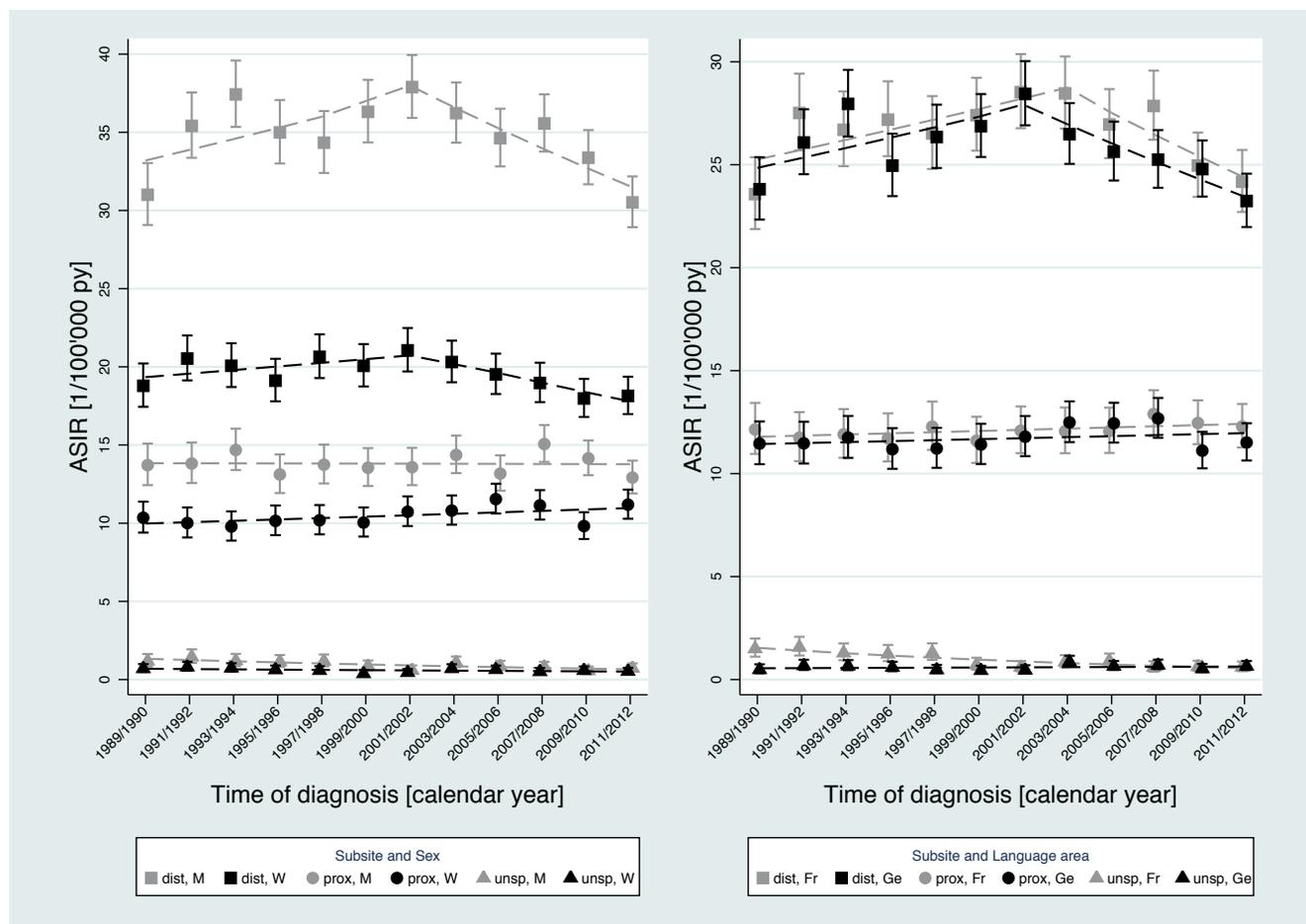


Fig. 1. Temporal trends in age-standardized cancer incidence rates (ASIR) at different colorectal subsites (dist = distal, prox = proximal, unsp = overlapping or unspecified), by sex (left panel; M = men, W = women) and language region (right panel; Fr = French-speaking, Ge = German-speaking).

(69% vs 61%), without any difference in proportion colon overlapping/unspecified (both 2%). The mean age at diagnosis was slightly lower in men as compared with women, 69.5 versus 71.5 years, respectively. Incidence rates in men and women were rather constant over time in the proximal colon, whereas a highly significant change point ($P < 0.01$) between increasing and decreasing rates was found around 2001/2002 for distal CRC (Tab. 1 and left panel in Fig.1). The estimated annual percentage change (APC) in the rates for both sexes combined was 1.0% before the change point, and -1.6% thereafter (Tab. 1). Incidence rates for CRC with exact subsite unknown (i.e. overlapping or unspecified subsite) were small (< 0.7 per 100'000 py), similar in men and women, and decreasing over time (Tab. 1, Fig. 2).

Findings by language area

CRC rates for the entire large bowel were very similar in both language regions, e.g. in the latest time-period 35.9

per 100'000 py in the German-speaking versus 37.6 in the French-speaking region, respectively (Tab. 1). Rates for CRC with exact subsite unknown were always small (≤ 1.5 per 100'000 py), but higher in French-speaking compared with German-speaking cantons in the years prior to 1999 (Tab. 1 and right panel in Fig. 1). There was no difference between language regions with respect to incidence trend patterns at proximal and distal anatomic subsites of CRC, with rather constant incidence rates proximally over the whole analysis period and biphasic trends distally. Statistically significant change points for distal CRC incidence rates were found between 2001 and 2004 (Tab.1 and right panel in Fig. 1). Again, incidence rates increased slightly before the change point (APC 0.9% in both language regions), and decreased afterwards (APC -1.6% and -2.0% for German- and French-speaking cantons, respectively) (Tab. 1 and right panel in Fig. 1).

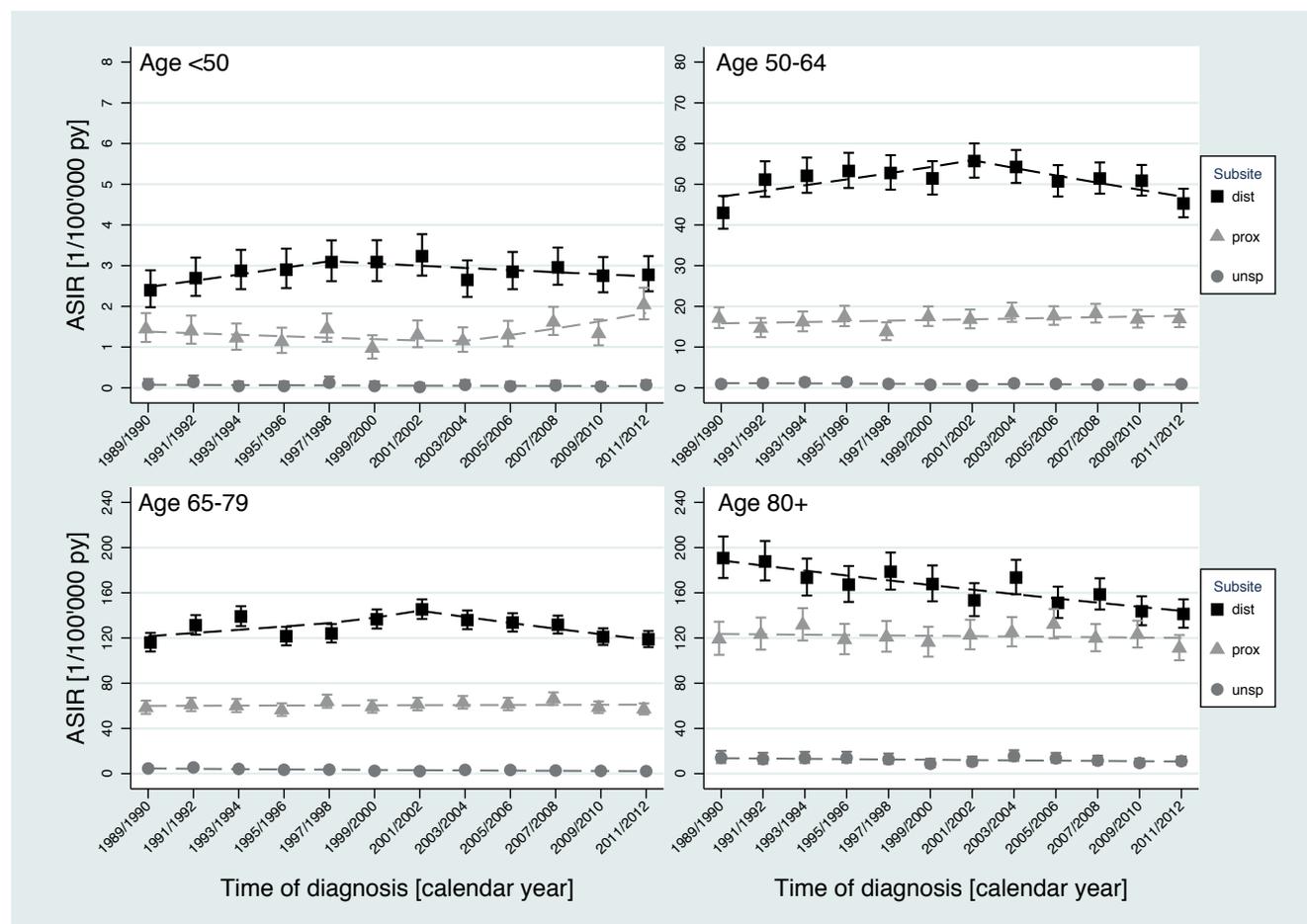


Fig. 2. Temporal trends in age-standardized cancer incidence rates (ASIR) at different colorectal subsites (dist = distal, prox = proximal, unsp = overlapping or unspecified), by age group at diagnosis. Note the differences in scale.

Findings by age

The risk of being diagnosed with CRC increased steeply with age, starting with incidence rates around 5 new cases per 100'000 py at ages below 50 and reaching levels of about 300 new cases above 80 years of age (Tab. 1, Fig. 2). The mean age at diagnosis for distal CRC (68.9 in men, 70.1 in women) was below the mean age for proximal CRC (70.9 in men, 73.4 in women). It appeared that the age-dependent risk ratio (RR) for distal as compared with proximal CRC is highest in age group 50-64 (RR 2.8 in 2009-2012) and becomes smaller at higher ages (RR 1.2 for age 80+ in 2009-2012) (Tab. 1). Again, incidence rates of proximal CRC remained almost constant over the whole analysis period in all age groups with the possible exception of those below 50 years, where a change point between decreasing to increasing rates was found around 2003/2004, albeit at very small rates (Tab. 1, Fig. 2). In contrast, age group-specific incidence trends were highly time-dependent for distal CRC, with change points be-

tween 1997/1998 and 2001/2002 in every age group below 80 years of age (Tab. 1, Fig. 2). At ages 80+, incidence rates of distal CRC have been in decline since the beginning of the analysis period with APC of -1.2% (Tab. 1, Fig. 2). They declined from 189 per 100'000 py during 1989-1992 to 143 during 2009-2012 (Tab. 1). Diagnoses without subsite of the colon specified comprised <5% of cases in every age group and rates remained constant over time (Tab. 1, Fig. 2).

Findings by UICC stage

CRC incidence trend analysis by stage was based on four instead of nine Swiss cantons and started 1993/1994 instead of 1989/1990 (see Methods). In total, 21'635 cases were available, distributed anatomically into 7'177 (33%) at proximal colon, 14'052 (65%) at distal colon and rectum, and 406 (2%) at overlapping/unspecified sites of colon, which is almost identical to the anatomic subsite distribution in the full dataset. Stage I incidences con-

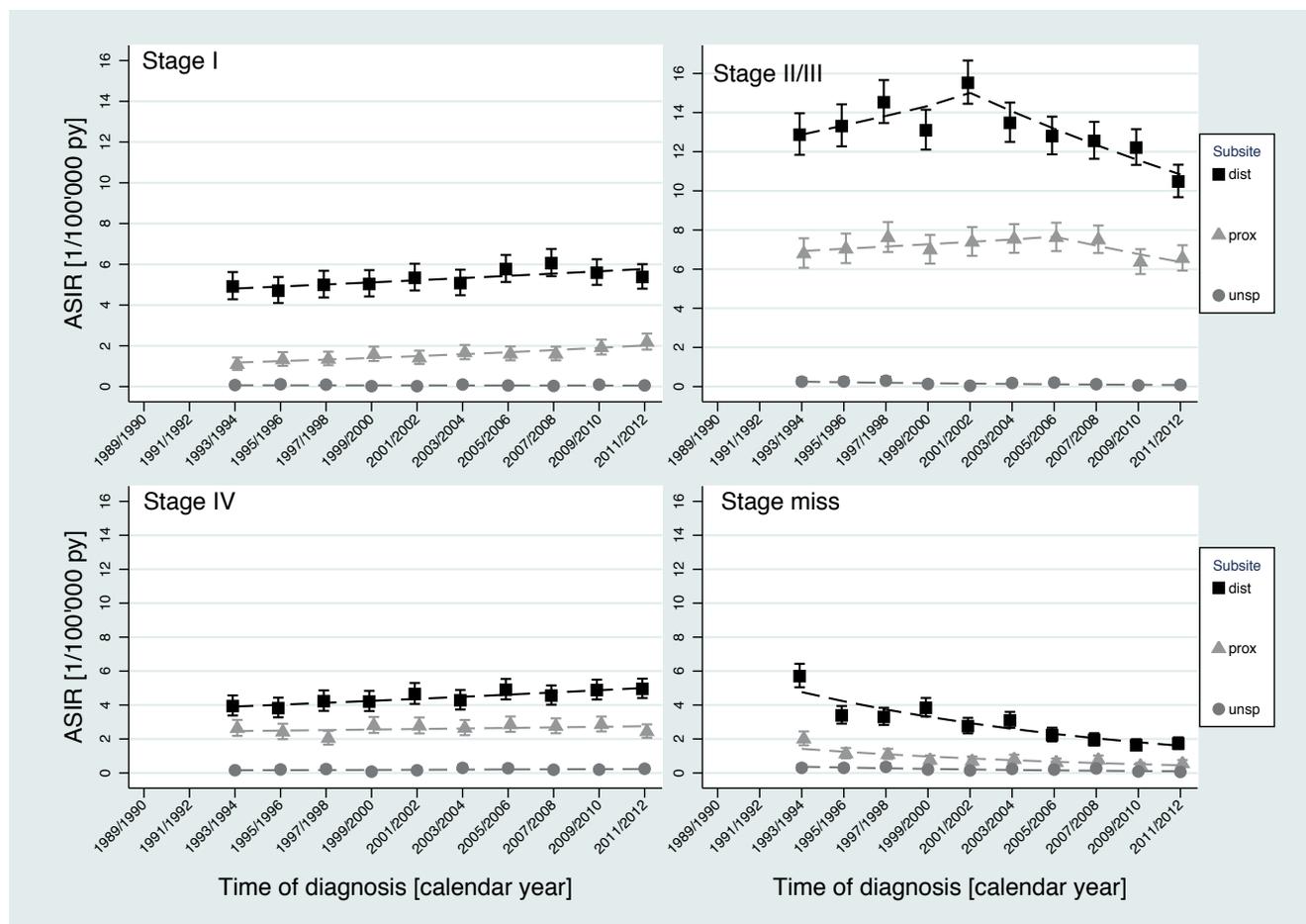


Fig. 3. Temporal trends in age-standardized cancer incidence rates (ASIR) at different colorectal subsites (dist = distal, prox = proximal, unsp = overlapping or unspecified), by UICC stage group.

tributed 18%, stage II 26%, stage III 26%, and stage IV 19% of the cases (data not shown). Stage was unknown in 11% of the cases. Rates for stage I incidences were steadily increasing at proximal and distal subsites of large bowel (Fig. 3). The APC was 3.1% for proximal colon and 1.0% for distal colon and rectum (Fig. 3), or 1.4% for the entire large bowel (Tab. 1). The corresponding incidence rate for stage I CRC (all subsites) increased from 6.11 per 100'000 py during 1993-1995 to 7.60 during 2009-2012 (Tab. 1). Steadily increasing incidence trends were also observed for distantly metastasized CRC (stage IV) with APC 0.5% for proximal colon and 1.4% for distal colon and rectum (Fig. 3), or 1.1% for all colorectal subsites (Tab. 1). Incidence rates for stage IV CRC (all subsites) increased from 6.70 per 100'000 py during 1993-1995 to 7.79 during 2009-2012 (Tab. 1). Incidence trend change points were observed for stage II/III CRC around 2005/2006 for proximal colon and somewhat earlier around 2001/2002 for distal colon plus rectum (Fig. 3). The corresponding APCs after the change points were -3.0%, for proximal and distal colon plus rectum alike (Tab. 1). The stage II/III incidence trend for the entire large bowel was negative with APC -2.4% after a change point around 2001/2002 (Tab. 1). The rates for incidences without information on stage declined steadily at each anatomic subsite of the large bowel over the whole analysis period (Tab. 1, Fig. 3).

DISCUSSION

The main findings in this report are strikingly different incidence trends on the population-level for different anatomic subsites of large bowel in Switzerland. While the risk of being diagnosed with cancer at proximal colon remained largely constant between 1989 and 2012, the risk for distal colon or rectal cancer increased from 1989 through around 2001-2004, but has decreased since then. This pattern was the same in men and in women, and was also independent of language region in Switzerland. Change points for distal CRC incidence rates were most pronounced in age groups 50-64 and 65-79, both around 2001/2002, while incidence rates for proximal CRC remained constant over the analysis period in these age groups. A change point around 2001/2002 was found for stage II/III incidence rates at distal CRC, and delayed by about 4 years also for proximal subsites, while stage I and stage IV incidences steadily increased in both anatomic subsites.

Our dataset is population-based and includes all existing diagnoses with high level of completeness. The reported cancer rates can thus be regarded as representative on the population-level. On the other hand, our dataset lacked sufficient information about risk factors or measures of

prevention (e.g. previous endoscopies) on the individual level to derive conclusions about possible causes for the observed changes with any level of certainty. Potential causes underlying the observed trend pattern in this report must be able to account for its anatomical subsite specificity as well as the change in incidence trend roughly between 2000 and 2005. Likely candidates should also not depend strongly on sex or different language regions in Switzerland. In order to qualify potential causes, the time of about 10 years for a precancerous polyp to develop into malignant cancer must be considered [15].

A large range of possible risk factors for CRC have been identified. Some of these factors are modifiable while others are not. Non-modifiable risk factors include a personal or family history of colorectal cancer, chronic inflammatory bowel disease, or familial adenomatous polyposis [16]. Epidemiological studies have identified many modifiable risk factors. These include smoking and moderate-to-heavy alcohol use, obesity, physical inactivity, and dietary habits [17,18,19,20,21]. A protective role has been discussed for nonsteroidal anti-inflammatory drugs and menopausal hormones [22,23]. Furthermore, a protective effect of endoscopic examinations supplemented with polypectomy has clearly been demonstrated [8,24,6,7].

Starting 1992, a Swiss Health Survey (SHS) has been conducted every five years providing information about prevalence trends for some of the putatively involved risk factors. The fifth and latest survey took place in 2012 [25]. Summarily, only risk factors with increasing prevalence, opposing the decline in CRC risk, might safely be excluded as a main underlying factor, e.g. the increasing prevalence of obesity/overweight is unlikely involved in the negative CRC trend in adults >50 years of age.

Perhaps the most interesting hypothesis is that endoscopic examinations of the large bowel might be involved in the observed trends in CRC incidence. CRC screening in Switzerland is done opportunistically, without a national screening program. Endoscopy-based CRC screening activities are confined to regional research projects [8,26]. Screening colonoscopy became more widespread in Switzerland only during the last decade and has to be paid by the health insurance since July 2013. In 2005, lower gastrointestinal endoscopy and fecal occult blood test utilization were ascertained in the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe (SHARE) in adults aged 50 years and older from 11 countries [27]. The Swiss age-standardized prevalence of endoscopy utilization was 19% in men and in women alike, overlapping with values from Germany, Austria and France [28]. In addition, a nationally representative Swiss survey in 2005 reported that 23% of adults aged 40-79 years have had an endoscopic large

bowel examination, without difference between German or French language regions [29]. The SHS assessed utilization of endoscopic large bowel examination in 2007 and 2012. The percentage of respondents who never had an examination stayed largely the same in 2007 and 2012 for age 40-54 (83% and 79%, respectively), but dropped from 73% to 61% for age 55-64, from 66% to 54% for age 65-74, and from 65% to 53% for age 75+, similar in men and women [25]. The SHS of 2012 reported no significant difference between German-speaking and French-speaking regions with regard to endoscopic examination of the large bowel. It is unknown whether the indication for endoscopy was screening, diagnostic, or surveillance after rectal bleeding, abdominal symptoms or other. On the other hand, a population-based case-control study from Germany showed that previous colonoscopy was associated with reduced risk of CRC regardless of the indication [6].

The prevalence proportions of lifetime use of lower gastrointestinal endoscopy in Switzerland, Germany, Austria, and France are one-half to two-third of those in the U.S. [30]. It has been suggested that higher utilization of lower gastrointestinal endoscopy in the U.S., financially covered by Medicare since 2001, contributed to declining CRC incidence rates already since the early 1990s [5,31]. Concordant with a potential role of endoscopic screening for population-based CRC rates in Switzerland, the APCs of CRC rates were least pronounced for age <50 (-0.9%), as compared with APC of -1.7% for age 50-64, -1.6% for age 65-79, and -1.2% for age 80+. Screening endoscopy is only recommended for ages 50-69. The selective decline of distal CRC could be related to serrated adenomas. They arise much more frequently in the proximal colon and are easily missed by endoscopy [32,33]. It has been shown that CRC cases diagnosed despite earlier colonoscopy occurred more frequently in the proximal colon and in persons with serrated adenomas [34]. Quality of colonoscopy seems to be crucial for the prevention of CRC especially in the proximal colon. If the more widespread use of screening colonoscopy is in fact contributing to Swiss CRC incidence trends, apparent increases in incidence due to detection of preclinical cases are to be expected, at least initially, followed by a decline in the longer run due to removal of adenomas. Manser et al. (2012) reported that while the majority, or 8 of 11 (72%), of screen-detected CRC cases were stage I, they represented the minority, or 42 of 213 (19.7%), of cases in the non-screened group. Our observation of increasing incidence rates for stage I CRC cases is thus consistent with an impact of endoscopic screening on the population-level. Earlier detection implies that fewer cases progress to higher stages which might underlie the observed decrease in stage II/III CRC incidences starting around 2001/2002. On the other hand, we found a positive trend for stage IV incidences

without any indication of a change point. It is possible that increased usage of sensitive imaging techniques for diagnostic staging in recent years has resulted in upstaging from III to IV [35]. In addition, CRC incidences with stage missing often represent advanced disease, possibly because investigations to determine stage precisely may be judged less clinically relevant for patients who will only receive palliative treatment. Thus, the observed reduction in un-staged CRC incidences might have contributed to increasing rates for stage IV.

We have shown a distal to proximal shift in colorectal cancer incidences over time in Switzerland on the population-level. An attractive hypothesis for the selective decrease in distal colon cancers is cancer prevention by opportunistic lower gastrointestinal endoscopy, which might have overlooked fewer polyps in distal than in the proximal anatomic subsites. If this hypothesis can be substantiated by further studies, it lends support for the introduction of colorectal cancer screening programs in Switzerland.

References

1. Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). <http://www.nicer.org>
2. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A (2000). Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 95: 868-77.
3. Rabeneck L, Davila JA, El-Serag HB (2003). Is there a true „shift“ to the right colon in the incidence of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 98: 1400-1409.
4. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U (2010). Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: Population-based study. *J Natl Cancer Inst* 102: 89-95.
5. Stock C, Pulte D, Haug U, Brenner H (2012). Subsite-specific colorectal cancer risk in the colorectal endoscopy era. *Gastrointest Endosc* 75: 621-30.
6. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M (2014). Reduced Risk of Colorectal Cancer Up to 10 Years After Screening, Surveillance, or Diagnostic Colonoscopy. *Gastroenterology* 146: 709-717.
7. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M (2014). Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials and observational studies. *BMJ* 348: g2467.
8. Manser CN, Bachmann LM, Brunner J, Hunold F, Bauerfeind P, Marbet UA (2012). Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: a closed cohort study. *Gastrointest Endosc* 76: 110-7.
9. Heusser R, Lorez M, Bosshard D, Nosedà G (2011). Aufbau eines wirksamen nationalen Krebsmonitorings in der Schweiz: eine Aufgabe von NICER und den kantonalen Krebsregistern. *Schweizer Krebsbulletin* 3, 273-241.
10. BFS (2005): Gesundheit und Gesundheitsverhalten in der Schweiz, 1992-2002 (Schweizerische Gesundheitsbefragung). Neuchâtel: BFS.
11. Lamprecht, Markus, Adrian Fischer und Hanspeter Stamm (2008): Sport Schweiz 2008. Das Sportverhalten der Schweizer Bevölkerung. Magglingen: Bundesamt für Sport.

12. Doll R, Cook P (1967). Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *Int J Cancer* 2: 269-79.
13. Joinpoint Regression Program, Version 4.0.4. May 2013; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute.
14. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000 19: 335-51.
15. Fearon ER (2011). Molecular Genetics of Colorectal Cancer. *Annual review of Pathology* 6, 479-507.
16. Taylor DP, Randall WB, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA (2010): Population based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology* 138: 877-885.
17. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P (2008). Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 300: 2765-2778.
18. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer (2010). *Gastroenterology* 138: 2029-2043.
19. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tionneland A (2010). Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ* 341: c5504.
20. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L (2012). Physical activity and risk of proximal and distal colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 104: 1548-1561.
21. Imperiale TF, Monahan PO, Stump TE, Glowinski EA, Ransohoff DF (2015). Derivation and validation of a scoring system to stratify risk for advanced colorectal neoplasia in asymptomatic adults. A cross sectional study. *Annals Int Med* 163: 339-346.
22. Chlebowski RT, Anderson GL (2014). Menopausal hormone therapy and cancer: Changing clinical observations of target site specificity. *Steroids* 90: 53-59.
23. Chubak J, Kamineni A, Buist DSM, Anderson ML, Whitlock EP (2015). Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Evidence Synthesis* No. 133. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
24. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian Z, Inamura K, Kim S, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Willett W, Rosner B, Fuchs C, Giovannucci E, Ogino S, Chan A, (2013). Long-term colorectal cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *New Engl J Med* 369:1095-105.
25. SHS12. Bundesamt für Statistik BFS - CD-Rom Standardtabellen SGB12 / Quelle: BFS, Schweizerische Gesundheitsbefragung.
26. Bulliard JL, Levi F, Ducros C (2012). Dépistage organisé du cancer colorectal : défis et enjeux pour un essai pilote en Suisse. *Rev Med Suisse* 348: 1464-1467.
27. Börsch-Supan A, Hank K, Jürges HA (2005). A new comprehensive and international view on ageing: introducing the 'Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe'. *Eur J Ageing* 2: 245-253.
28. Stock C, Brenner H (2010). Utilization of lower gastrointestinal endoscopy and fecal occult blood test in 11 European countries: evidence from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe (SHARE). *Endoscopy* 42: 546-556.
29. SCL 2005. Symposiumsbericht der Krebsliga Schweiz. «Darmkrebs nie! Aber wie?»
30. Stock C, Haug U, Brenner H (2010). Population-based prevalence estimates of history of colonoscopy or sigmoidoscopy: review and analysis of recent trends. *Gastrointestinal Endoscopy* 71: 366-381.
31. American Cancer Society (2014). Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. Atlanta: American Cancer Society.
32. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillem JG, Kahi CJ, Kalady ME, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Torlakovic EE, Wise PE, Young J, Church J (2012). Serrated lesions of colorectum: Review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 107:1315-29.
33. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE, Quinn VP, Ghai NR, Levin TR, Quesenberry CP (2014). Adenoma detection rate and risk for colorectal cancer and death. *New Engl J Med* 370:1298-306.
34. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TM, Pappas L, Boucher K, Provenzale D, Rowe KG, Mineau GP, Smith K, Pimentel R, Kirchhoff AC, Burt RW (2014). Characteristics of missed or interval cancer and patient survival: a population-based study. *Gastroenterology* 146:950-60.
35. Yue-Yung Hu, Alvin C. Kwok, Wei Jiang, Nathan Taback, Elizabeth T. Loggers, Gladys V. Ting, Stuart R. Lipsitz, Jane C. Weeks, Caprice C. Greenberg (2012). High-Cost Imaging in Elderly Patients with Stage IV Cancer. *JNCI* 104: 1164-1172.

Correspondence:

Matthias Lorez
 Foundation National Institute
 for Cancer Epidemiology and Registration (NICER)
 c/o University of Zurich, CH-8001 Zürich
 matthias.lorez@nicer.org



Master Online Advanced Oncology (MSc)

Einzigartige Weiterbildung von Ärzten und Naturwissenschaftlern,
die in der Onkologie tätig sind.

Fernstudium:

Das berufs begleitende Studienprogramm erlaubt es, Beruf, Familie und Studium miteinander zu vereinbaren. Die Online-Phasen des Programms umfassen 90% und ermöglichen ein von Zeit und Ort unabhängiges Lernen.

Ausbildung zu Führungskräften:

Das Programm bereitet die Teilnehmer auf leitende Positionen in Tumorzentren, Krankenhäusern, Pharmaunternehmen und ähnlichen onkologischen Einrichtungen vor.

Informationen:

Dauer: 4 Semester

Art: berufs begleitend, Teilzeit

Arbeitsaufwand: ca. 14h pro Woche

Online-Phasen: 90%

Präsenz-Phasen: 10% (insg. 5 Seminare à 1 Woche)

Lehrsprache: Englisch



Master of Science (MSc)
60 ECTS Punkte
235 LÄK-BW Fortbildungspunkte

Semester 1

Einführungsseminar

Interdisziplinäre Onkologie

- Zell- und Molekularbiologie von Tumoren
- Diagnostik
- Behandlungsmodalitäten
- Epidemiologie

Semester 2

Klinische Forschung

- Biometrie
- Klinische Studien
- Ethische Aspekte
- Management (Klinische Forschung)

Semester 3

Moderne Krebstherapien

- Klinische Onkologie I
- Klinische Onkologie II
- Patientenorientierte therapeutische Konzepte

Semester 4

Management

- Betriebswirtschaft
- Gesundheitssysteme
- Leitung von Einrichtungen, Personalführung
- Qualitätskontrolle

Zukunftsperspektiven

Masterarbeit

Bewerbungsfrist: 15. April
Studienbeginn: Oktober

Dr. rer. nat. Uta Schmidt-Straßburger | Telefon: +49-731-500-69405
<https://www.facebook.com/study.advanced.oncology>
e-Mail: masteroncology@uni-ulm.de

www.masteroncology.de

Den Europäischen Kodex gegen Krebs im Präventionsbus der Krebsliga hautnah erleben

Patrizia Frei, Projektleiterin Umwelt und Tabak,
Krebsliga Schweiz

Christian Müry, Kampagnen- und Eventkoordinator,
Krebsliga Schweiz

Im Präventionsbus der Krebsliga geben 44 Mini-Inszenierungen alters- und geschlechtsspezifische Anregungen, wie das persönliche Krebsrisiko niedrig gehalten oder gar reduziert werden kann. Vorlage für die Informationen und Empfehlungen war der europäische Kodex gegen Krebs. Seit Mai 2014 tourt der Präventionsbus nun durch die Schweiz. Das Angebot kommt bei den Besucherinnen und Besuchern gut an.

Was kann man tun, um das Krebsrisiko so niedrig wie möglich zu halten? Welche Früherkennungsuntersuchungen sind sinnvoll? Antworten zu diesen Fragen liefert der Präventionsbus der Krebsliga. Er macht Krebsprävention auf eine überraschende Art und Weise erlebbar. Im Präventionsbus werden die Besucherinnen und Besucher mit einem Tablet durch einen interaktiven und alters- und geschlechtsspezifischen Rundgang zu 10-12 Themen informiert. Die Themen sind dem jeweiligen Alter angepasst: so wird beispielsweise zum Thema Tabak bei den 12- bis 19-Jährigen der Nichteinstieg in den Tabakkonsum thematisiert, während bei den Erwachsenen der Rauchstopp im Vordergrund steht. Einige Themen, z.B. die Darmkrebsfrüherkennung wird bei Personen über 50 Jahren angesprochen. Jedes Thema ist mit konkreten Tipps für die Umsetzung im Alltag versehen. Der persönliche «obligatorische» Rundgang ist eng an den Empfehlungen des Europäischen Kodex gegen Krebs angelehnt. Daneben werden andere «fakultative» Themen aufgegriffen, wie z.B. Elektrosmog, Schimmelpilze oder die richtige Anfeuertechnik, zu welchen sich der Besucher oder die Besucherin je nach Interesse vertiefte Informationen holen kann. Alle Informationen sind in Deutsch, Französisch, Italienisch und Englisch abrufbar.

Auftritte in der Öffentlichkeit

Nach rund 60 Auftrittstagen in den letzten zwei Jahren fällt die Bilanz des Präventionsbusses positiv aus. Das Feedback der Besucherinnen und Besucher ist sehr erfreulich. Die meisten angesprochenen Präventionsthemen sind den Leuten zwar bekannt, es gibt aber auch Themen, die für viele neu sind, wie z.B. Radon. Ebenfalls ist für einige der



Der Präventionsbus der Krebsliga

Zusammenhang eines Themas mit der Krebsentstehung neu. Durch die Themenvielfalt im Ausstellungsbus ergibt sich nach dem Durchgang fast immer ein Gespräch mit unserem geschulten Präventionsteam. Die häufigsten Fragen werden zur Ernährung (Alkohol, Fleisch), Radon und Früherkennung von Krebs gestellt. Thematisiert werden aber natürlich auch die diversen Krebsarten.

Das Angebot des Präventionsbusses der Krebsliga eignet sich bestens für Auftritte in Firmen, Tage der offenen Tür (z.B. in Spitälern) oder an Messen und Volksfesten. Demnächst soll ein Projekt in Angriff genommen werden um ein attraktives Angebot (altersbezogener Rundgang) für Schulen (Oberstufe, Mittelschule) zu gestalten.

Sie möchten den Präventionsbus der Krebsliga für Ihren Anlass buchen?

Der Präventionsbus kann für Firmenanlässe oder öffentliche Auftritte gebucht werden. Mehr Informationen sind unter www.krebsliga.ch/praeventionsangebote zu finden.

Eine Mitarbeiterin des Präventionsteams der Krebsliga erklärt einem Besucher die Mini-Inszenierung zum Thema Ernährung.



Découverte pratique du Code européen contre le cancer avec le bus de la prévention de la Ligue contre le cancer

Patrizia Frei, Responsable de projet Environnement et tabac, Ligue suisse contre le cancer

Christian Müry, Coordinateur des campagnes et des événements, Ligue suisse contre le cancer

Dans le bus de la prévention de la Ligue contre le cancer, 44 petites mises en scène donnent des idées adaptées à chaque âge et à chaque sexe pour diminuer son risque personnel de cancer ou le maintenir à un bas niveau. Les informations et recommandations transmises sont inspirées du Code européen contre le cancer. Parti sur les routes en mai 2014, le bus de la prévention poursuit sa tournée en Suisse. L'offre qu'il propose est très bien accueillie par le public.

Que peut-on faire pour maintenir le risque de cancer au niveau le plus bas possible? Quels sont les examens de dépistage judicieux? Toutes ces questions trouvent des réponses grâce au bus de la prévention de la Ligue contre le cancer. Il permet de se familiariser avec les moyens de prévention du cancer de manière surprenante et agréable. Une tablette est remise aux visiteurs pour les guider dans un parcours interactif et individualisé à travers une exposition informative, articulée autour de 10 à 12 thèmes différents. Les thèmes sont traités de manière différente, selon l'âge du public: en ce qui concerne le tabac, les 12-19 ans sont ainsi incités à ne jamais commencer à fumer tandis que l'arrêt du tabagisme est prôné chez les adultes. Quelques thèmes, comme le dépistage du cancer du côlon, sont surtout abordés avec les plus de 50 ans. Chaque thème s'accompagne de conseils concrets à mettre en

Petite mise en scène sur le thème des infections (en particulier le VPH)



L'équipe qualifiée de la Ligue contre le cancer répond aux questions des visiteurs et distribue des brochures d'information.

œuvre au quotidien. La visite individualisée «obligatoire» s'inspire étroitement des recommandations du Code européen contre le cancer. D'autres thèmes «facultatifs», comme les pollutions électromagnétiques, les moisissures ou la bonne technique pour allumer un feu sont abordés en parallèle et les visiteurs peuvent se procurer des informations détaillées en fonction de leur intérêt. Toutes les informations sont consultables en français, en allemand, en italien et en anglais.

Manifestations:

Avec près de 60 manifestations organisées, le bus de la prévention affiche un bilan plus que positif sur les deux dernières années. Les réactions des visiteurs sont très satisfaisantes. Les sujets présentés sont certes largement connus mais quelques thèmes, comme celui du radon, sont aussi nouveaux pour beaucoup. Certains découvrent aussi des thèmes qu'ils ignoraient être en lien avec le développement du cancer. Grâce à sa diversité, la visite de l'exposition amène très souvent une discussion avec les collaborateurs de l'équipe de prévention. Les questions les plus fréquentes portent sur l'alimentation (alcool, viande), le radon et le dépistage du cancer. Les différentes sortes de cancer sont bien sûr également thématiques.

L'offre du bus de la prévention est particulièrement adaptée aux manifestations organisées en entreprise, aux journées portes ouvertes (par exemple, dans les hôpitaux) aux foires et aux fêtes populaires. Il est prévu de développer prochainement une offre attractive (adaptée à chaque classe d'âge) à l'intention des établissements scolaires (secondaire, lycée).

Vous souhaitez réserver le bus de la prévention pour vos manifestations?

Le bus de la prévention peut être loué pour des événements d'entreprise ou des manifestations publiques. De plus amples informations sont disponibles sur la page web: http://www.krebsliga.ch/fr/prevention_/offres_de_prevention_/.

Die Empfehlungen des «European Code Against Cancer» verdeutlichen, dass die Ernährung grossen Einfluss auf das Krebsrisiko hat. Eine überwiegend pflanzliche Ernährungsweise, ein massvoller Verzehr von rotem Fleisch und der Verzicht auf Alkohol sind wichtige krebsvorbeugende Massnahmen. In der neuen Broschüre «Ausgewogene Ernährung – So senken Sie ihr Krebsrisiko» der Krebsliga wird aufgeführt, wie man sich gesund ernährt und welche Aspekte der Ernährung Einfluss auf die Entstehung von verschiedenen Krebsarten haben können.

Die zwei neu hinzugekommenen Kapitel beleuchten zudem die Themenfelder «Anti-Krebsdiäten» und «Krebsvorbeugende Lebensmittel».

Die Broschüre ist auf Deutsch, Französisch und Italienisch erhältlich unter www.krebsliga.ch/shop.



Ausgewogene Ernährung

So senken Sie das Krebsrisiko

Eine Information der Krebsliga



Une alimentation équilibrée

Conseils pour réduire le risque de cancer

Une information de la Ligue contre le cancer



Les recommandations du Code européen contre le cancer insistent sur l'influence décisive que l'alimentation exerce sur les risques de cancer. Privilégier les fruits et les légumes, limiter la consommation de viande rouge et renoncer à l'alcool sont d'importantes mesures de prévention du cancer. La nouvelle brochure «Une alimentation équilibrée – Conseils pour réduire le risque de cancer» de la Ligue contre le cancer détaille comment s'alimenter sainement et quels aspects de l'alimentation peuvent influencer le développement de différents types de cancer. Deux nouveaux chapitres sont consacrés aux «Régimes anticancer» et aux «Aliments protecteurs contre le cancer». La brochure est disponible en allemand, en français et en italien sur la page web http://www.liguecancer.ch/fr/boutique_22/.

US-Forschungspreis für in der Schweiz tätigen Brustkrebsforscher

Ori Schipper, Kommunikationsbeauftragter Bereich Forschung, Innovation & Entwicklung, Krebsliga Schweiz

Die US-amerikanische Gesellschaft für Krebsforschung (American Association for Cancer Research – AACR) hat einen in der Schweiz tätigen Forschenden geehrt: An ihrem Brustkrebs-Symposium im texanischen San Antonio hat sie Mohamed Bentires-Alj den «Outstanding Investigator Award» verliehen. Bentires-Alj wurde für seine wegweisenden Forschungsarbeiten ausgezeichnet, die auch massgeblich von der Stiftung Krebsforschung Schweiz gefördert worden sind.

Die Forschungsgruppe um Mohamed Bentires-Alj verwendet genetisch veränderte Mäuse und dreidimensionale Kulturen von menschlichen Zellen, um dem Wechselspiel zwischen gesundem Brustgewebe und den Krebszellen auf die Spur zu kommen. Das Hauptaugenmerk richtet sich dabei auf die Heterogenität der Brustkrebszellen, die eine grosse Herausforderung für die Behandlung darstellt. Zu den zahlreichen klinisch relevanten Ergebnissen von Bentires-Aljs Forschungsarbeiten gehört die Identifikation eines bestimmten Eiweisses namens SHP2, das Brustkrebsstammzellen dazu verleitet, Metastasen zu bilden. Mehrere Pharmaunternehmen suchen schon gezielt nach SHP2-Inhibitoren: Gelingt es in Zukunft, dieses Eiweiss zu blockieren, verfügt die Medizin vielleicht erstmals über einen Ansatz, der die Metastasierung verhindert.

Eine andere wichtige Erkenntnis aus Bentires-Aljs Forschungslabor ist die Aufschlüsselung eines Mechanismus der Therapieresistenz von dreifach-negativem Brustkrebs, einer besonders aggressiven und therapeutisch schwer zugänglichen Form der Krankheit. In den letzten Jahren wurden neue Wirkstoffe entwickelt, die aber die in sie gelegten Hoffnungen enttäuschten. Die Gruppe um Bentires-Alj hat nachgewiesen, dass die Krebszellen dem Tod entgehen, weil sie auf andere komplementäre Signalwege ausweichen. Die Idee ist nun, mehrere neue Medikamente gleichzeitig zu verabreichen, um nicht nur den Hauptsignalweg, sondern auch die Nebensignalwege abzuklemmen. Eine auf dieser Strategie basierende klinische Studie ist am Universitätsspital Basel in Vorbereitung.

Mohamed Bentires-Alj hat in Belgien Pharmazie studiert, an der dortigen Universität de Liège doktoriert und sei-

ne Ausbildung als Postdoktorand an der Harvard Medical School in den USA abgeschlossen, bevor er 2006 als Forschungsgruppenleiter ans Friedrich-Miescher-Institut in Basel berufen wurde. Schon vor dem im Dezember 2015 erhaltenen «Outstanding Investigator Award for Breast Cancer Research» der AACR hat er für seine Forschungsarbeiten diverse Preise erhalten, so zum Beispiel den von der Krebsliga Schweiz verliehenen und mit 100'000 Franken dotierten Robert Wenner-Preis 2014.

Mohamed Bentires-Alj stellt im texanischen San Antonio seinen Forschungsansatz vor.



© San Antonio Breast Cancer Symposium/Todd Buchanan 2015

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

«INTERPROFESSIONELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE» CAS 2014 - 2016

Einzel-Workshops

02.06.2016: Haus der Krebsliga Schweiz

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

Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, Psychoonkologie Kurs, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27, psychoonkologie@krebssliga.ch, www.krebssliga.ch/de/fachpersonen/psychoonkologie/einzel_workshops

«INTERPROFESSIONELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE» CAS 2016 - 2018

Einzel-Workshops

15.09.2016: Bildungszentrum21, Basel

Vor- und Nachmittag: Aktuelles medizinisches Basiswissen Onkologie

27.10.2016: Haus der Krebsliga Schweiz

Vor- und Nachmittag: Einführung in die Psychoonkologie: Konzepte der Onkogenese

17.11.2016: Haus der Krebsliga Schweiz

Nachmittag: Allgemeine Tumoreinteilung und Staging, Lungenkrebs, HNO-Krebs

15.12.2016: Haus der Krebsliga Schweiz

Nachmittag: Brustkrebs / Hoden CA / Melanom

16.03.2017: Inselspital, Bern

Vormittag: Onkologische Behandlung (Prostata CA / Lymphome, Nieren CA)

Nachmittag: Männerbetreuung

Weitere Einzel-Workshop siehe unter www.krebssliga.ch/de/fachpersonen/psychoonkologie/einzel_workshops

Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, Psychoonkologie Kurs, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27, psychoonkologie@krebssliga.ch, www.krebssliga.ch/de/fachpersonen/psychoonkologie/einzel_workshops

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Seminar für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken

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

Nr. 151 26.-27.05.2016 Olten

Nr. 152 10.-11.11.2016 Olten

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

Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, CST-Kurse, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27, kurse-cst@krebssliga.ch, www.krebssliga.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. 232 25.-26.08.2016 Jongny VD

No. 233 05.-06.12.2016 Jongny VD

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: Ligue suisse contre le cancer, cours-cst, case postale, 3001 Berne tél. 031 389 93 27, cours-cst@liguecancer.ch, www.liguecancer.ch/cst_f

«MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE»

Corso per medici e personale infermieristico operanti in ambito oncologico

Il seminario è riconosciuto dalla SSMO per il titolo in oncologia in base al nuovo statuto per la formazione permanente. Per l'aggiornamento continuo, diverse società svizzere di medicina riconoscono questo corso con crediti.

Il prossimo corso (2 giorni) si terrà a ottobre 2016, Lugano o Bellinzona

Informazioni e iscrizione: Lega svizzera contro il cancro, corsi-cst, casella postale 8219, 3001 Berna tel. 031 389 93 27, corsi-cst@legacancro.ch, www.legacancro.ch/cst_i



Robert Wenner Award 2016 of the Swiss Cancer League Award sum: 100 000 francs

Deadline: 15 June 2016

The Robert Wenner Award recognizes excellence in cancer research with a prize sum of 100 000 francs deriving from the legacy of Robert Wenner, late gynecologist from Basel. Cancer related research work from any area (basic, clinical, epidemiological, psychosocial research) can be submitted. Candidates for the award will be evaluated 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 2016**. The **Grant Application Portal (GAP)** provides guidance through the application procedure, see: gap.swisscancer.ch

Required Documents

- 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

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

SWISS BRIDGE AWARD 2016

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, on the occasion of the **20th anniversary** of the Swiss Bridge foundation, funding is provided for investigators who have made outstanding contributions in the field of **rare cancers*** (preference will be given to young investigators**).

Investigators from academic and cancer research institutions in Europe are invited to submit a **note of intent** for a new cancer research project before **30 April 2016**.

The proposals will be evaluated by an international scientific jury. 6 – 8 investigators will be shortlisted and invited to submit a detailed research application by end of July 2016. Upon peer review and recommendation from the scientific jury, up to 4 projects will receive funding amounting to a total support of **1 000 000 Swiss francs**.

The **winners** will be invited to an awards ceremony to be held on 26 October 2016.

The entire **note of intent** including attachments **may not exceed 6 pages** (3 000 words) and must 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 the 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 (max. 350 000 Swiss francs)
- a summary of the project (1–2 pages)
- a list of up to 12 publications by the principal investigator (please provide the following information: h-index, total number of publications and total sum of citations) and
- **a statement regarding the relevance and potential contribution of the project to control of rare cancers (1–2 pages)**

Please ensure the information provided in your proposal is complete and adheres to the above guidelines before submitting to swissbridge@swisscancer.ch

Office of the Scientific Board of the Swiss Bridge Foundation
c/o Swiss Cancer League PO Box 8219 CH-3001 Berne

* Rare tumours are identified as those having an incidence rate less than 6/100,000/year. See also www.rarecare.eu.

** Please note that the term young investigator refers to early stage researchers (e.g. research associates, junior group leaders, assistant professors or scientists establishing their own research group) holding a PhD and having done at least one post-doc.

2016

Fortbildungen Formations continues

Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologique Svizzera

03	17.03.2016	Bern	18. Schweizer Onkologiepflege Kongress 18 ^e Congrès Suisse des soins en oncologie
	29.–30.03.2016 + 02.05.2016	Zürich	Basiskurs in pädiatrischer Onkologiepflege
04	14.04.2016	Olten	NEU: Angehörige und ihr Recht auf Unterstützung
	28.04.2016	Zürich	Gastrointestinale Tumoren I
	29.04.2016	Luzern	Pädiatrische Onkologiepflege – Fachtagung
05	12.05.2016	Zürich	Adoleszente und junge Erwachsene mit Krebs
	26.05.2016	Zürich	Rund um die Gene – genetische Tests und Beratung
	31.05.2016	Olten	Look Good Feel Better
06	02.06.2016	Bern	Schlechte Nachrichten – Aufgaben der Onkologiepflege?
	09.06.2016	Olten	Mammakarzinom – Basiskurs
	16.06.2016	Zürich	Hämatologische Tumoren I
	23.06.2016	Zürich	Supportive Care II
08	25.08.2016	Zürich	Hämatologische Tumoren II
09	15.09.2016	Zürich	NEU: Männer und Krebserkrankungen
	22.09.2016	Zürich	NEU: Entscheidungsfindungen – gemeinsam treffen
	29.09.2016	Olten	NEU: Patientensicherheit in der Onkologie
10	20.10.2016	Olten	Mammakarzinom – Kurs für Fortgeschrittene
	27.10.2016	Zürich	NEU: Hirntumoren, Hirnmetastasen
11	03.11.2016	Zürich	Lungentumoren – neue Ansätze in der Therapie
	10.11.2016	Olten	Gynäkologische Tumoren
	17.11.2016	Zürich	Supportive Care III
	18.11.2016	Luzern	Pädiatrische Onkologiepflege – Fachtagung
	18.11.2016	Fribourg	7 ^{ème} Journée Romande de formation continue
12	01.12.2016	Zürich	Gastrointestinale Tumoren II
	08.12.2016	Olten	Gespräche über's Sterben – wie können sie gelingen?
	15.12.2016	Zürich	«target» – zielgerichtete Therapien

Important amendments to the protocol of the IELSG 37 randomized study on the role of mediastinal radiotherapy in primary mediastinal B-Cell lymphoma (PMBCL)

Andrew Davies¹, Maurizio Martelli², Emanuele Zucca³

¹ Cancer Research UK Senior Lecturer and Honorary Consultant in Medical Oncology, Chair UK NCRI High-Grade Lymphoma Clinical Studies Group and Associate Clinical Director Clinical Trials Unit, University of Southampton, Southampton (UK)

² Institute of Hematology, Sapienza University of Rome, Rome (Italy)

³ Scientific Director International Extranodal Lymphoma Study Group, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona (Switzerland)

Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) is a rare aggressive large B-cell lymphoma with particular clinical and biological characteristics which develops more often in young women. The prognosis is generally very good, but requires a particularly intensive initial treatment. Salvage treatment in case of a relapse is, in fact, much more difficult in this kind of lymphoma than in any other kind.

Optimal treatment for PMBCL remains controversial, current standard therapy is represented by a combination of intensive doxorubicin-containing chemotherapy and rituximab and many centers include irradiation after immunochemotherapy as a routine part of the initial therapy. Indeed, retrospective studies (mostly performed in the pre-rituximab era) suggest that the best outcomes are obtained when consolidation radiotherapy (RT) is given to the mediastinum. This therapeutic strategy is also strengthened by the very poor outcomes for patients who develop recurrent disease, highlighting the need to achieve cures at the first attempt [1]. Nevertheless, the long-term toxicities of mediastinal radiotherapy are well documented, in particular second malignancies and cardiotoxicity. Hence, the use of the consolidation RT is increasingly challenged, not least by excellent results in a small series of patients treated with the infusional DA-EPOCH-R (dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, and doxorubicin plus rituximab) immunochemotherapy regimen alone [2]. Moreover, the need of RT is further questioned by the use of 18FDG-positron emission computed tomography (PET/CT), which allows to assess the metabolic response achieved after immunochemotherapy [3-4].

The IELSG 37 study (NCT01599559) aims to address a question of high relevance in this patient population: can mediastinal radiotherapy be safely omitted from initial therapy in patients who are FDG-PET negative on completion of immunochemotherapy (with rituximab

plus doxorubicin – containing aggressive regimens)? This is a contentious question as some of the best outcomes in this disease have been reported with radiotherapy-including strategies, but these have been mainly developed in the pre-rituximab era. The IELSG 37 study provides the opportunity to collaborate in an international effort to address this question, and to achieve a practice changing outcome, in a well-designed controlled clinical trial. SAKK is one of the national collaborative groups actively participating to this study.

When we initiated the study, we were aware that this would be an ambitious task given the relatively low incidence of the disease, however the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) has a strong track record in completing studies of rare lymphoma sub-types through International collaborations. Initially planned to recruit 750 patients, we were able to reduce the sample size to 540 patients in April 2014 when the results of the observational study IELSG 26 demonstrated that the outcomes of patients with a post immunochemotherapy PET scan of Deauville score 3 were the same as those with a score of 1 and 2 [4-5]. This amendment was able to increase the number of registered patients that could be 'called' as PET negative (Deauville Score 1,2 and 3) after immunochemotherapy and thus accelerate achievement of the target of 376 randomizations. It has been gratifying to see that with significant engagement of the community/funders and a large international collaborative effort, over 230 patients have been recruited to date. Recruitment has however been somewhat slower than we had initially anticipated. The reason of this is multifactorial:

- The German High Grade Lymphoma Study Group was not able to join us, as initially planned, due to difficulties with reimbursement of PET scans in their territory.
- Publication in the New England Journal of Medicine of a single-center phase II study of the infusional regimen

Dose Adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and rituximab) in PMBCL from the National Cancer Institute, United States (US). This demonstrated high response rates with a 5-year event-free survival of 93%, without the use of radiotherapy. The study was however small (n=51) and included many patients with low-risk baseline demographic features that are not necessarily representative of the real world population. As a result, many centers in the US have adopted this approach, based on little evidence, and so both the ECOG and CALGB co-operative groups felt at the feasibility stage that they would no longer be able to provide sufficient sites to participate as planned. DA-EPOCH-R is a permissible induction regimen in the IELSG 37 study.

- One of our highest recruiting sites in the Ukraine has had to temporarily suspend study enrolment due to the regional political unrest.
- Many sites have found the strict PET acquisition times laid out in the protocol to be restrictive and have not fitted well with their protocols for service delivered PET scans. Furthermore, some potential patients have been lost to recruitment as their pre-treatment PET scans have been performed on a PET scanner not accredited for the study.

- It has proven challenging for some patients to make decisions about consolidative radiotherapy at the time of diagnosis and so they have declined to consent to study entry, deferring the decision until later in their treatment course.

The Study Chair and the IELSG Board of Directors have proposed the following amendments, to enhance recruitment and to ensure successful delivery of this important study.

1. Baseline PET Schedule

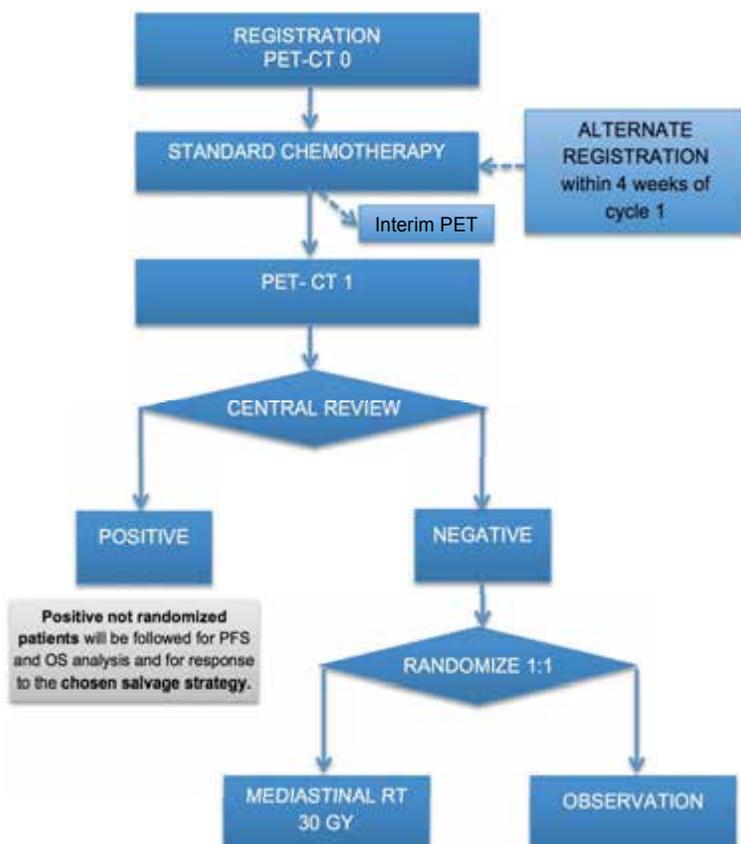
The stringent acquisition time specified in the protocol for the baseline PET is relaxed to fit service needs and that PET scans performed on non-accredited scanners may be recognized in the study. The post immunotherapy PET scan is the key determinant of randomization in the study and so there will be no relaxation of the protocol for quality assurance and control of this imaging procedure. Availability of the pre-treatment PET scan serves only to guide the reporting PET Nuclear Medicine Expert Consensus panel in their interpretation of the post immunotherapy PET and so will have no impact on the study quality. However, it will serve to increase eligible patients who would have previously been excluded due to their baseline PET having been performed outside the previously determined PET protocol.

2. Absence of Baseline PET

Recruitment will be extent to include patients that have not had a baseline PET scan, as often they are too ill to travel if the PET facility is off site. As above, the post immunotherapy PET scan will be performed according to strict protocol acquisition requirements to insure integrity of the imaging used for the randomization. The protocol will be amended to encourage these patients to have an interim PET scan (at an accredited PET study site) according to the criteria outlined in the protocol. Again this will further enhance recruitment, without compromising the quality of the randomization PET biomarker.

3. Treatment Start and Participation to the Study

Patients will be allowed to consent to join the study up to 4 weeks after initiation of their immunotherapy (i.e. after the start of their second cycle). This will provide additional time for patients to consider participation. The implementation of proposed protocol amendments 1 and 2 will allow this to be delivered and again will significantly enhance recruitment. All other baseline investigations will have been performed as standard of care, although measurement of TSH, immunoglobulins and echocardiography may be performed up to cycle 2. Those



COOPERATIVE GROUPS: IELSG

patients that have not had a baseline bone marrow aspirate and trephine, but have had a PET prior to therapy (either at accredited or non-accredited site) will be able to join. This is justifiable as bone marrow involvement is rare in PMBCL and the PET is a good tool to detect involvement. The amendments should be active in Q2 2016. We very much hope that these amendments to the protocol will enhance study recruitment, without compromising quality. It is important that we are able to complete this study for these young patients in the modern immunochemotherapy era and also to continue to provide value for the many funding bodies that have supported this study in their individual territories.

References

1. Johnson, P.W. & Davies, A.J. Primary mediastinal B-cell lymphoma. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2008. 349-358.
2. Dunleavy, K., et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med, 2013. 368:1408-16.
3. Savage, K.J. et al. The Outcome of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL) in the R-CHOP Treatment Era. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2012; 120: 303.
4. Martelli, M. et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. J Clin Oncol. 2014; 32:1769-75.
5. Ceriani, L. et al. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. Blood. 2015; 126:950-956.

Correspondence:

PD Dr. Emanuele Zucca
International Extranodal Lymphoma
Study Group (IELSG)
Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona
ielsg@eoc.ch

INSIDE TRACK CONFERENCE

BCY3

**3RD ESO-ESMO
BREAST CANCER IN YOUNG
WOMEN INTERNATIONAL
CONFERENCE**

10-12 November 2016 - Lugano, Switzerland

Chair: O. Pagni, CH

Scientific Committee: H. Azim Jr, BE - F. Cardoso, PT - R. Dent, SG - S. Loibl, DE
S. Paluch-Shimon, IL - A.H. Partridge, US - F.A. Peccatori, IT

ESO
European School of Oncology
LEARNING TO CARE

ESMO
GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE
European Society for Medical Oncology

FURTHER INFORMATION
AVAILABLE AT:
WWW.ESO.NET

#BCYlugano

Transarterial embolisation as first line treatment for severe hypoglycemia induced by (metastatic) malignant solitary fibrous tumor

Thibaud Koessler*, Giacomo Gastaldi*, Andrea Sanchez-Pareja, Sylvain Terraz, Frederic Ris, Mounia Heddad Masson, Nicolas Mach, Anne-Laure Rougemont, Wulfran Cacheux

* These authors contributed equally

Service d'oncologie, Hôpital cantonal de Genève, Genève

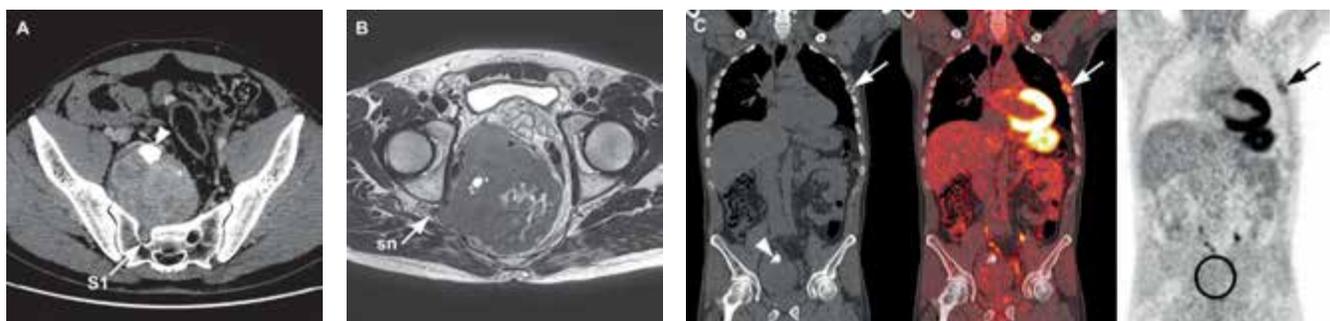
Introduction

A 45-year-old male was admitted to the emergency room of the Geneva University Hospital, complaining of «out-of-body» experience for the last three days, feeling out of the reality and behaving automatically with no controls on his actions. Physical examination revealed gynecomasty, first noticed by the patient 6 months prior to admission. The patient had no relevant past medical history, was under no medication, and had no smoking, drugs or drinking habits. The blood tests and an injected brain CT scan were unremarkable upon admission. A psychiatric evaluation revealed no psychiatric disorder. During the first night of medical observation, he was found comatose. Blood glucose was 1.7 mmol/l (N: 4.1-6 mmol/l). Despite aggressive management (intravenous perfusion of glucose 20%) and full correction, the patient again became comatose after a few hours, and blood glucose was then 2.2mmol/l. A fasting test had to be interrupted after four hours due to sustained severe hypoglycemia (< 2.9 mmol/l) from the first hour. Several biochemical parameters were under the normal range including: C-peptide level 33 pmol/l (N: 300-1200 pmol/l), insuline 2mU/l (N: 20mU/l), IGF-I: 25ug/l (N: 94-252 ug/l), IGF-βP3: 2mg/l (N: 3.3 – 6.7 mg/l). Anti-insuline antibodies were not found. Tests for sulfony-

urea (gliclazide, glimepiride, glibenclamide, glipizide) poisoning were negative. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis (TSH, T3, T4, testosterone, estradiol, LH, FSH, prolactin) was normal except for an undetectable growth hormone – despite a positive arginine test. The patient was discharged from the endocrinology unit with the hypothesis of a growth hormone deficiency induced hypoglycemia and treated with a starting dose of norditropine s/c (0.2mg s/c). In order to avoid severe hypoglycemia he took high content carbohydrate snacks during the day and between midnight and 2 am. He was also equipped with a continuous glucose monitoring system.

In the absence of any glycemic response to the treatment and an unremarkable workup for inherited metabolic disorders, the patient underwent a thoraco-abdominal computed tomography that showed a large (11.7 × 10.8 × 8.6 cm), heterogeneous and hypervascular pelvic mass, with an extension to the first sacral nerve root (S1) and the sciatic nerve on the right side (Figure 1). Location, vascularity and nerve invasion were confirmed on MR imaging. The ¹⁸FDG PET / tomography showed a moderate overall metabolic rate (SUV_{max}, 4.0) and revealed a lytic metastasis of the left fourth rib.

Figure 1. Imaging work-up of the pelvic mass. (A) Axial contrast-enhanced CT image shows a large, partially calcified (arrowhead) and hypervascular lesion in the pelvis that posteriorly extends to the first anterior sacral foramina on the right side (S1). (B) Axial T2-weighted image shows the hypointense signal of the mass with some hyperintense foci of necrosis, also extending to the right sciatic nerve (sn). (C) Coronal PET-CT images show a moderate uptake of ¹⁸FDG within the mass (circle) and an osteolytic lesion of the fourth rib on the left side (arrow).



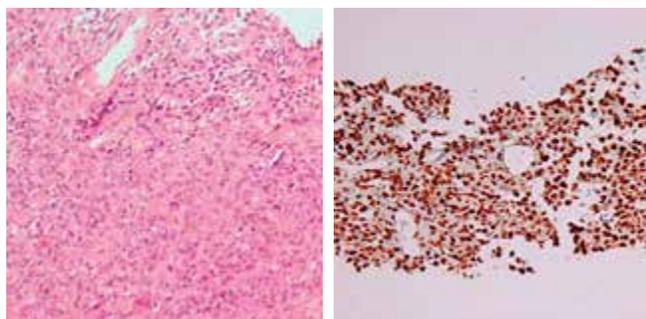


Figure 2. Histologic appearance of solitary fibrous tumors (SFTs). A. Tumor histological findings, consisting of a densely cellular proliferation of ovoid to spindle cells, separated by thin collagen fibers (Hematoxylin&Eosin, original magnification 200x). B. Tumor cells displayed strong and diffuse reactivity to STAT6.

Shortly thereafter, and 3 months after initial presentation, a CT guided biopsy of the pelvic lesion revealed a densely cellular spindle cell and ovoid proliferation. Architecture was either patternless or slightly fascicular. Focal collagen deposition was seen. Mitotic rate was 4 mitoses per 10 high power fields (magnification 400x). Capillaries and thin-walled vessels, or with slight perivascular hyalinization were seen. There was no tumor necrosis. Intense and diffuse immunohistochemical reactivity to STAT6 was observed, whereas reactivity to CD34, S100 protein, and cytokeratins was mild and very focal. There was no reactivity to EMA, smooth muscle actin or desmin. No *SS18* gene rearrangement was seen by FISH, thereby disproving synovial sarcoma. A diagnosis of solitary fibrous tumor (SFT) was rendered. Tumor size and a mitotic rate at the upper limits were indications to a tumor of intermediate risk.

Hypoglycemia were attributed to a nonislet cell tumor hypoglycemia (NICTH) syndrome associated to a secretion of big-IGF II as proved by 30 fold highest IGF-II mRNA expression in the SFT biopsy compared to control livers.

Due to the proximity of the tumour with the sciatic nerve, digestive, urological and bone structures, a surgical approach would have been associated with severe morbidity and was recused. The patient complained solely of severe persisting hypoglycemia. After multidisciplinary meeting, selective transarterial embolization of the primary pelvic tumor was performed under conscious sedation and without complication (Figure 3). Within the following three days, hypoglycemia had resolved.

Night meals were no longer necessary and the patient remained asymptomatic. Radiological follow-up at 3 months (FGD-PET/CT and pelvic MRI) showed a mass

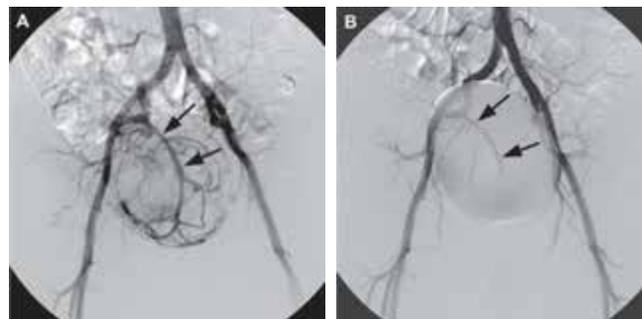


Figure 3. First transarterial embolization of pelvic mass (A) Angiogram before embolization. The mass is mainly perfused by dysplastic arteries, coming from a large branch (arrows) of the right internal iliac artery. (B) Angiogram after selective embolization with calibrated microspheres shows a disappearance of the abnormal arteries and a devascularization of the mass.

stable in size, but largely heterogeneous and necrotic in its center. The secondary lesion on the 4th left rib had increased both in size and metabolic activity. A second embolization of the pelvic mass was followed by a resection of the metastasis without complication. The rib metastasis showed clear histological features of malignancy, with hypercellularity, and marked cytological atypia; giant multinucleated cells were seen. Mitoses were numerous (15 mitoses per 10 HPF). Immunohistochemistry showed strong expression of STAT6. The findings were consistent with malignant SFT.

Radiological assessment 3 months after the second embolization showed a partial necrosis of the tumor and a slight decrease in size (Figure 4). However, the hypervascular portion had shrunk from 12 cm to 6 cm, and SUVmax decreased from 4.0 to 2.7. Three months after resection of the rib, no local tumour progression was identified.

Discussion

Nonislet cell tumor hypoglycemia (NICTH) is a rare paraneoplastic syndrome due to the overexpression of the IGF-II mRNA by a tumor. IGF-II can be secreted by benign or malignant tumors, but mostly by solid neoplasms of epithelial or mesenchymal origin [1]. Hypoglycemia results from insulin-like activity from Big-IGF-II. Big-IGF-II has a lower affinity for IGF-binding proteins resulting in a higher fraction of free Big-IGF-II able to interact with IGF-receptors in target tissues [2-3]. SFT is one of the most frequent causes of NICTH, 5% of pleural SFTs being associated with hypoglycemia [1]. NICTH may be observed in up to 11% of the SFTs of retroperitoneal location [4].

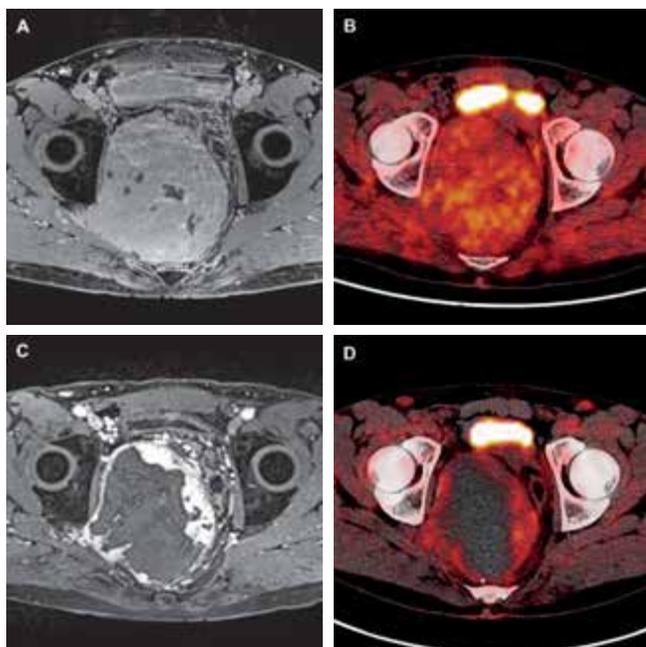


Figure 4. Tumor response after two sessions of transarterial embolization. (A, B) At initial work-up, MR and PET-CT images show a 12-cm hypervascular mass (volume, 611 cm³) with a moderate 18FDG uptake (SUVmax, 4.0). (C, D) Three months after the second procedure, imaging shows a slight decrease in size (10 cm) and 18FDG uptake (SUVmax, 2.7). The volume of the hypervascular portion is 128 cm³, corresponding to a decrease of 79%.

SFT is a rare mesenchymal tumor most commonly found in the pleura, but which has been reported in essentially every location. Survival is linked to stage: localized tumour have a median survival of more than 5 years, whereas metastatic diseases have a median survival of 2 years [5]. SFTs are usually benign (80%) but can also display a more aggressive phenotype. The main gross and histological criteria underlined by England *et al.*, namely large size (>10cm), hemorrhage, and necrosis, high cellularity, mitotic activity (> 4 mitotic figures per 10 HPF), and pleomorphism, separate SFT in benign, and malignant tumors [6]. SFTs with foci of increased cellularity, giant cells, necrosis, or less than 4 mitoses per 10 HPF have been considered as “borderline” [7]. Gold and colleagues in a retrospective clinicopathological analysis of 79 SFTs have determined that large tumor size and malignant criteria as defined by England *et al.* are associated with a higher risk of local recurrence and metastasis [8]. Extrathoracic SFTs also display higher recurrence rates as compared with thoracic tumors (22% versus 4%). [7].

Because NICTH is rare, patients admitted with hypoglycemia secondary to a «yet unknown» NICTH will rarely

be initially recognized as such and benefit from optimal management. Fatal cases of hypoglycemia secondary to NICTH have been reported [6]. Providing the diagnosis of SFT is done, surgery, when feasible, provides immediate resolution of hypoglycemia [1]. In some cases, hypoglycemia has been successfully treated using steroids, somatostatin analogues, or recombinant human growth hormone [9].

Surgery is therefore the treatment of choice for benign or malignant SFT. The recurrence rate for benign pleural SFT is 2 to 8% and 14 to 68% for malignant pleural SFT. En bloc resection is a must, to avoid symptom and disease recurrence [1].

When surgery is not possible at first, several approaches have been tested. Standard first line chemotherapy for SFT is not yet defined, and patients are often treated following soft tissue sarcoma (STS) guidelines. Most common regimes involved anthracyclines with or without ifosfamide offering 9% partial response, 57% stable disease and 5 months PFS [10]. Chemotherapy combined to anti-angiogenic therapy (temozolomide-bevacizumab) seems to offer good results (89% PR) bearing in mind that response is assessed using Choi criteria (PR = 10% decrease in tumor size or 15% decrease in tumor density) and not RECIST criteria (PR = 30% decrease in the sum of the longest diameter of target lesions) [11].

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) with anti-angiogenic effects such as sorafenib have shown some potential in hypoglycemia control [12] and achieve at best long stable disease in phase II studies [13, 14]. Similar results have been attributed to pazopanib [15] and sunitinib [16].

None of the aforementioned treatments can reliably downsize an unresectable SFT and swiftly control hypoglycemia. A sequential approach such as in the case described by De Boers *et al* with neo-adjuvant chemo-radiation followed by selective embolization allowed however tumor size reduction and consecutive surgical resection of the tumor [17]. In a case of an unresectable liver SFT, transarterial chemoembolization (TACE) resulted in tumor growth stabilisation and symptomatic control (pain) [18]. Finally, in a recently published case report, Yokoyama *et al* showed that embolization seemed to offer at best tumor size stabilisation in a polymorbid patient, allowing a safe surgical procedure [19]. Based on these case reports and on our experience downsizing following embolization should not be expected in SFT.

Our case highlights the use of transarterial embolization, as a safe and rapid albeit palliative therapy for biopsy-proven, metastatic SFT-induced severe paraneoplastic hy-

poglycemia. In patients with symptomatic NICTH due to unresectable SFT, initial or repeated transarterial embolization should be strongly considered.

References

1. Kalebi AY, Hale MJ, Wong ML, Hoffman T, Murray J. Surgically cured hypoglycemia secondary to pleural solitary fibrous tumour: case report and update review on the Doege-Potter syndrome. *J Cardiothorac Surg.* 2009 Aug 18;4:45.
2. Zapf J, Futo E, Peter M, Froesch ER. Can «big» insulin-like growth factor II in serum of tumor patients account for the development of extrapancreatic tumor hypoglycemia? *J Clin Invest.* 1992 Dec;90(6):2574-84.
3. Bond JJ, Meka S, Baxter RC. Binding characteristics of pro-insulin-like growth factor-II from cancer patients: binary and ternary complex formation with IGF binding proteins-1 to -6. *J Endocrinol.* 2000 May;165(2):253-60.
4. Takizawa I, Saito T, Kitamura Y, Arai K, Kawaguchi M, Takahashi K, Hara N. Primary solitary fibrous tumor (SFT) in the retroperitoneum. *Urol Oncol.* 2008 May-Jun;26(3):254-9.
5. Milano MT, Singh DP, Zhang H. Thoracic malignant solitary fibrous tumors: A population-based study of survival. *J Thorac Dis.* 2011 Jun;3(2):99-104.
6. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol.* 1989 Aug;13(8):640-58.
7. Wilky BA, Montgomery EA, Guzzetta AA, Ahuja N, Meyer CF. Extrathoracic location and «borderline» histology are associated with recurrence of solitary fibrous tumors after surgical resection. *Ann Surg Oncol.* 2013 Dec;20(13):4080-9.
8. Gold JS, Antonescu CR, Hajdu C, Ferrone CR, Hussain M, Lewis JJ, Brennan MF, Coit DG. Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors. *Cancer.* 2002 Feb 15;94(4):1057-68.
9. Teale JD, Wark G. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Apr;60(4):457-60.
10. Levard A, Derbel O, Méeus P, Ranchère D, Ray-Coquard I, Blay JY, Cassier PA. Outcome of patients with advanced solitary fibrous tumors: the Centre Léon Bérard experience. *BMC Cancer.* 2013 Mar 11;13:109.
11. Park MS, Patel SR, Ludwig JA, Trent JC, Conrad CA, Lazar AJ, Wang WL, Boonsirikamchai P, Choi H, Wang X, Benjamin RS, Araujo DM. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer.* 2011 Nov 1;117(21):4939-47.
12. Le Jeune S, Des Guetz G, Bihan H, Cohen R, Coindre JM, Mourad JJ. Refractory hypoglycemia controlled by sorafenib in solitary fibrous tumor. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 20;31(9):e118-21.
13. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD, Livingston MB, Cooney MM, Hensley ML, Mita MM, Takimoto CH, Kraft AS, Elias AD, Brockstein B, Blachère NE, Edgar MA, Schwartz LH, Qin LX, Antonescu CR, Schwartz GK. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3133-40.
14. Valentin T, Fournier C, Penel N, Bompas E, Chaigneau L, Isambert N, Chevreau C. Sorafenib in patients with progressive malignant solitary fibrous tumors: a subgroup analysis from a phase II study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Invest New Drugs.* 2013 Dec;31(6):1626-7.
15. Stacchiotti S, Tortoreto M, Baldi GG, Grignani G, Toss A, Badalamenti G, Cominetti D, Morosi C, Dei Tos AP, Festinese F, Fumagalli E, Provenzano S, Gronchi A, Pennacchioli E, Negri T, Dagrada GP, Spagnuolo RD, Pilotti S, Casali PG, Zaffaroni N. Preclinical and clinical evidence of activity of pazopanib in solitary fibrous tumour. *Eur J Cancer.* 2014 Nov;50(17):3021-8.
16. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, Palassini E, Marrari A, De Troia B, Gronchi A, Dei Tos AP, Morosi C, Messina A, Pilotti S, Casali PG. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol.* 2012 Dec;23(12):3171-9.
17. de Boer J, Jager PL, Wiggers T, Nieboer P, Machteld Wymenga AN, Pras E, Hoogenberg K, Sleijfer DT, Suurmeijer AJ, van der Graaf WT. The therapeutic challenge of a nonresectable solitary fibrous tumor in a hypoglycemic patient. *Int J Clin Oncol.* 2006 Dec;11(6):478-81.
18. El-Khouli RH, Geschwind JF, Bluemke DA, Kamel IR. Solitary fibrous tumor of the liver: magnetic resonance imaging evaluation and treatment with transarterial chemoembolization. *J Comput Assist Tomogr.* 2008 Sep-Oct;32(5):769-71.
19. Yokoyama Y, Hata K, Kanazawa T, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Giant solitary fibrous tumor of the pelvis successfully treated with preoperative embolization and surgical resection: a case report. *World J Surg Oncol.* 2015 Apr 29;13:164.

Correspondence:

Dr Thibaud Kössler MD PhD
Service d'oncologie
Département des spécialités de médecine
Hôpital cantonal de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1211 Genève 14



Keep
up-to-date via
#e_ESO



e-ESO sessions

Your Education

live, free and just a click away!

Connect LIVE

on Thursday at 18:15 CET

Get

CME credits

Access

at any time, to any past recorded session available on the site

Learn

with our experts and discussants

Interact

ask questions to our experts BEFORE, DURING and AFTER the live sessions

Play

mastermind participant quiz

www.e-eso.net



JOIN LIVE AND INTERACT

9:15 SAN FRANCISCO
12:15 BOSTON, NEW YORK
17:15 LONDON, DUBLIN, LISBON
18:15 BRUSSELS, PARIS, MADRID,
MILAN, JOHANNESBURG
19:15 ATHENS, TEL AVIV, CAIRO
20:15 MOSCOW
21:45 MUMBAI

Your regular appointments with education organised without commercial sponsorship by the European School of Oncology in collaboration with

nature
REVIEWS CLINICAL
ONCOLOGY

CRITICAL REVIEWS IN
Oncology
Hematology



Update on chronic lymphocytic leukemia at ASH

Davide Rossi, Hematology Unit, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona

The landscape of treatment options for chronic lymphocytic leukemia (CLL) has now broaden thanks to the introduction of inhibitors targeting the B-cell receptor, a pathway to which CLL is addicted. As single agents, B-cell receptor signalling inhibitors have produced unprecedented results, especially in the setting of relapsed/refractory disease. During the 2015 ASH meeting, clinical trials have been presented exploring the concept of: i) B-cell receptor signalling inhibitor combinations to augment disease control in high risk relapsed/refractory CLL; ii) anticipation of B-cell receptor signalling inhibitors in the treatment naïve setting; and iii) clinical development of second generation B-cell receptor signalling inhibitors.

Dr. Zelenetz of Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, presented the results of Study-115, a phase III trial that enrolled 416 patients with relapsed/refractory CLL and randomly assigned them to receive bendamustine-rituximab (BR) for six cycles plus either idelalisib or placebo administered continuously until disease progression, or intolerable toxicity.¹ Idelalisib is an inhibitor of the phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), a key transduction molecule of the B-cell receptor signalling. The trial was stopped early after a data review at the first planned interim analysis that showed significant superiority for the BR plus idelalisib combination. Indeed, at a median follow-up of 12 months, the median progression-free survival was 23.1 months for patients treated with BR plus idelalisib, compared with 11.1 months for BR plus a placebo. This translated into a 45% reduction in the risk of death in the BR plus idelalisib arm compared with BR.

Dr. Tedeschi of Hospital Niguarda Cà Granda, Milan, presented the results of RESONATE-2, a phase III trial that enrolled 269 progressive, previously untreated, unfit CLL patients, median age of 73 years, who were randomized to receive ibrutinib until progression or unacceptable toxicity, or chlorambucil for up to 12 monthly cycles.² Ibrutinib is an inhibitor of the Bruton's tyrosine kinase (BTK), a key transduction molecule of the B-cell receptor signalling. Monotherapy with ibrutinib prolonged progression

free survival longer than did standard chemotherapy using chlorambucil. Indeed, with a median follow-up of 18 months, median progression-free survival had not been reached with ibrutinib vs. 19 months with chlorambucil, translating into a 91% reduced the risk of progression and into a 18-month progression free survival rate of 94% in the ibrutinib arm. In addition, ibrutinib led to an 84% reduction in the risk of death compared with chlorambucil. Dr. Byrd of Ohio State University, Columbus, presented the results of a phase I/II study of single-agent ACP-196 (acalabrutinib), a potent second generation BTK inhibitor that in pre-clinical models turned out to be more selective than the first-in-class BTK inhibitor ibrutinib.³ The study enrolled relapsed/refractory CLL patients (n=61) who were continuously treated with ACP-196 at escalating dosages as per typical design of early phase clinical trials, with the aim of identifying the maximum tolerated dose and the safety profile of the compound. ACP-196 was well tolerated with 93% of patients continuing on study drug. ACP-196 turned out to be safe since no dose-limiting toxicities had occurred and most adverse events were of mild degree. Almost all patients responded, and responses occurred early in treatment with no disease progression at the time of report either in heavily pretreated patients or those with high-risk prognosis factors.

Deletion 13q14 is the most frequent genetic lesion of CLL occurring in 50-60% of cases. The minimal deleted region on 13q14 contains the *miR15A* and *miR16A* microRNAs. In normal cells, *miR15A* and *miR16A* inhibit the expression of multiple genes, including *BCL2*. Therefore, deletion of *miR15A* and *miR16A* abrogates this inhibitory effect and favors the constitutive survival of leukemic cells through *BCL2* upregulation. Consistent with the central contribution of *BCL2* activation in the pathogenesis of CLL, during the 2015 ASH meeting, clinical trials have been presented exploring the concept of selective inhibition of *BCL2* through the BH3 mimetic venetoclax.

Dr. Stilgenbauer of Ulm University, presented the results of a phase II study aimed at assessing the activity of single agent venetoclax in the ultra-high risk population

of relapsed/refractory CLL patients with 17p deletions, who have a particularly poor prognosis and limited treatment options.⁴ Venetoclax, administered until disease progression or drug discontinuation, produced an overall response rate of 79.4% and showed to be particularly effective in clearing the blood and marrow from the disease, since a significant fraction of patients attained a minimal residual disease-negative status in these compartments. Such depths of response have not been previously reported for this ultra-high risk CLL population. One year after treatment start, response was maintained in most patients (84.7%).

CLL is a microenvironment-dependent disease that evades the immune system control by inducing immune-deregulation and immune-exhaustion. Consistently, by restoring the immune system, allogeneic stem cell transplantation produces deep anti-leukemic activity in CLL. Immune restore by allogeneic stem cell transplantation relies on the introduction of a novel donor-derived and anti-tumor effective immune system. Though effective, this strategy has graft versus host disease as major drawback. Novel immunotherapy using anti-PD-1 antibody to block immune checkpoint signals are capable of re-activating endogenous autologous cytotoxic T-cells in cancer patients and therefore represent a promising treatment option also for CLL.

Dr. Ding of Mayo Clinic, Rochester, presented the results of a phase II study aimed at assessing the activity of single agent pembrolizumab, an anti-PD1 antibody, in CLL and lymphomas.⁵ The study included 5 Richter syndrome patients (4 out of 5 progressed after having received previous anthracycline-containing chemotherapy). Richter syndrome is the transformation of CLL in an aggressive lymphoma and represents an almost always fatal complication of the disease because of the combination of chemorefractoriness and fast disease kinetic. Notably, 4 out of 5 Richter syndrome patients responded to pembrolizumab. One patient had a complete remission after two cycles and remained in remission. One patient had almost complete PET response after two cycles and was classified as a partial response. Two patients had notable responses with nodal and skin lymphoma improvements before they showed evidence of progressive diseases. Such early efficacy observed in heavily pretreated Richter syndrome patients, including patients progressed on anthracycline-based treatment, indicate PD-1 inhibition as a promising novel approach in patients with transformed CLL.

The results of the clinical studies in CLL presented at the last ASH meeting will conceivably translate into modifications of the clinical practice for the treatment of both treatment naïve and relapsed CLL with B-cell receptor inhibitors, and will provide the bases for the clinical development of acalabrutinib, venetoclax and anti-PD1 antibody in this leukemia.

References

1. Zelenetz AD, Robak T, Coiffier B, Delgado J, Marlton P, Ade-woye AH, Kim Y, Dreiling LK, Hillmen P. Idelalisib Plus Bendamustine and Rituximab (BR) Is Superior to BR Alone in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Blood* 2015; 126:LBA-5.
2. Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Keating M, Suri D, Zhou C, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ, Burger JA. Results from the International, Randomized Phase 3 Study of Ibrutinib Versus Chlorambucil in Patients 65 Years and Older with Treatment-Naïve CLL/SLL (RESONATE-2). *Blood* 2015; 126:495.
3. Byrd J, Wierda W, Jones J, O'Brien S, Brown JR, Schuh A, Hillmen P, Stephens DM, Ghia P, Devereux S, Chaves JM, Barrientos JC, Hui Wang M, Huang J, Covey T, Navarro T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Furman RR. The Bruton Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor ACP-196: Marked Activity in Relapsed/Refractory CLL with a Favorable Safety Profile. *Blood* 2015; 126:831.
4. Stilgenbauer, S, Eichhorst BF, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, Puvvada SD, Wendtner C, Roberts AW, Jurczak W, Mulligan S, Boettcher S, Mobasher M, Zhu M, Chyla B, Verdugo M, Heitner Enschede S, Cerri E, Humerickhouse RA, Gordon G, Hallek M, Wierda W. Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) Monotherapy Induces Deep Remissions, Including Complete Remission and Undetectable MRD, in Ultra-High Risk Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion: Results of the Pivotal International Phase 2 Study. *Blood* 2015; 126:LBA-6.
5. Ding W, Dong H, Call TG, Shanafelt T, Parikh SA, Leis JF, Laplant BR, He R, Witzig TE, Lin Y, Chanan-Khan A, Bowen DA, Conte M, Habermann TM, Viswanatha D, Micallef I, Kay NE, Ansell S. PD-1 Blockade with Pembrolizumab (MK-3475) in Relapsed/Refractory CLL Including Richter Transformation: An Early Efficacy Report from a Phase 2 Trial (MC1485). *Blood* 2015; 126:834.

Correspondence:

Davide Rossi, M.D., Ph.D.
Hematology Unit
Oncology Institute of Southern Switzerland
CH-6500 Bellinzona
davide.rossi@eoc.ch

In the next issue: What's new in Lymphoma at ASH?

ESGO 19 – European Gynecological Oncology Congress 2015

C. Creutzberg¹, C. Sessa²

¹ Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

² Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland

SAVE THE DATE!
ESGO 20TH
NOVEMBER 4-7, 2017
VIENNA, AUSTRIA

The ESGO 19th International Meeting was held in Nice on October 24th-27th. There was an universal agreement that the meeting was a big success because of the high and international attendance (with 2744 participants from 94 countries), an innovative format with privileged interaction between audience and speakers (with 2 videos, 3 tumor boards and 1 debate), high scientific quality of the presentations and of the program, prepared following the key item of multidisciplinary in the management of gynecological cancers among the European societies active in the field. The meeting was preceded by the 1st ESGO Run along the Promenade des Anglais to which more than 300 + ESGO Congress delegates participated, and which was organized to increase people awareness on early detection of cervical cancer and vaccination program (see final box).

Patient Seminar

A one day patient seminar, held concomitantly to the first day of the meeting, was organized by ENGAGE (European Network of Gynaecological Cancer Advocacy Groups) on the theme magnifying the patients voice! Six sessions, each with three speakers; were scheduled (trends and hot topics in research); prevention and screening, of which the most interesting ones were those on physical activity and cancer risk and the utility of screening program for high risk groups; innovation and treatment; best practice market place, where the role and the specificity of an advocacy group for women with gynecological cancers were explained by ENGAGE speakers; the role of social media giving voice to patients; career in the workplace and problems).

The seminar was very much participated and was useful to motivate patients and physicians to join their capacities with the common intent of offering to patients the best available treatment.

The states of art of all gy cancers was discussed and updated during the «state of art» session under the chair of an expert (as in the case of cervical, endometrial and ovarian cancer) or in tumor boards

(as it was done for vulva, conservative surgery and trophoblastic disease) or with videos (as it was done for ovary, cervical and vulvar cancer).

Among 1458 accepted abstracts, 67 were selected for oral presentation and scheduled in one of the 8 sessions for oral presentation, the topics of which were management of endometrial, cervical and ovarian cancer, miscellaneous, late breaking news, best poster. The overview was completed by 3 Task Force (on fertility preservation, prevention and diagnostics, surgery in gynecological oncology).

Studies results

N. Colombo (European Institute of Oncology, Italy) was the winner of the best oral presentation in ovarian cancer with the report of the primary results of the ROSia study, a single arm trial which evaluated the safety and the antitumor activity of bevacizumab given for a maximum of 2 years or until disease progression, with first-line carboplatin/paclitaxel for stage IIB-IV maximally debulked ovarian cancer. This drug-company-promoted study was carried out from December 2010 to May 2012 in 35 countries, enrolling 1021 patients! Thirty-four percent of patients had >1 cm residual tumor

FIGURES FROM THE CONGRESS ESGO 2015

- 2744 participants from 94 countries
- 18 gynecology societies
- 1298 abstracts
- 439 poster boards
- 3 plenary sessions
- 19 parallel sessions
- 2 videos
- 8 oral sessions with new clinical data
- 1 patient seminar
- 4 satellite symposia
- ESGO members have access to the webcast presentations going to:
http://eacademy.esgo.org/esgo/#!*menu=16*browseby=2*sortby=1*media=2*label=5984

A GOOD REASON TO BECOME A MEMBER

after debulking surgery and 46% were classified high-risk according to Medical Research Council definition. Overall, 62% of patients received > 12 months of bevacizumab and 29% > 24 months with a median progression free survival of 25.5 months. In high-risk patients the median PFS was 18.3 mos, the median PFS was 32 mos in non high-risk patients.

The main toxicity was hypertension (Grade 3 in 24% of patients), appearing during the first 22 cycles, and neutropenia. The favorable results of the ROSia need to be confirmed in a prospective study comparing different duration of bevacizumab given in combination with carboplatin/paclitaxel.

C. Marth (Univ. of Innsbruck) presented the results of the Trinova 2 study a randomized double blind phase 3 of pegylated liposomal, doxorubicin (PDL) plus the angiopoietin 1 and 2 antagonist Trebananib or placebo in partially platinum-sensitive recurrent or resistant ovarian cancer. The study was carried out from April 2011 to November 2013 in 16 countries and accrued a total of 223 patients. Patients were stratified according to time to recurrence (from last platinum chemotherapy to diagnosis of recurrence).

The PFS was similar in the 2 groups with a median PFS of 7.6 mos with the combination of PDL and Trebananib and of 7.2 mos for PDL and Placebo.

The objective response rate was significantly higher after PDL/Trebananib than PDL single agent (47% vs 21%), while the survival was comparable (19.4 vs 17 mos). The administration of Trebananib was associated with a greater incidence of localized edema and appearance of ascites. The results of the study showed that angiopoietin is a valid target in ovarian cancer and that the addition of Trebananib to PDL improved ORR and duration of response. However, since the primary aim was not met, due to a variety of reasons including a temporary discontinuation of the study due to shortage of PDL, a further clinical development of Trebananib in relapsed ovarian cancer is not planned.

The three presentations selected as best oral presentation covered different topics of high relevance for clinical practice.

M. Zikan (Univ. Prague) presented data on the incidence and risk factors for the development of lymphocele after lymphadenectomy for gynecological cancers. This was evaluated in a prospective study carried out from 2006 to 2010 in patients with endometrial, ovary or cervical cancer who underwent pelvic (59%) and/or lomboarctic (41%) lymphadenectomy performed according to well defined standard procedures which were kept unchanged during the study. A total of 921 patients were enrolled and 820 patients, who completed surgery and had at least 1 follow up visit, follow up visits had to be repeated every 3 months. The median number of lymphnodes removed was 31 for pelvic lymphadenectomy and 52 for pelvic and paraortic lymphadenectomy.

A laparoscopy approach was performed in 17% of patients and 16% of patients had positive lymphnodes. Overall, 20% of patients developed a lymphocele which was asymptomatic in 14%. The median time to diagnosis of lymphocele was 4.8 months.

The frequency of lymphocele was higher in patients who underwent combined pelvic and paraortic lymphadenectomy, in patients submitted to laparotomy, in patients where a higher number of lymphnodes was removed.

The incidence of asymptomatic lymphocele was high but that of a symptomatic one was only 5%; risk factors for the development of symptomatic lymphocele were the number of lymphnodes removed, a diagnosis of ovarian cancer and the performance of radical hysterectomy.

M. Kleppe presented the results of a retrospective evaluation of the impact of the lymphnodes resection and adjuvant CT on the survival of early stage (I-IIA-III A1) ovarian cancer reported in a series of 3658 patients included between 2000 and 2012 in the Netherland Cancer Registry.

The three questions of the study were:

- Does removal of lymphnodes improve survival?
- Does chemotherapy in pathologically staged patients further improved survival?
- Does chemotherapy compensate for incomplete lymphnode staging?

Overall, 7% of patients had lymphnodes metastases

The results were that in early-stage ovarian cancer the removal of lymphnodes as part of staging procedure contributes to an improved survival, that the adjuvant chemotherapy in completely staged patients does not improve the survival, even in high-risk patients, and that giving chemotherapy to patients, without a lymphnode resection does not compensate for incomplete staging

F. Amant (Univ. Leuven) presented the results of the International case-control study on the outcome of 129 children after antenatal exposure to cancer treatment. The control group was composed by children of same age from background population in hospital.

One hundred twenty nine children constituted the study group, the most common tumor type for which the anti-cancer treatment was given was breast cancer (55%), followed by hematological malignancies. One hundred children were exposed to chemotherapy and/or radiotherapy; 61% of babies were born preterm.

Children in both groups were regularly (at 18 months and 36 months) assessed in terms of postnatal growth, general health, cognitive outcome, cardiac development. There

were no differences in the 2 groups in all the parameters assessed. There was no correlation between cognitive outcome and type of chemotherapy, duration of treatment, and radiation dose.

The most important result was that preterm babies performed badly in both groups in terms of cognitive outcome, regardless chemotherapy.

The take home message is that prenatal exposure to maternal cancer with/without treatment did not impair cognitive function, cardiac function and general development. On the other hand, prematurity was correlated with a worse cognitive outcome, regardless cancer treatment.

There were best oral presentations prizes for each of the oral presentation sessions on Ovarian cancer, Endometrial cancer, Cervical cancer, and miscellaneous topics.

Endometrial Cancer

The Endometrial Cancer oral presentations session had a clear focus on risk prediction and molecular risk factors. E. Stelloo (Leiden, NL) was the winner of the best oral presentation in this session, and presented a comprehensive integrated molecular analysis of 947 endometrial tissue samples from PORTEC-1 and PORTEC-2 trials participants. The TCGA molecular subgroups (driven by POLE, P53 (copy number high), MSI or copy number low) were identified and analysis was extended with L1CAM, hormone receptors, PTEN, and hotspot mutation analysis in 14 genes. A reproducible, combined integrated model with clinicopathological and molecular risk factors was defined which was shown to improve discrimination of low, intermediate, and high-risk EC, with twice as many cases assigned low risk, and with better selection of patients for adjuvant treatment.

Other presentations in this session included analysis of the prognostic impact of L1CAM by investigators from the ENITEC consortium presented by vd Putten (Nijmegen, NL), showing prognostic significance for both recurrence and survival, and of an epithelial mesenchymal transition related protein score by Dr Werner (Bergen, Norway).

Prof Ballester (Paris, France) presented a comparison of the published risk classification systems, showing the ESMO risk classification to have strongest prognostic power. G. Ortoft presented Danish population data for endometrial cancer and showed that survival of the more recent cohort with more lymphadenectomy and less radiation therapy was not different from the previous cohorts, and recommended more effective selection for lymphadenectomy using molecular factors. Z. Eriksson (NY, US) presented the MSKCC data on sentinel node detection using indocyanine green fluorescence in endometrial cancer, showing high detection rates.

One of the most well-attended sessions was the session on the new ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Guidelines for Endometrial Cancer. After the introduction to the well-designed ESMO standard for the multidisciplinary consensus process by Prof Nicoletta Colombo, the four chairs of the working groups on Prevention and screening (F. Amant), Surgery (C. Marth), Adjuvant treatment (R. Nout) and Advanced/metastatic disease (J. Ledermann) presented the literature and conclusions of their working group, and the resulting consensus statements and recommendations. A lively discussion followed. This unique European multidisciplinary consensus process resulted in guidelines which have jointly been published in *Annals of Oncology*, *International Journal of Gynecological Cancer*, and *Radiotherapy and Oncology* shortly after the ESGO meeting.

The Presidential Address was delivered by V. Kesic (Belgrade, Serbia) after a special introduction by L. Denny (IGCS president), focusing on multidisciplinary, patient-centered care, involvement of patients representatives in research and prioritization of trial questions and international collaboration to improve care and access to health care services and gynaecological oncology training in less resourced countries.

During the meeting, key issues from a broad variety of «hot» topics were extensively discussed in the corresponding different sessions including immunotherapy in ovarian and cervical cancer, laparoscopy versus robotic surgery,

ABOUT ESGO

ESGO (European Society of Gynecological Oncology) is Europe's foremost organization dedicated to improve the survival and quality of life of European women with gynecological cancers.

Among ESGO key objectives are:

- Delivering high quality educational activities
- Establishing multidisciplinary standards of care for gynecological cancers
- Creating a platform for collaborative clinical, translational and basic research in gynecological cancers in Europe.

cytoreductive surgery in ovarian cancer (border-if any of cytoreductive surgery, patients selection, preoperative management), BRCA1/BRCA2 genetic testing in unselected ovarian cancer patients, fertility preservation in early cervical and endometrial cancer, ongoing and future European clinical studies.

The meeting has really accomplished its main aim of increasing awareness of recent important developments in management, need of collaboration and multidisciplinary approach, interest for collaborative projects and participation to multicentric studies.

The meeting closed with the announcement of the next ESGO meeting which will be held in Vienna November 4-7, 2017.

Correspondance:

Prof. Dr. Cristiana Sessa
Oncology Institute of Southern Switzerland
CH-6500 Bellinzona
cristiana.sessa@eoc.ch

300+ ESGO 2015 Congress Delegates SET THE PACE – AGAINST CERVICAL CANCER at the 1st ESGO Run in Nice

Every year, **528,000 women** are expected to be diagnosed with cervical cancer and **every hour, 2 women in the EU are losing their lives** as a result of cervical cancer.

As **Cervical Cancer is a preventable** and totally curable disease, when it is diagnosed at early stages, ESGO believes that increasing public awareness on cervical cancer prevention will ultimately make a difference on cancer survival.

Take a step forward to raise awareness, ESGO organized the **1st Run** prior to the start of the 2015 congress, to raise awareness on **early detection of Cervical Cancer** and **HPV vaccination programs** to encourage a healthy life style, which directly affects the gynaecological cancer incidents.

At sunrise, prior to the opening of ESGO2015, **300+ delegates took part in the 1st ESGO Run** along Nice's blue coastline, Promenade des Anglais, to raise awareness against Cervical Cancer and make a difference. Special trophies were awarded at the opening Ceremony to the race winners: **Marpeau Olivier, France** and **Kathrine Woie, Norway**.

Special **THANK YOU** also goes to Intuitive Surgical for financial support that made this beautiful awareness activity possible.





Erscheinungsdatum: 28.09.2015
384 Seiten
Paul Zsolnay Verlag, Wien
ISBN 978-3-552-05736-4

TREIBSAND Was es heisst, ein Mensch zu sein

Henning Mankell

Henning Mankell ist durch seine Kriminalromane, in denen Kommissar Wallander die Hauptfigur war, weltberühmt geworden. Er hat aber auch andere Novellen und Romane geschrieben, wobei sich diese fast immer mit dem Leben von menschlich gesehen besonderen Persönlichkeiten befassen. Mankell lebte als Theaterregisseur und Autor in Schweden und in Maputo (Mozambique): in dieser letzten Stadt leitete er sehr lange das nationale Theater. Er hat aus verschiedenen Gründen praktisch die ganze Welt bereist, was auch im hier besprochenen Buch aufgrund von unzähligen Erinnerungen zum Vorschein kommt.

Bekanntlich ist Mankell vor wenigen Monaten an einem metastasierten, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom gestorben. «Treibsand: Was es heisst, ein Mensch zu sein» behandelt die Geschichte seiner Tumorkrankheit, dies seit dem Januartag, an dem man ihm gesagt hat, dass er keinen Bandscheibenvorfall, wie zuerst klinisch vermutet, sondern eine Metastase eines Lungentumors in einem Halswirbel hatte. Die fast 400 Seiten werden am 9. Mai desselben Jahres abgeschlossen, als der behandelnde Onkologe ihm erzählt, «Wir haben eine Atempause bekommen, die Chemotherapie hat angeschlagen, einige Tumoren sind kleiner geworden, andere sind ganz verschwunden. Das heisst natürlich nicht, dass Sie jetzt gesund sind, aber wir haben eine Atempause. Und eine Atempause kann lange dauern».

Das Buch ist, zumindest für einen Onkologen, genauso spannend wie Mankells Kriminalromane. Er beschreibt sehr nüchtern, wie er sich intellektuell mit der Krebskrankheit auseinandersetzt, wobei er innert kürzester Zeit eine ganze Menge über Tumorbilologie gelernt hat. Er hat eine sehr wissenschaftliche Sicht der Krankheit, der Chemotherapie, der Strahlentherapie, von allem, mit dem man heutzutage versucht, neoplastische Wucherungen zu zerstören oder zu kontrollieren. Einen Hang zu alternativen Therapien hat er scheinbar nie gehabt, zumindest verneint er das ganz klar. Spannender ist es, wie er beschreibt, wie er mit vielen Mitteln versucht, dieser existenziellen Bedrohung Herr zu werden: zumindest diesen Teil des Buches sollte jeder Onkologe und auch jeder Psycho-Onkologe, der einiges über das innere Leben der Krebspatienten dazulernen will, intensiv lesen.

Daneben ist das Buch voll an manchmal sehr rührenden, manchmal sehr interessanten Erinnerungen aus seiner Kindheit, aus seiner Jugend, aus seinem übrigen Leben, und auch weil er – nachdem ihm die Krebsdiagnose eröffnet wurde – viel mehr als früher zu träumen begonnen hat. Das Buch ist auch reich an philosophischen Betrachtungen: über die Geschichte der Menschheit, über den Beginn des Universums und des Lebens, über die Ausbeutung Afrikas und vieler armer Länder, über die politischen Sünden des Westens.

Mankell hat mit etwas mehr als 16 Jahren mit der Schule aufgehört und ist dann nach Paris gegangen, wo er sich fast 1 ½ Jahre lang mit allen möglichen Arbeiten durchgeschlagen hat. Aus dieser Periode erzählt er sehr viele prägnante Episoden.

Eine Schlussfolgerung: «Wenn man einmal das Leben des Lumpenproletariats mitgemacht hat, dann wird man lebenslänglich auf der Seite der Schwachen sein». Und dies ist immer seine Lebensphilosophie gewesen, die auch in seinen Kriminalromanen ganz deutlich zum Vorschein kam. Er wurde sehr häufig als sehr linker Sozialist gefeiert oder verurteilt.

Er versucht sich im Buch auch immer wieder vorzustellen, wie die Zukunft aussehen wird. In Tausend, in Hunderttausend, in Millionen von Jahren. Dabei empört er sich immer wieder darüber, dass unsere jetzige Zivilisation vor allem etwas zurücklassen wird: nukleare Abfälle. Er träumt sogar davon, dass sich die Welt durch eine neue Eiszeit so verändern könnte, dass dann die wenigen Menschen, die überleben würden, vielleicht irgendwo diese Nuklearabfälle finden könnten, ohne zu wissen, wie sie dadurch bedroht sind. Aber kehren wir schlussendlich zur Onkologie zurück. In einem sehr einleuchtenden Paragraph schreibt Mankell «Ich habe eingesehen, welchen menschlichen Triumph die Krebsforschung darstellt. Heute bin ich überzeugt davon, dass der Krebs eines Tages vollständig besiegt sein wird, auch wenn ich dann schon lange tot sein werde». Nochmals: das Buch sollte wirklich von jedem Onkologen gelesen werden.

Franco Cavalli

2016

- 31.03.
St. Gallen **Interdisciplinary treatment modalities of liposarcoma**
www.sakk.ch
- 21.-23.04.
Warth
b. Frauenfeld **20. Internationales Seminar «Palliativbetreuung von Tumorkranken»**
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), Frau Gabi Laesser, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen
deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch (Rubrik deso)
- 15.-16.04.
Vienna, AT **ESNM-ESO Learning Course on 18FDG PET-CT in Lymphoma**
European School of Nuclear Medicine (ESNM), Schmalzhofgasse 26, A-1060 Vienna
a.falkner@eanm.org, www.eso.net
- 19.-20.05.
Madrid, ES **ESO, CNIO and NRCO Conference on Familial Cancer**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
dmengato@eso.net, www.eso.net
- 20.-25.05.
Bratislava, SK **3rd ESO-ESMO Eastern Europe and Balkan Region Masterclass in Medical Oncology**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona
dknupfer@eso.net, www.eso.net
- 10.-14.06.
Belfast, GB **2nd 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
- 11.-16.06.
Berlin, DE **6th ESO-SIOP Europe Masterclass in Paediatric Oncology**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona
azampetti@eso.net, www.eso.net
- 16.06.
Bern **10th Swiss PostASCO**
www.swisspostasco.ch
- 30.06.-01.07.
Zurich **SAKK Semi-Annual Meeting**
www.sakk.ch
- 26.08.
Zurich **Orphan Malignancies Seminar**
www.sakk.ch/en/calendar/
- 01.-02.09.
St. Gallen **19. Internationales Seminar «Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis»**
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), Frau Gabi Laesser, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen
deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch (Rubrik deso)
- 10.-12.11.
Lugano **3rd Breast Cancer in Young Women Conference (BCY3)**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
fmarangoni@eso.net, www.eso.net
- 19.-23.11.
Praga, CZ **4th ESO-ESTRO Masterclass in Radiation Oncology**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
rdemartini@eso.net, www.eso.net
- 24.11.-25.11.
Zurich **SAKK Semi-Annual Meeting**
www.sakk.ch
- 25.-26.11.
Rome, IT **Molecular Diagnostics, Genomics and Epigenetics in Clinical Oncology**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona
lcarvalho@eso.net, www.eso.net

2017

- 09.-11.03.
St. Gallen **Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)** (Registration: opens March 2016)
www.apccc.org, apccc@kssg.ch