

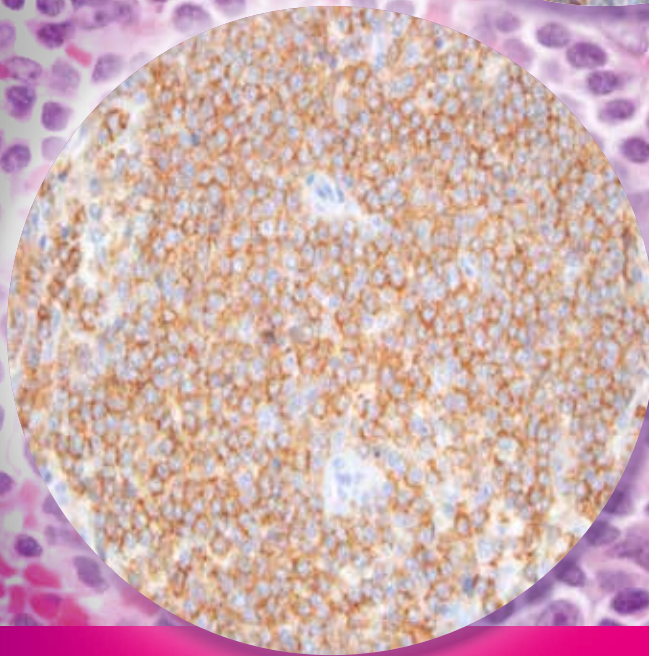
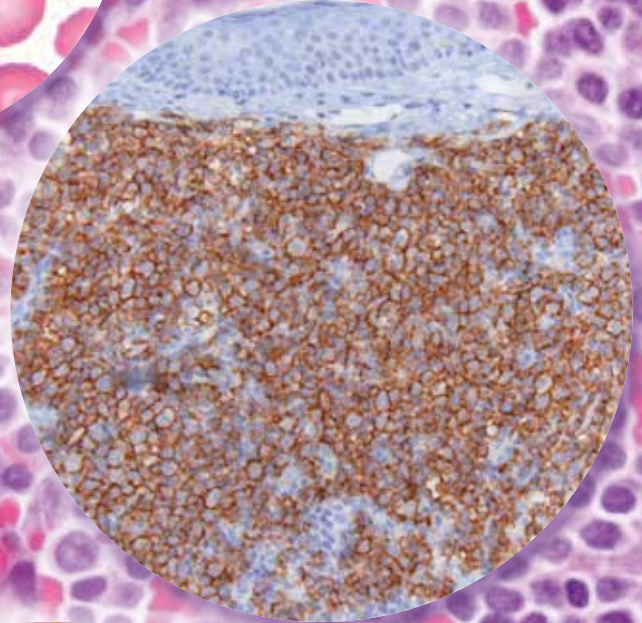
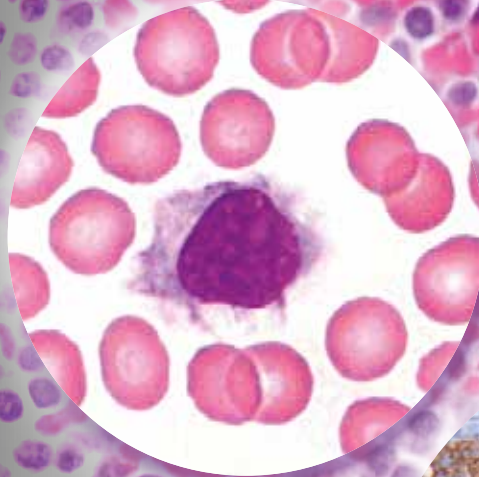
Juni 2014

02

Erscheint vierteljährlich
Jahrgang 34

**SCHWEIZER
KREBSBULLETIN
BULLETIN SUISSE
DU CANCER**

Titelbild:
Der seltene Fall, S. 171



Leukämie / Lymphome

Editorial

- 91-92 Early drug development of targeted therapies for haematological disorders
G. Stüssi, C. Sessa, E. Zucca

Pressespiegel

- 95-100 Cancer in the media

Leserbriefe

- 101 Kommentar zum Artikel in der Sektion SGMO «Choosing wisely®» von Jürg Nadig
M. Fey

Aktuelles

- 103 Colorectal cancer Research Scholar Award 2014

**Schwerpunktthema
Leukämie/Lymphome**

- 105-107 The outcome of Hodgkin's lymphoma patients treated at the Oncology Institute of Southern Switzerland over the last 25 years
A.A. Moccia, E. Zucca
- 108-109 «Überleben ist das Eine, das Leben nach dem Überleben aushalten ist das Andere» - Ein psychoonkologischer Fallbericht
B. Maier
- 110-116 Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients
B. Vannata, G. Stüssi
- 119-121 Therapie bei akuter lymphatischer Leukämie bei Kindern. Ein Zwischenbericht über die grösste Schweizer Leukämie-Studie
N. Bodmer, F. Niggli
- 122-125 Targeting cancer epigenetics: the BET inhibitors
M. Salati, F. Berroni, E. Zucca, A. Statbis

SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung

- 127-130 SAKK News
A. Steiner

SPOG Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe

- 132-134 Congenital aplastic anaemia
R. Angst

NICER National Institute for Cancer Epidemiology and Registration

- 137-142 Trends in Survival from Cancer of the Corpus uteri in Switzerland
V. Heinzelmann-Schwarz, M. Lorez and the NICER Working Group

KFS Krebsforschung Schweiz

- 147 Jahresbericht 2013: Knapp 14 Millionen Franken für die Krebsforschung
K. Bodenmüller

KLS Krebsliga Schweiz

- 148-149 Das Krebstelefon - weit mehr als ein telefonisches Angebot
149-150 La ligne InfoCancer: bien plus qu'une offre téléphonique
C. Sanwald
- 151 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz
Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

Oncocampus

- 153 Krebspatientinnen und -patienten treffen sich persönlich und wir wollen ihre Sorgen und Wünsche kennenlernen
H. Walt

OPS Onkologiepflege Schweiz

- 155-158 16. Schweizer Onkologiepflege Kongress 2014
E. Rieder

SGMO Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie

- 161-162 Pilotprojekt «Sektorenübergreifender Behandlungspfad Kolonkarzinom»
162-163 Projet-pilote «Trajectoire intersectorielle des patients atteints du cancer du côlon»
C. Bosshard, V. Meyer, J. Nadig, J. Pfisterer

Cooperative Groups

- 165-166 IELSG: Updates from the 17th Annual Meeting of the International Extranodal Lymphoma Study Group
F. Hitz
- 167-169 International Breast cancer Study Group IBCSG
R. Maibach

Der seltene Fall

- 171-174 Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: report of a case requiring sequential treatment with splenectomy and short-course rituximab
K. Aprile von Hobenstaufen, E. Zucca, C. Mainetti, G. Stüssi, J. Barizzi, L. Mazzucchelli, F. Cavalli

176 Agenda**Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 3-2014: Gynäkologische Tumoren**

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

Early drug development of targeted therapies for hematological disorders – Will SAKK play the game?

More than 100 years ago, Paul Ehrlich envisioned treatments that spare normal tissues and originated the concept that antibodies could be used for therapeutic purposes¹. From this initial dream, it took almost 75 years until Köhler and Milstein introduced their ingenious hybridoma technique to produce monoclonal epitope-specific antibodies, for which they were awarded in 1984 with the Nobel Prize. It took another 22 years until the approval of rituximab as the first monoclonal antibody for therapeutic use¹. Hence, the first targeted therapy in the lymphoma world. We are all aware rituximab has revolutionized treatment of B-cell lymphomas and was one of the greatest financial success stories of pharmaceutical companies. Similarly, imatinib has been the first targeted therapy for leukemia patients and has fundamentally changed the treatment of this disease. More recently, several promising targeted therapies for patients with chronic lymphatic leukemia are in the pipeline of the pharmaceutical companies².

These examples of successful targeted therapies in hematological malignancies have stimulated an increasing research activity carried out by both Pharma and Academy with investigator-initiated clinical trials playing an essential role. Here, contributions of the Swiss scientists have been outstanding. In the context of basic and translational research one can remember the discovery, at the University of Basel, of the gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders³. Another example, this one on the very clinical side, are the SAKK trials of single agent rituximab in follicular lymphomas that have been pioneering in the development of the concept of chemotherapy-free treatment strategies⁴.

The pace of this development has been set-up by the highly efficient molecular techniques that emerged during the last decades making feasible the whole genome analysis in a large numbers of patients. These new technologies have generated a plethora of new molecular pathways and new potential candidates for targeted therapies. Moreover, the time from the detection of new targets to the design of targeted drugs is getting shorter because of the increasing interest of pharmaceutical companies and their capacity to develop thousands of potential new drugs within a relatively short time. For instance, two years after the first publications of Jak2, the first clinical trial using a Jak inhibitor was opened and seven years after, the first Jak inhibitor has become commercially available. Another compound, which was rapidly brought into clinical development, is ibrutinib, an orally active irreversible inhibitor of the Bruton tyrosine kinase, a cytoplasmic protein, expressed in B-cells and myeloid cells, with an essential function in the regulation of B-cell proliferation and survival. Ibrutinib has been recently approved by FDA for treatment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia^{5,6}.

Jak2 inhibitors and ibrutinib are just frontrunners of several novel classes of anticancer agents undergoing a rapid development in the leukemia and lymphoma field. These examples illustrate very clearly that targeted therapies are becoming realistic for both leukemia and lymphoma and may also change the therapeutic approaches to patients with other malignant disorders in the next decades. Indeed, most if not all the ground-breaking changes in oncological treatments have been first developed in leukemia or lymphomas.

The landscape of clinical research has become more difficult. Regulatory issues, which are obviously needed for patient safety and data protection, are making the development of clinical trials more challenging and expensive.

This is particularly true for international investigator-initiated clinical trials. In this scenario, early drug development could be a great opportunity for SAKK to take a leading role in hematological malignancies. SAKK has already devoted many resources to the implementation of the structure for coordinating early clinical studies in solid tumors. SAKK could provide a network of institutions with expertise and qualified phase I units and can support their activities by providing a high quality infrastructure to devise, implement and coordinate such trials. The achievements of the SAKK New Anticancer Drug Group show that early drug development can be done also in a small country and among few centers if a solid structure and a good relationship among the investigators are granted.

In comparison with other countries, Switzerland offers several additional advantages for drug development. First, it provides a well-structured health system with clinical trial units of high quality and well integrated into the hospital structures. Second, Switzerland has a high quality of preclinical research and thus can provide the experimental background necessary for early clinical drug development. Third, the vicinity to pharmaceutical companies and thereby the potential access to the developmental drug pipelines should stimulate the collaboration between academic research centers and the pharmaceutical companies. The continuous exchange of preclinical and clinical data might indicate, on one side, which are the preclinical areas to be further investigated and, on the other, which are the subsequent steps to be taken in the clinical program thus realizing true translational studies. As an example, the preclinical studies of OTX015 (a bromodomain inhibitor) in lymphomas have been made in Switzerland⁷ and a phase I study with this drug in leukemia, lymphoma and myeloma is currently ongoing in Switzerland, France and Italy⁸. In conclusion, early drug development in leukemia and lymphoma might be a rewarding research niche for Switzerland and the SAKK and should be pursued in the next years.

Georg Stüssi, Cristiana Sessa and Emanuele Zucca
Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona

References

1. Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2008;359(6):613–626.
2. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood*. 2013;122(23):3723–3734.
3. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779–1790.
4. Ghielmini M, Schmitz S-FH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004;103(12):4416–4423.
5. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507–516.
6. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32–42.
7. Gaudio E. The BET-bromodomain inhibitor OTX015 shows synergism with several anticancer agents in preclinical models of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *AACR*. 2014; abstract 5528.
8. Herait P. BET-bromodomain inhibitor OTX015 shows clinically meaningful activity at nontoxi doses: interim results of an ongoing phase I trial in hematologic malignancies. *AACR*. 2014; abstract CT231.

REDAKTION

Prof. Dr. Franco Cavalli, Koordination: Karin Lerch
 Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, 6501 Bellinzona
 Tel. 091 811 82 30, Fax 091 811 80 56, Email: karin.lerch@sakk.ch

SAKK

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer
 Verantwortlich: Annik Steiner, SAKK, Effingerstrasse 40, 3008 Bern
 Tel. 031 389 93 09, Fax 031 389 92 00, Email: annik.steiner@sakk.ch

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: Cordula Sanwald, KLS, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern
 Tel. 031 389 91 19, Fax 031 389 91 62, Email: cordula.sanwald@krebssliga.ch

KFS

Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer
 Verantwortlich: Kurt Bodenmüller, KFS, Effingerstrasse 40, Postfach 7021, 3001 Bern
 Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, Email: kurt.bodenmueller@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: 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: Prof. Dr. Achim Weber, SG Path, FMH Consulting Oberkirch, Burghöhe 1, Postfach 246, 6208 Oberkirch
 Telefon 044 255 27 81, Fax 044 255 44 16, Email: achim.weber@usz.ch

Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:

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

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

The mounting case for annual prostate cancer testing

Willy Green, a 71-year-old retired businessman in Hanover, Michigan, recently switched general practitioners. As part of the standard exams for new patients, Mr Green had a test for prostate-specific antigen or PSA. His result was 85, many times the normal reading for a man his age, which is 4 or less. His doctor sent him to a urologist, who found aggressive prostate cancer.

A 52-year-old executive in the London art world, who asked not to be named, was told by his GP in London that his PSA had «skyrocketed» in two years. A short time later, he had successful surgery for prostate cancer.

In both cases, it is highly likely that a PSA test was instrumental in saving the lives of the two men. Yet medical authorities on both sides of the Atlantic now routinely recommend men avoid getting a PSA test. According to the UK's National Health Service, «there is currently no screening programme for prostate cancer in the UK because it has not been proven that the benefits outweigh the risks».

In May 2012 the US Preventive Services Task Force, an advisory medical panel, also came out against PSA-based screening because it saw «a very small potential benefit and significant potential harms».

So it was a bit of a surprise when I put the question to Dr Abraham Morgentaler, an associate clinical professor of urology at Harvard Medical School, and he made exactly the opposite case. «The inescapable fact is that the PSA has been one of the greatest success stories in the history of cancer,» Dr Morgentaler says.

He points to statistics from the US Center for Disease Control, which show that in 1992, when the PSA test first came into wide use, the death rate from prostate cancer was 40 per 100,000 men. By 2009 it was down to 21. Dr Morgentaler says: «There is no other explanation possible for the really remarkable decline in prostate cancer mortality other than the introduction of PSA testing.»

Even more dramatic evidence of the PSA test's ability to reduce cancer deaths come from Europe, where a study in Sweden showed that prostate cancer mortality fell by almost half over 14 years. A similar study of 35,000 men in Rotterdam found that death from prostate cancer could be reduced by 51 per cent if regular PSA tests were taken.

So what is the rationale for opposing the tests? One argument is that they can result in false positives. A high PSA reading can also lead to unnecessary biopsies, which involve inserting 12 needles into the prostate and can cause infections, or overdiagnosis of tumours, which sometimes leads to surgery for men who do not need it because prostate cancer can be very slow-growing.

Such operations can cause incontinence or even impotence. So it is really not a PSA problem but how your doctor acts on that information.

The good news is that advances in medical technology may have alleviated some of these concerns, according to Dr Robert Bard, a New York radiologist who has written textbooks on the prostate.

He says a combination of three-dimensional Doppler ultrasound - widespread in Europe and now available in the US - and magnetic resonance imaging can now replace painful biopsies. He says it shows prostate cancer in such detail that it is possible to determine readily whether the cancer is aggressive and needs to be treated or only warrants watching.

The tests take only minutes, are completely painless and 95 per cent accurate, Dr Bard says. Faced with 12 needles inserted into the prostate or a \$1,500 one-time bill for the 3D ultrasound, I know which option I would choose.

Financial Times, January 14, 2014

U.S. expands the list of health problems linked to smoking

In a broad review of scientific literature, the nation's top doctor has concluded that cigarette smoking - long known to cause lung cancer and heart disease - also causes diabetes, colorectal and liver cancers, erectile dysfunction and ectopic pregnancy.

In a report to the nation to be released on Friday, the acting surgeon general, Dr. Boris D. Lushniak, significantly expanded the list of illnesses that cigarette smoking has been scientifically proved to cause.

The other health problems the report names are vision loss, tuberculosis, rheumatoid arthritis, impaired immune function and cleft palates in children of women who smoke.

Smoking has been known to be associated with these illnesses, but the report was the first time the federal government concluded that smoking causes them.

The finding does not mean that smoking causes all cases of the health problems and diseases listed in the report, but that some of the cases would not have happened without smoking. The surgeon general has added to the list of smoking-related diseases before. Bladder cancer was added in 1990 and cervical cancer in 2004.

The report is not legally binding, but is broadly held as a standard for scientific evidence among researchers and policy makers.

Experts not involved in writing the report said the findings were a comprehensive summary of the most current scientific evidence, and while they might not be surprising to researchers, they were intended to inform the public as well as doctors and other medical professionals about the newest proven risks of smoking.

«I thought the science was very well done and up to date,» said Dr. Robert Wallace, a professor of epidemiology and internal medicine at the University of Iowa, who helped review the report.

The report comes 50 years after the pivotal 1964 surgeon general's report in which the government concluded for the first time that smoking caused lung cancer. That report was credited with starting to change public attitudes toward smoking, which has declined sharply. In 1965, about 43 percent of adults were smokers; in 2012, about 18 percent were.

But that decline has slowed in recent years, and the new report calls for stronger action in combating smoking. Smoking is the largest cause of premature death in the country, killing more than 400,000 people a year. The report notes that far more Americans have died prematurely from cigarette smoking than in all the wars ever fought by the United States.

The report concluded that the evidence was insufficient to say that smoking caused prostate cancer. The evidence was suggestive, but not definite, that smoking causes breast cancer.

The document also celebrates the public health success of smoking's decline since Dr. Luther Terry, the surgeon general in 1964, released his landmark finding. Smoking was deeply embedded in American culture at the time. Half of adult men were smokers, and a third of women. Even doctors smoked.

That report was so controversial that it was released on a Saturday when Congress was on

recess to minimize the political repercussions, said Dr. Richard D. Hurt, a professor of medicine at the Mayo Clinic.

While smoking causes most cases of lung cancer, it causes only a small fraction of liver and colorectal cancers. A current smoker is 25 times as likely to develop lung cancer as someone who has never smoked, but only about 1.5 times as likely to develop liver cancer.

«It's a fairly modest association, but because so many people smoke, it's still an important cause of these cancers,» said Neal Freedman, an epidemiologist at the National Cancer Institute.

He pointed out that the surgeon general last looked at the effect of smoking on liver cancer in 2004, and found the evidence only suggestive. Since then, 90 new studies have been published allowing the surgeon general to conclude smoking is a cause.

The report also finds that the risks of lung cancer are far higher today than in past decades, even though smokers today consume fewer cigarettes. In 1959, women who smoked were 2.7 times as likely as women who never smoked to develop lung cancer, and by 2010, the additional risk had jumped nearly tenfold. For men, the risk doubled over the same period. The report said changes in cigarettes' design, namely to the filter, contributed to the increased deadliness.

**International New York Times,
January 18-19, 2014**

L'e-cigarette semble moins nocive que le tabac, mais des inconnues subsistent

Le principal risque est celui de la dépendance, en raison de la nicotine qu'elle contient

L'e-cigarette, bien fabriquée et bien consommée, est en elle-même un produit qui présente des dangers infiniment moindres que la cigarette, mais [...] pas totalement absents», estime le rapport de l'Office français de prévention du tabagisme (OFT) sur la cigarette électronique, daté de mai 2013. Selon ces experts, le principal risque est celui d'une dépendance, principalement du fait du contenu en nicotine, mais aussi potentiellement en raison de la forme du produit et de la gestuelle rappelant la cigarette. Mais ce risque addictif est-il comparable à celui induit par les cigarettes classiques?

«Avec l'e-cigarette, l'absorption de la nicotine présente beaucoup d'inconnues», écrit le pneumologue Bertrand Dautzenberg, président de l'OFT, dans son dernier livre, *L'E-cigarette pour en finir avec le tabac* (Ixelles, 192 p., 9,90 euros). Une chose est certaine, en revanche: les e-cigarettes les plus récentes, de meilleure qualité, font bien davantage augmenter le taux de nicotine dans le sang que celles fabriquées avant 2010.

Le taux de nicotine apporté est variable, mais «il est susceptible d'apporter au fumeur dépendant la nicotine qui lui est nécessaire» selon le rapport de l'OFT. Un atout d'autant plus appréciable chez ceux qui recherchent un sevrage tabagique que le risque de dépendance paraît acceptable: la nicotine des cigarettes électroniques a «un pouvoir addictif a priori plus faible que la cigarette de tabac, car sa cinétique est plus lente», précise le professeur Dautzenberg. Surtout les e-cigarettes ne recèlent pas – ou alors d'infimes traces sans effet mesurable – de substances cancérigènes. L'engouement pour le vapotage ne devrait donc pas entraîner la dramatique épidémie de cancers observée avec le tabagisme. En France, le tabagisme est responsable de 30% de la mortalité par tumeurs malignes. Plus de 60 composés cancérigènes ont été identifiés dans les cigarettes, qui peuvent être à l'origine de 17 localisations cancéreuses (au niveau du poumon, de la gorge, de la vessie, du rein, du sein...). La vapeur des cigarettes électroniques ne contient pas non plus de particules fines solides, responsables de pathologies respiratoires et cardiaques chez les fumeurs.

Quid des effets sur le cerveau? Il n'y a pas d'impact sur l'oxygénation de cet organe, en l'absence de combustion et donc de monoxyde de carbone, écrit Bertrand Dautzenberg. Le risque d'accident vasculaire cérébral n'a pas été étudié, mais en théorie il devrait être plus faible que celui dû au tabac, voire nul, selon le pneumologue.

Les données manquent aussi sur les risques potentiels des e-cigarettes chez les femmes enceintes. A priori, l'absence de monoxyde de carbone, de microparticules et de cancérigènes, tous délétères pour le fœtus, est plutôt rassurante. «Mais la vapeur apporte des substances potentiellement irritantes dont on ne sait pas si elles sont, chez la femme enceinte, plus ou moins toxiques que celles, différentes, de la fumée de cigarette», indique M. Dautzenberg. Le pneumologue juge nécessaires des études sur le sujet. En attendant leurs résultats, il plaide pour un principe de précaution, qu'appliquent déjà certains fabricants de cigarettes électroniques en affichant sur leurs produits un logo déconseillant leur utilisation lors de la grossesse.

Le Monde, 1er mars 2014

Bataille de lobbys autour d'une directive européenne

La directive européenne sur les produits du tabac, approuvée le 26 février par le Parlement européen, est censée lutter contre le tabagisme. A ce jour, elle a surtout suscité une bataille d'influence d'une rare intensité à Bruxelles, au point de coûter son poste au commissaire chargé du dossier, le Maltais John Dalli, forcé de démissionner en octobre 2012 pour soupçons de corruption après des contacts troublants avec un fabricant suédois de tabac. Le texte, que les Etats doivent adopter définitivement le 14 mars, renforce l'encadrement des produits du tabac, au grand dam des industriels du secteur.

«Initiative citoyenne»

Les messages sanitaires et les photos apposées sur les paquets de cigarettes ou de tabac devront couvrir 65% de chaque face. Les emballages de moins de 20 cigarettes et les arômes utilisés pour attirer les jeunes fumeurs sont interdits. Sur pression des industriels, le menthol pourra cependant continuer à être utilisé jusqu'en 2020. Et les cigarettes fines ne seront pas interdites.

Pour la première fois, la directive tente d'encadrer les cigarettes électroniques, contre l'avis d'un secteur un plein 20mg/ml, les Etats membres conservent la liberté d'encadrer les e-cigarettes comme un produit pharmaceutique, s'ils considèrent qu'il s'agit d'un outil de sevrage.

Une position défendue par la France. Les e-cigarettes seront interdites de vente aux mineurs et feront l'objet de restrictions publicitaires. Par ailleurs, les emballages et les flacons de recharge afficheront des avertissements tels que: «La nicotine contenue dans ce produit crée une forte dépendance.»

Longuement discuté au Parlement comme entre les Etats, le dispositif ne satisfait pas les professionnels de l'e-cigarette. «Si le texte est appliqué, il pourrait avoir pour conséquences une recrudescence aiguë du tabagisme et une perte massive d'emplois dans le secteur», estime en France le Syndicat national de la cigarette électronique. Ce dernier soutient une «initiative citoyenne» qui entend obliger la Commission à revoir le texte. Pour atteindre son but, la pétition, baptisée «Vapoter librement», devra recevoir un million de signatures.

Le Monde, 1er mars 2014

Carcinogens are found in e-cigarettes

2 new studies find risks to health as regulators try to keep up with trend

Electronic cigarettes appear to be safer than ordinary cigarettes for one simple – and simply obvious – reason: people don't light up and smoke them.

With the e-cigarettes, there is no burning of tobacco to produce myriad new chemicals, including some 60 carcinogens.

But new research suggests that, even without a match, some popular e-cigarettes get so hot that they, too, can produce a handful of the carcinogens found in cigarettes and at similar levels.

A study to be published this month in the journal *Nicotine and Tobacco Research* found that the high-power e-cigarettes known as tank systems produce formaldehyde, a known carcinogen, along with the nicotine-laced vapor that their users inhale. The toxin is formed when liquid nicotine and other e-cigarette ingredients are subjected to high temperatures, according to the study. A second study that is being prepared for submission to the same journal points to similar findings.

The long-term effects of inhaling nicotine vapor are unclear, but there is no evidence to date that it causes cancer or heart disease as cigarette smoking does. Indeed, many researchers agree that e-cigarettes will turn out to be much safer than conventional cigarettes, an idea that e-cigarette companies have made much of in their advertising.

The website for Janty, a company that manufactures popular tank systems, says the benefits of e-cigarettes include having «no toxins associated with tobacco smoking.»

Nonetheless, the new research suggests how potential health risks are emerging as the multibillion-dollar e-cigarette business rapidly evolves, and how regulators are already struggling to keep pace. While the Food and Drug Administration last month proposed sweeping new rules that for the first time would extend its authority to e-cigarettes, the F.D.A. has focused largely on what goes into these products – currently, an unregulated brew of chemicals and flavorings – rather than on what comes out of them, as wispy plumes of flavored vapor.

The proposed rules give the F.D.A. the power to regulate ingredients, not emissions, although the agency said it could consider such regulations in the future. Even so, some experts con-

tend that the current approach is akin to examining the health risks associated with tobacco leaves rather than with cigarette smoke.

«Looking at ingredients is one thing, and very important,» said Maciej L. Goniewicz, who led the first study, which is scheduled to be published on May 15. «But to have a comprehensive picture, you have to look at the vapor.»

Both studies focused on tank systems, fast-growing members of the e-cigarette family. Unlike disposable e-cigarettes, which tend to mimic the look and feel of conventional smokes, tank systems tend to be larger devices heated with batteries that can vary in voltage, often resembling fountain pens or small flashlights. Users fill them with liquid nicotine, or e-liquid, and the devices are powerful enough to vaporize that fluid quickly, producing thick plumes and a big nicotine kick.

Dr. Goniewicz, an assistant professor of oncology at the Roswell Park Cancer Institute in Buffalo, said people using the systems «want more nicotine, but the problem is they're also getting more toxicants.»

Complicating the issue is that the tank systems are made by a variety of manufacturers, many overseas, and then sometimes tinkered with and modified by retail shops or users. Still, e-cigarette makers should be measuring emissions, said Josh Rabinowitz, chief scientist at NJoy, a maker of more traditional e-cigarettes, not tank systems. ...

International New York Times, May 5, 2014

A Lyon, la longue marche contre le cancer

Le centre Léon-Bérard propose un programme original mêlant sport et nutrition qui bénéficie notamment à des femmes atteintes d'un cancer du sein

Avec une cadence soutenue, les bâtons de marche nordique se lèvent et s'abattent sur le sol. «Ils veulent se faire remarquer. D'habitude, ils ne vont pas aussi vite», plaisante Janine, 68 ans, retardataire de ce groupe d'une dizaine de marcheurs. Depuis 2010, le Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard (CLB) de Lyon propose à certains de ses patients – ceux qui ne sont pas atteints d'un cancer métastatique – un programme original, mêlant sport et nutrition.

«Cela fait plusieurs années que le CLB développe une approche globale de la prise en

charge des patients. Et dans ce cadre, l'activité physique et le suivi diététique ont des effets positifs sur la qualité de vie, la diminution de la fatigue, notamment pour les cancers du sein et du côlon», raconte Béatrice Fervers, coordinatrice du projet au sein de l'unité Cancer et environnement.

Deux fois par semaine, les volontaires alternent ainsi la marche nordique avec la gymnastique douce. Grâce à ses 178 hectares, le parc de Parilly, en lisière de Lyon et de Vénissieux, est le théâtre idéal pour accueillir ces sportifs motivés. «Le programme étale sur trois mois les 26 séances de marche. Nous nous sommes rendu compte que la plupart des patients étaient en dessous des recommandations du Programme national nutrition santé», explique le docteur Julien Carretier, partie prenante de l'expérience.

Bonnet vissé sur la tête, combinaison adaptée, Serge commence «à sentir» ses mollets à mi-chemin d'un parcours d'environ quatre kilomètres et d'un effort qui doit durer une heure. Ce jeune septuagénaire est le doyen d'un groupe composé, à son exception, exclusivement de femmes. «Le tiers des malades reçus par le centre sont atteints d'un cancer du sein. Et la littérature médicale a montré de vrais bénéfices de l'activité physique pour cette catégorie de patientes. Elles sont en outre très en demande de soins de support», raconte Julien Carretier. Du coup, sur les 80 personnes prises en charge annuellement par ce programme, on retrouve près de 80% de femmes qui souffrent de cette pathologie.

“J'apprécie le partage avec les autres femmes. On se raconte nos expériences, quels que soient l'âge, la condition sociale”

Caroline, 67 ans

Alors que le cancer est souvent associé à la perte de poids, une étude menée, entre 2004 et 2006 au CLB, sur 265 patientes atteintes d'un cancer du sein, a montré au contraire une augmentation du poids dans les six à douze mois suivant le traitement. «C'est actuellement un de nos axes de recherches. Est-ce dû à la chimio, à la baisse de l'activité physique causée par la maladie ou à la coïncidence souvent de l'âge de la maladie avec la ménopause?», s'interroge Béatrice Fervers. Toujours est-il que la reprise ou la découverte d'une activité physique permet aux patients d'éviter de grossir.

«On ne marche pas sur la piste. On fait attention au terrain glissant.» Attentif et jovial, Renaud Meyrand assure l'encadrement sportif. Titulaire d'un diplôme d'activités physiques adaptées,

également moniteur de marche nordique, cet homme de 27 ans se félicite de l'évolution des élèves: «C'est un moyen sécurisant de mettre en mouvement des personnes qui, pour des raisons médicales, ne l'étaient plus. Au début, elles sont fatiguées au bout de trente minutes. Très vite, l'heure s'effectue sans souci.»

Solidaires, les participants affichent un bon état d'esprit et une motivation à toute épreuve. «Je ne suis pas très douée mais qu'importe. L'essentiel est de bouger les épaules et le haut du corps en marchant, témoigne Caroline, 67 ans. J'apprécie le partage avec les autres femmes. On se raconte spontanément nos expériences, quels que soient l'âge, la condition sociale. On vit une grande camaraderie.» Enthousiaste, cette ancienne chercheuse multiplie depuis les occasions pour se dépenser: «J'ai acheté un stepper et j'essaie le tai-chi.» Janine, 68 ans, qui reconnaît «avoir boosté activité physique», souligne le côté «ludique» et la possibilité de revenir participer au groupe après la fin du programme.

Puisque l'activité physique n'est pas encore reconnue dans le cadre de l'hôpital, qu'elle n'est pas remboursée par la Sécurité sociale, le programme connaît des difficultés pour se financer. «La Ligue contre le cancer est notre principal soutien, explique Julien Carretier. Si l'on veut prendre en charge plus de patients, embaucher des professeurs, on doit trouver des financements extérieurs.» Motif d'espoir, le troisième plan Cancer, dévoilé par le gouvernement le 4 février, prend en compte pour la première fois le bénéfice de l'activité physique dans le traitement contre la maladie. «Nous espérons pérenniser notre programme mais sommes, malgré ce signe encourageant, encore dans l'expectative», souligne Béatrice Fervers.

Le Monde, 1^{er} mars 2014

Brustkrebs: Immer mehr Junge betroffen

Mütter und ihre Töchter - Bessere Aufklärung nötig

Von Theres Lüthi

In Europa nimmt die Zahl der Brustkrebsfälle bei Frauen unter 40 Jahren zu. Dies hat Folgen, denn die Prognose ist bei ihnen schlechter.

Die Zahl der Brustkrebserkrankungen bei Frauen unter 40 steigt. Dies belegte kürzlich eine Studie, die Daten aus 7 west- und südeuropäischen Ländern analysierte. Demnach nahmen die Fallzahlen zwischen 1990 und 2008

um durchschnittlich 1 Prozent pro Jahr zu. Die geringste Zunahme wurde in Bulgarien, die höchsten in Italien, Frankreich und Portugal verzeichnet, wo der Anstieg bis zu 2,2 Prozent pro Jahr betrug («Cancer Epidemiology», Bd. 37, S. 544). Eine weitere Aufschlüsselung der Fälle ergab zudem, dass der Anstieg in den jüngsten Altersgruppen, bei den 15- bis 34-Jährigen, am höchsten war.

Für die Studie wurden auch Zahlen aus der Schweiz berücksichtigt. In den Kantonen Genf und Wallis beobachtete man einen relativen Anstieg von etwa 1 Prozent pro Jahr. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine separate Analyse von Daten aus 11 Krebsregistern, die 15 Kantone aus allen Landesteilen abdecken. «Zwischen 1996 und 2009 gab es einen leichten Anstieg der Neuerkrankungen von Brustkrebs bei Frauen unter 40», sagt Rolf Heusser, Direktor des Nationalen Instituts für Krebs epidemiologie und -registrierung (Nicer) an der Universität Zürich. «In dieser Zeitspanne ist die Erkrankungsrate bei den 20- bis 40-jährigen Frauen um 1 bis 2 Prozent pro Jahr gestiegen.»

Brustkrebs ist das häufigste Krebsleiden bei Frauen. Die meisten erkranken erst nach der Menopause – nur 5 Prozent aller Fälle weltweit betreffen Frauen unter 40. Erbanlagen wie das Brustkrebsgen BRCA spielen nur in 10 Prozent dieser Fälle eine Rolle. Warum neuerdings mehr junge Frauen an Brustkrebs erkranken, ist derzeit unklar. Zumindest ein Teil des Anstiegs könnte auf eine vermehrte Früherkennung zurückzuführen sein. Es gibt zwar kein Mammografie-Screening bei jungen Frauen. «Wenn aber eine 60-jährige Frau Brustkrebs hat, dann gehen häufig auch die Töchter anschliessend zur Mammografie», sagt Thomas Ruhstaller, Stellvertretender Chefarzt am Brustzentrum St. Gallen. «So kann es vorkommen, dass man schon bei einer Frau mit 38 Jahren einen Tumor entdeckt, der sonst vielleicht erst mit 45 Symptome verursacht hätte.»

Aber auch Änderungen der Risikofaktoren könnten eine Rolle spielen. Doch welche dies sein könnten, ist unbekannt. Sicher ist nur, dass es andere sind als bei den älteren Patientinnen. Gilt Übergewicht als klarer Risikofaktor für Frauen im reiferen Alter, sind es eher schlanke Frauen, die im jungen Alter an Brustkrebs erkranken. Eine frühe Menarche erhöht zudem das Risiko für Brustkrebs nach der Menopause, aber nicht jenes für junge Frauen. Bei älteren Frauen gilt ausserdem: Je mehr Kinder sie geboren haben, um so niedriger ist ihr Brustkrebsrisiko. Bei jungen Frauen verhält es sich anders: Hier hat die Anzahl Kinder keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Mehr noch: Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, ist unmittelbar nach einer Schwangerschaft sogar erhöht.

Junge Frauen sehen sich nach einer Brustkrebs-Diagnose mit anderen Fragen konfrontiert als ältere. «Es sind sehr viele Ungewissheiten, die auf eine Frau einwirken», sagt Ruhstaller. Häufig geht es um Fragen der Fortpflanzung, um Auswirkungen von Operationen auf die Sexualität, und manchmal auch um Chemotherapien während der Schwangerschaft.

Brustkrebs bei jungen Frauen verdient aber auch aus einem anderen Grund grössere Aufmerksamkeit. Denn jüngere Patientinnen haben eine schlechtere Prognose als ältere. Das liegt unter anderem an der Verteilung der Brustkrebstypen. «Brustkrebs ist nicht gleich Brustkrebs», sagt Ruhstaller. «Bei jungen Frauen kommt der aggressive, sogenannte triple-negative Brustkrebs etwas häufiger vor als bei älteren Frauen.» Kommt hinzu, dass jüngere Frauen oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium den Arzt aufsuchen. «Wenn eine junge Frau einen Knoten spürt, denkt sie oft nicht gleich an Krebs», sagt Ruhstaller. «Aber auch eine 32-Jährige kann Brustkrebs haben.» Frauen besser darüber aufzuklären, sei deshalb dringend nötig.

Nach Meinung mancher Experten lässt sich die schlechtere Prognose aber nicht ausschliesslich durch die Häufung aggressiver Tumoren erklären. «Junge Frauen haben, unabhängig vom Brustkrebstyp, häufiger einen Rückfall oder entwickeln in der anderen Brust einen Tumor», sagt Daniel Fink, Chefarzt Gynäkologie am Universitätsspital Zürich. «Der Verlauf ist bei jüngeren Patientinnen selbst bei gleicher Biologie des Tumors ungünstiger.»

Diese Erkenntnis könnte sich in Zukunft womöglich auf die Therapie auswirken. In einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel werfen die Autoren die Frage auf, ob alle sehr jungen Frauen mit invasivem Brustkrebs eine Chemotherapie erhalten sollten – unabhängig von Tumorgrosse, Stadium oder Lymphknoten-Befall («Nature Reviews», Bd. 9, S. 460). «Solche Unklarheiten machen deutlich, wie wichtig es ist, die Forschung über Brustkrebs bei jungen Frauen zu intensivieren», sagt Rolf Heusser.

NZZ am Sonntag, 23. März 2014

Breast cancer drug appears promising

Dieser Artikel zeigt ganz klar die heutige, unselige Entwicklung der onkologischen Therapie. Präliminäre Daten werden so

verkauft, als ob der Vorteil definitiv ist, obwohl noch kein Unterschied in der Überlebenszeit festzustellen ist. Das genügt aber meistens, um eine Zunahme der Aktienwerte an der Börse zu erreichen. Vor allem bei Brustkrebs gibt es unzählige Beispiele in der letzten 40 Jahren, die zeigen, dass kurzfristige Gewinne bei präliminären Auswertungen schlussendlich dann verschwinden, sobald die Daten etwas reifer werden. Aber das interessiert hier nicht: wichtig ist nur der kurzfristige Börsengewinn...

Die Redaktion

Researchers say that a new type of drug can help prevent advanced breast cancer from worsening, potentially providing an important new treatment option for women and a blockbuster product for Pfizer.

In a clinical trial, the drug cut in half the risk that cancer would worsen, or progress, researchers said here on Sunday. The median time before the disease progressed or the women died was 20.2 months for those who received the drug, compared with 10.2 months for the control group.

«The magnitude of benefit we are seeing is not something commonly seen in cancer medicine studies,» Dr. Richard S. Finn, a principal investigator in the study, said in an interview. Dr. Finn, an oncologist at the University of California, Los Angeles, called the results «quite groundbreaking.»

The drug, known as palbociclib, also appeared to prolong survival but not by a statistically significant amount. Those who received the drug lived a median of 37.5 months compared with 33.3 months for those in the control group.

The results from the Phase 2, or midstage, study were presented here at the annual meeting of the American Association for Cancer Research. They are being closely watched on Wall Street, because palbociclib is considered a jewel in Pfizer's product pipeline, with analysts predicting annual sales of billions of dollars. Amgen is entitled to an 8 percent royalty on sales of the drug.

As strong as the results were, it is possible they will be a bit of a letdown to some investors.

That is partly because they were not quite as good as interim results presented about halfway through the trial. At that point, the difference in median progression-free survival was 26.1 months for palbociclib versus 7.5 months for the control group.

The lack of a statistically significant survival benefit could also give investors pause.

Dr. Finn said, however, that a statistically significant survival benefit should not have been expected at this point because only 61 of the 165 patients in the trial had died. Also, patients can use other drugs after leaving the trial, which can dilute any effect of palbociclib.

Palbociclib slows the runaway proliferation of cancer cells by inhibiting the activity of two related enzymes involved in cell division – cyclin-dependent kinases 4 and 6.

While Pfizer is in the lead to bring this new class of drugs to market, Novartis has begun late-stage testing of its own CDK 4/6 inhibitor. Eli Lilly is at an earlier stage, with some results for its drug presented here. While breast cancer is the initial focus, the drugs are being tested for other cancers. ...

International New York Times, April 7, 2014

Small slice of doctors account for big chunk of medicare costs

A tiny sliver of doctors and other medical providers accounted for an outsize portion of Medicare's 2012 costs, according to an analysis

of federal data that lays out details of physicians' billings.

The top 1% of 825,000 individual medical providers accounted for 14% of the \$77 billion in billing recorded in the data.

The long-awaited data reveal for the first time how individual medical providers treat America's seniors – and, in some cases, may enrich themselves in the process. Still, there are gaps in the records released by the U.S. about physicians' practice patterns, and doctors' groups said the release of such data leaves innocent physicians open to unfair criticism.

Medicare paid 344 physicians and other health providers more than \$3 million each in 2012. Collectively, the 1,000 highest-paid Medicare doctors received \$3.05 billion in payments.

One-third of those top-earning providers are ophthalmologists, and one in 10 are radiation oncologists. Both specialties were singled out in a late 2013 report by the inspector general for the Department of Health and Human Services urging greater scrutiny of doctors who consistently receive large Medicare payments.

The new data show 2012 payments to a total of 880,000 individuals and organizations for more than 5,000 procedures, ranging from of-

Breaking Down the Payments

Medicare disclosed payments of \$77 billion in 2012 to more than 880,000 doctors and other medical providers for services and equipment. The breakdown for the top 15 medical specialties ranked by average paid to individual billers:

Provider type	Number of providers	Total paid in millions	Average amount paid per provider
Hematology/oncology	7,374	\$2,703.9	\$366,677
Radiation oncology	4,135	1,499.6	362,666
Ophthalmology	17,067	5,585.0	327,239
Medical oncology	2,613	806.6	308,702
Portable X-ray	7	2.0	288,020
Rheumatology	4,053	1,044.5	257,701
Nephrology	7,503	1,685.6	224,657
Cardiology	22,241	4,965.3	223,248
Dermatology	10,507	2,235.3	212,745
Interventional pain management	1,856	366.1	197,229
Peripheral vascular disease	74	14.3	193,441
Hematology	687	127.6	185,757
Cardiac electrophysiology	1,117	204.0	182,641
Vascular surgery	2,696	485.3	180,019
Urology	8,791	1,385.4	157,589

Source: Centers for Medicare and Medicaid Services

The Wall Street Journal

rice examinations to chemotherapy drugs and computed-tomography scans. The release has been portrayed by both critics and supporters as a watershed moment for Medicare and doctors. Supporters contend it is a positive move toward greater transparency in government.

«We look forward to making this important, new information available so that consumers, Medicare and other payers can get the best value for their health-care dollar,» said Jonathan Blum, principal deputy administrator for the Centers for Medicare and Medicaid Services, in announcing the effort. Under an agreement with CMS, The Wall Street Journal obtained the data early this week, but agreed not to contact physicians

or share findings of its analysis with third parties until Wednesday.

Health-care economists say the data – despite several limitations – could help pinpoint doctors who overtreat patients, performing far more surgeries, procedures and other services than their peers.

Fraud investigators already use similar data to identify doctors and specialties prone to waste and abuse. And more hospitals and health systems are using such data to compare doctors to encourage high-cost physicians to limit certain expensive services. ...

The Wall Street Journal, April 9, 2014

500 Millionen für Krebsmedikamente

Die Ausgaben für Krebsmedikamente sind in den vergangenen Jahren markant gestiegen. Gemäss einer Hochrechnung der Krankenkasse Helsana haben sich die Kosten zwischen 2007 und 2012 mehr als verdoppelt, auf 480 Millionen Franken. Der Krankenkassenverband Santésuisse kommt auf noch höhere Zahlen: Er geht von rund 560 Millionen Franken pro Jahr aus, was rund 12 Prozent der gesamten Ausgaben für Medikamente ausmacht. Um die Gesundheitskosten zu dämpfen, sollen nun neue Therapien erforscht werden, die gezielter und effizienter eingesetzt werden können.

Tages-Anzeiger, 24. April 2014

Mammografie

Als Einleitung zum nachfolgenden Leserbrief von Prof. M. Fey wiederholen wir hier einen Abschnitt aus dem Pressespiegel der letzten Ausgabe unseres Bulletins:

Nur vermeintlich objektiv

Von Felix Straumann

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

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

Das Swiss Medical Board operiert mit längst bekannten Zahlen zu Mammografie-Screenings. Alle verwenden sie, zum Beispiel auch die Krebsliga Schweiz, die das systematische

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

Doch wie kann es sein, dass identische Zahlen zu diametral verschiedenen Bewertungen führen? Weil Kosten-Nutzen-Abschätzungen generell und die Methode des Medical Board im Besonderen nur vermeintlich objektiv sind. Die Verfasser des Berichts haben mit sogenannt qualitätsangepassten Lebensjahren, kurz Qali, gerechnet. Bei dieser Methode wird die Lebenszeit je nach Gesundheitszustand bewertet. Die Werte für ein Jahr bewegen sich dabei zwischen 1 (Kerngesundheits) und 0 (Tod). Doch diese Art der Kosten-Nutzen-Berechnung ist umstritten. Beispielsweise das deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das medizinische Leistungen regelmässig bewertet, lehnt die Verwendung von Qalis ab. Unter anderem weil die Punktzahl für einen bestimmten Gesundheitszustand Ansichtssache ist. Ein Beispiel aus dem Mam-

mografiebericht: Ein verlorenes Lebensjahr durch vorzeitigen Brustkrebstod ist dort gleich viel wert wie die Angst von 20 Frauen aufgrund eines verdächtigen Befunds, der sich bei einer Nachkontrolle als Fehlalarm herausstellt. Das würden nicht alle so bewerten.

Schmales Budget

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

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

Tages-Anzeiger, 5. Februar 2014

Kommentar zum Artikel in der Sektion SGMO «Choosing wisely®» von Jürg Nadig

Martin Fey, Inselspital und Universität Bern

Unter diesem Titel spricht sich *Jürg Nadig*, in seiner Position als Präsident der SGMO, im Krebsbulletin vom März 2014 gegen die «screening» Mammographie aus¹. Sie würde zu keiner Lebensverlängerung führen, schreibt er, ferner impliziert sein Schlussvotum, dass Verzicht auf Mammographie-Screening politischer Weisheit gleichzusetzen wäre.

Der Artikel bringt mehrere Probleme auf.

Zunächst hat Jürg Nadig wie jedermann das Anrecht auf seine persönliche Meinung, zu Fachfragen und zu anderen Themenkreisen. Wenn er für die Propagation seiner persönlichen Ansicht jedoch das Forum der SGMO im Krebsbulletin benützt und als Präsident unterzeichnet, dann steht sein Artikel für die Meinung der SGMO. Entspricht denn seine Stellungnahme der Sicht der Mehrheit der SGMO-Mitglieder? Nicht zwingend! Hat er seine Mitglieder gefragt? Wohl kaum! Es steht dem Präsidenten einer Fachgesellschaft nicht zu, seine Position für persönliche Stellungnahmen zu missbrauchen, die in der Mitgliederschaft nicht abgestützt sind.

«Weisheit leuchte oft erst nach umfassender Würdigung aller Umstände», hält er fest. Man wünschte, er hätte dieses Primat auf die Würdigung der Fachliteratur zur Mammographie angewandt. Wie man es machen könnte, ja müsste, illustriert die Kontroverse zwischen *Zwahlen* und *Egger* einerseits (differenziert skeptisch) und *de Wolf* andererseits (differenziert PRO) in der Therapeutischen Umschau vom vergangenen Jahr². Das *Independent UK Panel on Breast Cancer Screening* kommt zum Schluss, that «breast screening extends lives»³. Es ist mithin nicht von vorneherein klar, dass es politisch weise wäre, keine Mammographien durchzuführen. Die medizinischen Onkologen als Krebs-Internisten nehmen für sich nicht selten in Anspruch, Evidenz aus der onkologischen Literatur intel-

lektuell auf besonders hohem Niveau zu betrachten und in der Praxis umzusetzen. Weshalb soll diese Philosophie für den Präsidenten der SGMO nicht gelten?

Ein Nebenpunkt im zweiten Abschnitt erregt zudem Erstaunen. «Zeitbeschleunigung durch Fallpauschalen erschwere ein gründliches Abwägen für Entscheide am Krankenbett», schreibt Nadig, und nach seiner Erfahrung würden offenbar «Entscheide hier und jetzt und oft ohne umfassende Würdigung aller Umstände gefällt». Diese Aussage ist nicht haltbar. Fallpauschalen («DRG») können durchaus kritisiert werden; dass sie uns jedoch zwingen, im Klinikalltag hastige und unüberlegte Entscheide zu fällen, entbehrt jeder Grundlage, auch wenn die stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten kürzer geworden ist.

Eine Gesellschaft, die sich einen Präsidenten leistet, der unsachgemässe Pamphlete wie den zitierten Artikel publiziert, müsste sich nachgerade fragen «whether their chairman was chosen wisely»!

Literatur:

1. Nadig J. Choosing wisely. *Schweizer Krebsbulletin* 2014; 2: 74.
2. Zwahlen M, Egger M: «Mammographie-Screening» und de Wolf C: Stellungnahme zum Artikel «Mammographie-Screening». *Ther Umschau* 2013; 70 (4): 205 – 213.
3. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380: 1778–86.

Korrespondenz:

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

Colorectal Cancer Research Scholar Award 2014

Die Colon Cancer Challenge Foundation hat am diesjährigen 67. Jahreskongress der Society of Surgical Oncology (SSO) Dr. med. Benjamin Weixler, als pars pro toto für die gesamte Forschungsgruppe, mit dem Colorectal Cancer Research Scholar Award 2014 ausgezeichnet. Dieser Preis anerkennt hervorragende Leistungen im Bereich der molekularbiologischen Forschung bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen und zeichnet jährlich die beste am SSO Kongress eingegangene Forschungsarbeit aus. Der Colorectal Cancer Research Scholar Award wurde zum vierten Mal verliehen und geht das erste Mal an eine Forschungsgruppe ausserhalb der USA. Mit ihrer Arbeit «Isolated Tumor Cells are a Negative Prognostic Factor for Disease-free and Overall Survival in Stage I & II Colon Cancer Patients: A Propensity Score Analysis» beweist die Forschungsgruppe unter der Leitung von Prof. Dr. med. Markus Zuber, dass Kolonkarzinompatienten, welche isolierte Tumorzellen in Lymphknoten aufweisen, ein deutlich verkürztes Gesamtüberleben gegenüber Patienten ohne isolierte Tumorzellen zeigen. Die Forschungsgruppe bestehend aus Prof. Dr. med. Ulrich Güller, Dr. med. René Warschkow und Prof. Dr. med. Bruno Schmied vom Kantonsspital St. Gallen, Dr. med. Benjamin Weixler und PD Dr. med. Urs von Holzen vom Universitätsspital Basel, PD Dr. med. Carsten Viehl vom Spitalzentrum Biel, PD Dr. med. Andreas Zettl von der Pathologie Viollier und Prof. Dr. med. Markus Zuber vom Kantonsspital Olten durfte den prestigeträchtigen Preis am 13. März im Kongresszentrum von Phoenix, Arizona entgegennehmen.



Dr. med. Benjamin Weixler mit Prof. Dr. med. Markus Zuber

The outcome of Hodgkin's lymphoma patients treated at the Oncology Institute of Southern Switzerland over the last 25 years

Alden A. Moccia and Emanuele Zucca
Lymphoma Unit, Oncology Institute of Southern Switzerland, Ospedale San Giovanni, Bellinzona

Introduction

Clinical trials have led to a remarkable improvement of treatment outcome for patients with Hodgkin's lymphoma (HL) over the last 3 decades. Prognosis of patients enrolled in clinical trials may nevertheless be superior than the one of patients treated in the community. Since 1988, an intense collaboration between the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the German Hodgkin Study Group (GHSg) has been established and many Swiss patients have been prospectively included in the GHSg trials over this period of time. It would be interesting to determine the impact of the GHSg trials on the management and outcome of Hodgkin's lymphoma patients treated in this period of time in Switzerland and to compare the outcome with the patients treated in the community. In order to generate hypothesis and to ascertain whether a research project with this aim could be feasible, we performed an exploratory analysis on the patients treated in Canton Ticino.

Patients and methods

The electronic database of all lymphoma cases treated at the Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI) contains the main demographic and pathological features at presentation, as well as data on treatment type of approximately 2200 patients with lymphoma, including 172 patient with HL treated from 1996 to 2012. The time interval was chosen taking into account that the Cantonal Cancer Registry began its activity in 1996.

Statistical analysis was conducted using the Stata Release 11 statistical software (Stata Corp. 2009, College Station, TX). The median follow-up was computed by the reverse Kaplan–Meier method. Overall survival was defined according to the NCI criteria [1] and estimated by the method of Kaplan–Meier; survival differences between patient groups were evaluated using the log-rank test. Associations in two-way tables were tested for statistical significance using the chi-square test. The Cox proportional haz-

ards model was used for the estimation of hazard ratio and its confidence interval in multivariate analysis. P-values of <0.05 (two-sided test) were considered to indicate statistical significance.

Results

Baseline clinical characteristics at diagnosis are presented in Table 1. The risk stratification according to the GSHG criteria (based on Ann Arbor stage, number of nodal areas, presence of bulky disease, extranodal involvement or elevated ESR) confirmed to be an excellent predictor of overall survival (Figure 1).

With a median follow-up of 5.6 years, the 5-year overall survival of the whole studied population was 79%. The rate of enrollment in the GSHG trials at IOSI was 24%. Participation of patients younger than 40 years in randomized trials at IOSI was significantly higher compared with those older than 40 years (Table 2). Participation in controlled clinical trials was not associated with any other risk factor (stage, bulk, B-symptoms) at univariate analysis. In

Table 1. Main baseline characteristics of 172 patients with Hodgkin Lymphoma treated at the IOSI between 1996 and 2012.

Number of patients	172
Age (median)	38 years
Gender	
male	54%
female	46%
Stage (Ann Arbor)	
I	13%
II	56%
III	15%
IV	16%
B symptoms	40%
GHSg group	
early	10%
early unfavorable	40%
advanced	50%
Patients enrolled in GHSg trials	24%

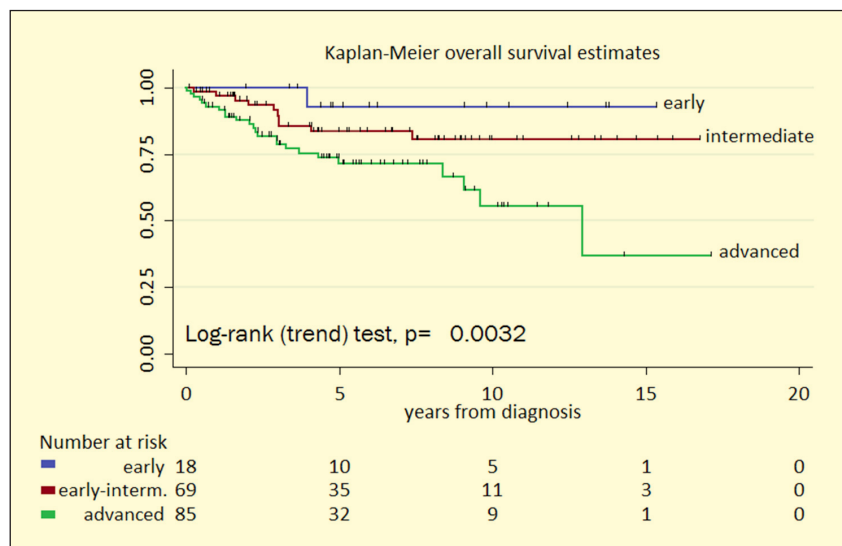


Figure 1. Overall survival by three risk groups defined according to the GHSG criteria. Early stages include Ann Arbor stage IA or IB and IIA or IIB without risk factors. Intermediate stages include stage IA or IB and stage IIA with one or more risk factors (high ESR and/or > 3 involved lymph node areas and/or extranodal disease and/or bulky mediastinal mass) as well as stage IIB with high ESR and/or > 3 involved lymph node areas. Advanced stages include stage IIB if extranodal disease and/or bulky mediastinal mass are present, as well as stage IIIA or IIIB and IVA or IVB.

addition to the GHSG risk group, either age below 40 years or inclusion in GHSG trials were significantly associated with a longer overall survival at univariate analysis.

Patients entered in clinical trials had a significantly better outcome irrespectively of age (Figure 2). Moreover, the inclusion in a clinical study maintained its prognostic value at multivariate analysis in a Cox model controlling for age and for the GHSG risk group (Table 3).

Discussion

GHSG conducted over the last 3 decades several large prospective studies enrolling patients with HL. Over 15'000 patients have been included in the GHSG's protocols. Trials dealing with the first-line treatment in HL are currently in their 6th generation. Their clinical trials [2-4], as well as those of other cooperative groups have contributed to a continuous definition of better treatment strategies,

which has led to an enormous improvement of the outcome of HL patients over the last few decades. This improvement was already evident in the 1980s and several reasons may have contributed in addition to the better chemotherapies, as we already discussed in this journal more than 20 years ago (Figure 3) [5]. It likely reflects a combination of factors including improved diagnostic accuracy, improved oncological skills, better supportive care, and in recent years, greater preservation of dose intensity with the increased use of white blood cell growth factors (not yet available in the 1980s!).

Since 1988, Swiss patients have been prospectively enrolled in the GHSG HD trials. However, many other patients with HL have not been included in these trials for various reasons. Many patients have been treated in private practices or in small hospitals, and the GHSG trials have not been activated in some Cantons. Moreover,

Table 2. Significant impact of age on the rate of patients enrollment in clinical trials of with Hodgkin Lymphoma treated at the IOSI between 1996 and 2012.

Enrolled in a randomized clinical trial (at IOSI, between 1996 and 2012)			
Number of patients	No	Yes	Total
Age			
<40 years	63 (67%)	31 (33%)	94
≥ 40 years	67 (86%)	11 (14%)	78
Total	130 (76%)	42 (24%)	172
			P= 0.004 (chi-square)

Table 3. Multivariate analysis of overall survival. In a Cox model controlling for age and for the GHSG risk group, the inclusion of a patient in a randomized clinical study remained an independent predictor of outcome. 95%CI, 95% Confidence Interval

Cox regression Subjects = 172 / Failures (deaths) = 35 Log likelihood = -142.486 (P<0.0001)				
Variable	Hazard Ratio	Standard Error	P-value	95% CI
age≥40 years	5.8	2.6	<0.001	2.1 - 14.1
No clinical trial	4.7	3.5	0.035	1.1 - 19.9
GHSG risk group	2.2	0.7	0.015	1.2 - 4.3

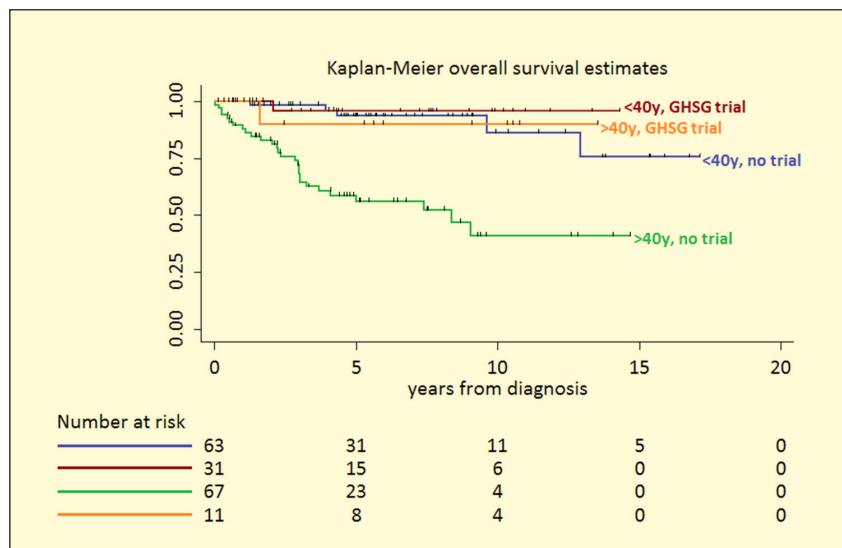


Figure 2. Overall survival according to participation in clinical trials in different age groups.

Figure 3. Overall survival for Hodgkin's Lymphoma patients followed up from 1977 to 1988 at the «Servizio Oncologico Ticinese»: A significant improvement ($P=0.003$) was seen in patients treated between 1983-1988 in comparison with those treated between 1977-1982.

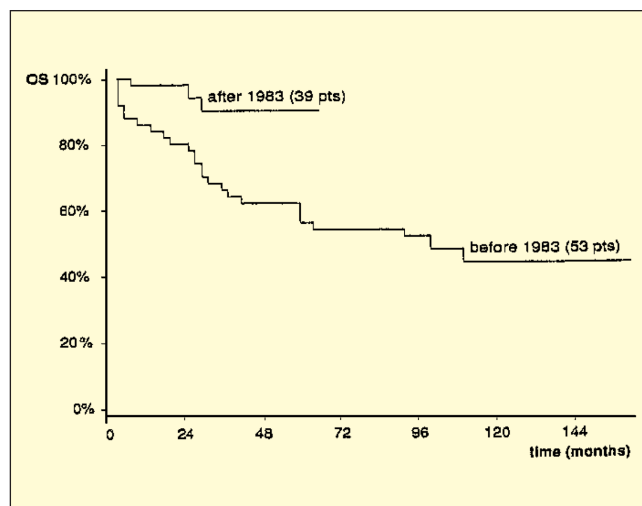
many patients were treated outside clinical trials because of specific exclusion criteria or because the enrollment was closed at the time of diagnosis.

Our exploratory analysis performed in Canton Ticino suggests that patients enrolled in clinical trials may have a better outcome. Similar findings have been reported in 2003 by the Bern group in patients with acute myeloid leukemia. [6]

Very often the elderly patients are considered not fit enough to be entered in clinical trials. This may indicate that the results of the clinical trials cannot be completely applied to the community. Tumor registry data are likely to contain information that may contribute to a better interpretation of these discrepancies. We are planning a national survey to be conducted in collaboration with the SAKK and the Swiss Cancer registries. The proposed research project may allow a better understanding of the different parameters behind this observation and their impact on treatment modalities and prognosis.

References

1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86.
2. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010 Aug 12;363(7):640-652.
3. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012 Mar 20;30(9):907-913.



4. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012 May 12;379(9828):1791-1799.
5. Zucca E, Saletti P, Cavalli F. Can skilful management improve survival rates in Hodgkin's disease? If so, how much? *Sakk Bulletin* 1990(2):41.
6. Mengis C, Aebi S, Tobler A, Dahler W, Fey MF. Assessment of differences in patient populations selected for excluded from participation in clinical phase III acute myelogenous leukemia trials. *J Clin Oncol* 2003 Nov 1;21(21):3933-3939.

Correspondence:

Dr. med. Alden A. Moccia
Lymphoma Unit, Oncology Institute of Southern
Switzerland, Ospedale San Giovanni
CH-6500 Bellinzona
alden.moccia@eoc.ch

«Überleben ist das Eine, das Leben nach dem Überleben aushalten ist das Andere»

Ein psychoonkologischer Fallbericht

Birgit Maier, Universitätsspital Basel

Herr S., 53 Jahre, stammzelltransplantiert

Im Rahmen der 4. Jahreskontrolle klagte Herr S. gegenüber dem Arzt über Schlafprobleme und Niedergestimmtheit. Das Angebot eines psychoonkologischen Gesprächs nahm der Patient an, äusserte sich jedoch skeptisch über den Erfolg eines solchen. Eine begleitende psychopharmakologische Behandlung lehnte er ab.

Zum bisherigen Krankheitsverlauf:

Im April 2006 bekam Herr S. die Diagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms. Behandelt wurde zunächst erfolgreich mit Chemotherapie. Die Behandlung des im August 2007 diagnostizierten 1. Rezidivs mit einer autologen Stammzelltransplantation führte zur kompletten Remission. Ende 2008 hatte er ein zweites Rezidiv, es wurde eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt. Bis heute ist er in einer kompletten Remission.

Der Erstkontakt:

Trotz seines Zweifels über den Sinn des Gesprächs nutzte der Patient die Zeit und berichtete im Erstgespräch offen über seine Biografie und seine jetzige Lebenssituation.

Herr S. beschreibt seinen körperlichen Zustand als «desolat». Momentan leidet Herr S. an folgenden Problemen:

- Chronische pulmonale GvHD:
- Herr S. berichtet, seine Belastbarkeit bei Alltags- und Freizeitaktivitäten sei deutlich eingeschränkt, er brauche aufgrund von Atemnot häufiger Pausen. Auch wisse er nicht, wie lange er noch in seiner Wohnung bleiben könne, er wohne im 4. Stock eines Mehrfamilienhauses ohne Lift.
- Chronische okuläre und enorale GvHD:
- Ständig gerötete und juckende Augen, Entzündungen im Mund, sein schlechter Zahnzustand und sein kachektischer Zustand würden ihn «zombiemässig» erscheinen lassen.
- Zudem wird seine Lebensqualität durch häufige Infekte, immer wiederkehrende Pleuraergüsse, Osteoporose und Schmerzen massiv beeinträchtigt.

Die soziale Situation ist komplex und von Rückzug geprägt.

Das Verhältnis zu seinen beiden Kindern aus zwei geschiedenen Ehen beschreibt Herr S. als gut. Sowohl der Sohn

(10 Jahre) als auch die Tochter (16 Jahre) kämen sehr regelmässig alle 14 Tage am Wochenende zu ihm und würden auch einen Teil ihrer Ferien mit ihm verbringen. Auch mit seinen beiden Ex-Ehefrauen pflege er noch ein «kameradschaftliches» Verhältnis. Aktuell lebe er alleine, er habe keine neue Partnerin. Herr S. berichtet, beide Eltern seien an Krebs verstorben. Mit seiner älteren Schwester habe er ein gutes Verhältnis, ansonsten lebe er aufgrund seiner Erkrankung sozial mehr und mehr zurückgezogen. Früher sei er im Verein aktiv Mountainbike gefahren und habe einen recht grossen Freundeskreis gehabt. Nun wolle er sich aufgrund seines Aussehens und seiner geringen Belastbarkeit niemandem mehr zumuten.

Trotz dieser Minderbelastbarkeit arbeitet der Patient zu 50% als Sachbearbeiter, finanziell käme er damit gerade so über die Runden.

Psychisch ist eine depressive Symptomatik vorherrschend.

Herr S. beschreibt Probleme mit der Konzentration und eine rasche Erschöpfbarkeit. Vor allem am Arbeitsplatz und im Kontakt mit seinen Kindern erlebe er dies als stark belastend. Seinen Kindern gegenüber führe die Minderbelastbarkeit zu Schuldgefühlen. Insgesamt fühle er sich in allen Lebensbereichen immer weniger leistungsfähig mit negativen Auswirkungen auf sein Selbstwertgefühl. Er habe immer schon hohe Ansprüche an sich selbst gestellt, erlebe nun aber zunehmend Begrenzungen und eigene Hilflosigkeit. Nachts könne er schlecht ein- und durchschlafen, er grüble viel, mache sich Gedanken um sein weiteres Leben und das seiner Kinder. Manchmal bekäme er auch Zukunftsängste. Antriebslosigkeit und fehlende Tagesstruktur seien an den kinderfreien Wochenenden bestimmend. Ab und zu verbringe er fast das ganze Wochenende im Bett, soziale Kontakte meide er weitgehend. Neben der depressiven Symptomatik erlebt der Patient eine Demoralisierung, den Verlust an Lebenssinn. Er beschreibt dies: «Überleben ist das Eine, das Leben nach dem Überleben aushalten, ist das Andere. Mein Leben ist nur noch anstrengend, ein einziger Kampf...., alle Ziele, die ich mir früher gesteckt habe, sind unerreichbar geworden,... ich möchte mich nur noch verkriechen, aber ich möchte auch weiterleben, den Kindern zuliebe... wenn ich sterbe, verlasse ich sie viel zu früh ein zweites Mal und dann endgültig.»

Das Thema «Vater-Sein» nahm in den weiteren Gesprächen eine wichtige Rolle ein.

Zum Therapieverlauf:

Bis heute, April 2014, fanden 8 Gespräche in grösseren Abständen (5-8 Wochen) statt.

Wiederkehrende **Inhalte** waren:

- Neudefinition der Vaterrolle
- Integration von erlebten Brüchen in den Beziehungen, von Brüchen in der Beziehung zu seinen Kindern in eine kohärente Lebensgeschichte

- Stärkung der Selbstwirksamkeitsüberzeugungen z.B. über Wahrnehmen können von schwierigen Situationen als Herausforderung
- Akzeptanz von Situationen/Gegebenheiten, die nicht verändert werden können
- Kognitive Umstrukturierung: Ausdifferenzierung des einseitigen leistungsbezogenen Denkens, Neudefinition von Zielen
- Aktivierung von sozialen Ressourcen und Entspannungsmöglichkeiten

Neudefinition der Vaterrolle/Stärkung von Selbstwirksamkeitsüberzeugungen:

Im Kontakt mit seinem Sohn wird deutlich, wie sehr Herr S. aufgrund der krankheitsbedingten Einschränkungen belastet ist und wie sehr sein Selbstwertgefühl darunter leidet. Die bereits durch die Trennung vorhandenen Schuldgefühle werden zusätzlich genährt: *«Ich kann meinem Sohn nichts bieten, kann keinen Sport mit ihm machen, ich werde ihm nicht gerecht, habe Angst, dass er sich mit mir nur langweilt.....»* Aus Angst vor Stigmatisierung aufgrund seiner äusseren Erscheinung hatte sich der Patient auch aus wichtigen Lebensbereichen des Sohnes zurückgezogen, in Folge fühlte er sich als Vater zunehmend isoliert.

Herr S. arbeitete in den Gesprächen daran, eine weniger leistungsbetonte Vaterrolle zu entwickeln, hatte gute Ideen dazu, stolperte allerdings immer wieder über seine eigenen Ansprüche. Er suchte auch nach Lösungen in der Aufarbeitung von biografischem Material (z.B. in der Reflexion seiner eigenen Rolle als Sohn in der Beziehung zu seinem Vater).

In der Zwischenzeit nimmt der Patient wieder aktiver am Leben seiner Kinder teil (z.B. bei Fussballspielen des Sohnes dabei sein, an den Elternabenden in der Schule teilnehmen). Diese Schritte erforderten von ihm viel Mut und waren von Selbstzweifeln begleitet. Die dadurch gemachte Erfahrung *«ich kann diese sozialen Situationen meistern, ich habe sogar den Eindruck, etwas Gutes beigetragen zu haben»* stärkten seine Selbstwirksamkeitsüberzeugungen. Die positiven Rückmeldungen seiner beiden Kinder und seiner Bekannten trugen wesentlich zur Stabilisierung seines Selbstwertgefühls bei. Mit der Tochter hat er einen neuen Weg eingeschlagen: In einem Familiengespräch mit ihr, welches der Patient nach einem Konflikt mit ihr initiiert hatte, wurden die Wünsche der Tochter nach einem präsen-teren Vater, einem Ansprechpartner, deutlich.

Akzeptanz / Integration von Erlebtem als grosse Aufgabe:

Als grosse Aufgabe beschreibt Herr S. das Akzeptieren der erlebten Schicksalsschläge, immer noch würde er ins Hadern mit seinem Schicksal geraten: *«.....Was ist denn schon gut an meinem Leben: die beiden Eben sind gescheitert, für die Kinder kann ich nicht so da sein wie ich möchte, meine Lebensziele sind wie Seifenblasen zerplatzt, ich bin doch mit erst 53 ein körperliches Wrack..... klar, ich bin am Leben, aber*

wie anstrengend ist dieses, wie kann ich jemals damit Frieden schliessen.....». Achtsamkeitsbasierte Interventionen waren Herrn S. bisher für den Prozess der Akzeptanz eine grosse Hilfe. *«Trotzdem ja sagen zum Leben»* hat er kürzlich für sich als neues Lebensmotto definiert.

Mittlerweile hat sich die depressive Symptomatik deutlich reduziert, Herr S. erlebt mehr Gelassenheit, Selbstvertrauen und Zuversicht v.a. im Kontakt mit seinen Kindern. Für dieses Jahr ist sogar ein 2-wöchiger gemeinsamer Urlaub geplant.

Als für ihn wichtige Ressource hat er die Praxis der Meditation, die er in jüngeren Jahren regelmässig ausübte, wieder entdeckt.

Neu hinzugekommen sind bisher noch nicht gelöste Konflikte am Arbeitsplatz, die einerseits in Zusammenhang mit seinen eigenen Leistungsansprüchen, andererseits aber auch stark mit den hohen Erwartungen anderer an ihn stehen und denen er nicht in vollem Umfang genügen kann.

Besonderheiten des psychoonkologischen Settings:

Besonders in der Anfangsphase war eine grosse Ambivalenz gegenüber der psychoonkologischen Behandlung spürbar. Einerseits liess Herr S. nach jedem Gespräch offen, ob er wieder kommen würde, andererseits hielt und hält er den Kontakt über **E-Mails**. Vor seinem Erfahrungshintergrund mit dem medizinischen System scheint es für Herrn S. besonders wichtig zu sein, selbstbestimmt Kontakt aufnehmen zu können.

Inhaltlich spiegeln die Mails den Prozess seiner Selbstorganisation wider. Sie zeigen, wie intensiv sich Herr S. mit den in den Sitzungen besprochenen Themen auseinandersetzt, wie sehr er sich um Veränderung bemüht. Sie zeigen letztendlich auch, wie gross das Bewältigungspotential des Patienten ist.

Das psychoonkologische Setting erfordert in vielen Fällen ein in der klassischen Psychotherapie so kaum mögliches Mass an Flexibilität im Umgang mit den psychotherapeutischen Settingbedingungen. Hier scheint sich die dem Patienten entgegengebrachte Flexibilität positiv auf die therapeutische Beziehung ausgewirkt zu haben.

Die persönlichen Angaben des Patienten wurden so verändert, dass Rückschlüsse auf seine Identität nicht möglich sind.

Korrespondenz:

Dipl. Psych. Birgit Maier

Hämatologie / Psychosomatik

Universitätsspital Basel, Hebelstrasse 2, CH-4031 Basel

birgit.maier@usb.ch

Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients

Barbara Vannata, Georg Stüssi, Division of Hematology, Oncology institute of Southern Switzerland, Bellinzona

Introduction

Acute myeloid leukemia is a disease of elderly patients with a median age at diagnosis of 65 to 70 years^{1,2}. While the results in younger patients with AML have improved considerably over the years the outcome in elderly patients remains poor³. However, few studies are performed in elderly patients. While two thirds of all AML patients are older than 60 years, only 35% of elderly patients are included into clinical trials and patients excluded from studies are significantly older than those treated within clinical trials^{4,5}.

Treatment of elderly patients with AML is an unmet and increasing medical need. With age, both the biological behavior of the disease and the health status of the patients are changing considerably and therapeutic approaches have to be adapted to the frailty of patients^{4,5}. Approximately one third of elderly patients is suitable for intensive chemotherapy regimens, although the rates of patients treated with IC in the population-based Swedish study seemed to be higher⁶⁻⁸. The remaining two thirds of patients do not tolerate intensive chemotherapy due to comorbidities and receive palliative treatment or supportive care.

Once the diagnosis of AML is established, a decision has to be made for intensive chemotherapy, non-intensive chemotherapy, or supportive care alone. It remains challenging to identify those patients who will benefit from an intensive regimen and to refer the others to less toxic approaches⁹. In this review, we provide an overview about the risk assessment scores and the different treatment strategies for elderly AML patients.

Risk assessment in elderly AML patients

Selection of elderly patients suitable for intensive chemotherapy remains difficult. Patients with advanced age have more comorbidities, are more

often confronted with secondary AML, and have an increased incidence of the multidrug resistance phenotype^{10,11}. Cytogenetic and molecular analyses have a huge impact on the prognosis and should be taken into consideration in all patients at diagnosis. Unfavorable genetic alterations are more frequent in elderly patients and often influence the decision about further therapy¹². On the other hand, favorable karyotypes such as t(8;21) and inv(16)/t(16;16) remain good-risk factors also in elderly patients, although to a lesser extent compared to younger patients¹³. Likewise, patients with normal cytogenetics and mutation of NPM1, CEBPA (double mutation) in the absence of FLT3-ITD are another relatively favorable AML subset conveying a better prognosis also in elderly patients¹⁴. They have been integrated into a prognostic score including molecular (NPM1, CEBPA, FLT3-ITD) and clinical (performance status, white blood cell count) parameters¹⁵. By that, it was possible to select better risk patients independent of the age. A wealth of newer molecular markers have been detected in the last years, however, their importance in elderly patients has not yet been clearly established¹⁶.

It is important to note that in contrast to younger patients, the time from diagnosis to initiation of treatment does not impact on the outcome¹⁷. Thus, it is highly recommended to await cytogenetic results before treatment decisions and to integrate these results into the discussion with the patient¹⁸. Finally, there might be important differences in the perception of chance of cure between patients and physicians, which should be addressed in the discussion with the patient¹⁹.

Table 1. Prognostic scores for elderly AML

	Prognostic Factors	Categories	Response	
			1-y OS (%)	
Wheatley	Age		1-y OS (%)	
	Karyotype	Good	60	N.R.
	AML type	Standard	48	N.R.
	Performance Status	Poor	30	N.R.
MDACC	WBC count		1-y OS (%)	
	Age	Good	58	10
	Karyotype	Intermediate-1	35	19
	AML type (AHD duration)	Intermediate-2	22	36
	Performance Status	Poor	8	65
Krug	Treatment outside of laminar airflow	Quartiles	CR (%)	
	Creatinine	1st	30	35
	Age	2nd	45	25
	AML type	3rd	60	15
	Hb count	4th	75	11
HCT-CI	PLTs count		OS (weeks)	
	Fibrinogen	Good	45	3
	LDH	Intermediate	31	11
	Fever	Poor	19	29
	Karyotype			

1-y OS=1-year overall survival; HCT-CI= hematopoietic stem cell comorbidity index; AHD= antecedent hematological disease; N.R. = not reported; CR=complete remission; TRM= Treatment-related mortality

Several studies have integrated clinical and laboratory informations into risk assessment scores²⁰⁻²². As shown in table 1 the scores combine disease- and patient-specific features such as genetic alterations and the stage of the disease, as well as chronologic age, fitness, and comorbidities of the patients. Each score weights risk factors slightly different, but all scores are able to predict early death and survival rates and have been evaluated in a large number of elderly AML patients. The risk score of the German SAL study group was also integrated into an easy to apply web-based application and is a useful tool to advise elderly patients (<http://www.aml-score.org>). In addition to the scores which were specifically developed for elderly AML patients, the hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI), originally developed for HSCT recipients, was subsequently also validated in AML patients²³⁻²⁵. In contrast to the previous scores it incorporates detailed informations about organ-specific comorbidities and may give a more comprehensive view of the patient's fitness. Finally, the importance of geriatric assessment before initiation of chemotherapy is increasingly recognized and the respective scores have been recently validated^{26,27}.

In conclusion, risk assessment scores are based on retrospective studies and might be subject to selection bias; nevertheless, they have the potential to guide clinician's decisions. The optimal therapeutic approach should be discussed in detail with the patient and should be guided by the risk assessment and patient's wish.

Intensive chemotherapy for elderly AML patients

Overall survival of elderly patients receiving intensive chemotherapy with AML remains unsatisfactory even though OS has slightly improved over the years²⁸. Approximately 50% of the patients treated with IC achieve complete remission, but long-term survival is less than 20%^{6,29}. Nevertheless, a recent population-based Swedish study has concluded that elderly patients may benefit from IC as compared to palliative treatment having lower early death rates better and improved OS independent of age and performance status and patients receiving IC spent less time in hospital⁷. Thus, fit elderly patients, should receive intensive chemotherapy as first therapy choice, whenever possible within clinical trials. In Switzerland, the current protocol for fit elderly patients older than 65 years is a multi-arm randomized phase II study, which evaluates several experimental drugs in combination with standard chemotherapy (HOVON 103 study). This «pick-a-winner» design is increasingly used by study groups allowing a pre-selection of interesting drugs, which then will be further analyzed in follow-up phase III studies³⁰.

Study protocols in elderly patients are usually based on standard 3+7 induction regimen consisting of 3 days an-

thracycline and 7 days cytarabine. The most commonly used scheme in elderly patients consists of daunorubicin 45 to 60 mg/m² for 3 days and cytarabine 100 or 200 mg/m² as continuous infusion for 7 days. Over the years, a number of randomized studies with IC have evaluated different variations in the induction and postremission regimen²⁹. Most of these studies did not show a benefit over standard IC, with the exception of all trans retinoic acid (ATRA) in the induction regimen³¹. In line with these data, a recent network analysis comparing 42 different induction regimens with «standard chemotherapy» in elderly patients did not provide clear evidence that one is superior to another regimen, but confirmed the superiority of ATRA²⁸. The choice for a given induction regimen is often based on local preferences and the available clinical protocols.

The concept of 3+7 induction is based on a study showing that this combination is better than 2+5 and the continuous is superior to bolus infusion of cytarabine³². Several studies evaluated dose escalation of cytarabine during induction and consolidation in younger patients without compelling evidence that high-dose as compared to intermediate-dose cytarabine offers an advantage in younger patients and it has clearly been shown that high-dose cytarabine is too toxic for elderly patients³³. In line with this, a recent EORTC trial found that only patients until 45 years profit from high-dose cytarabine, while already from 46 years on, no benefit was found by increasing the cytarabine dose³⁴.

Increased efficacy might also be achieved by the choice and dosing of the anthracycline. In elderly patients daunorubicin is the most popular anthracycline. Over the years, several doses of daunorubicin have been tested³⁵. Recently, it has been shown both in younger and elderly AML patients that increasing the dose of daunorubicin to 90mg/m² for 3 days is superior to standard dose^{36,37}. However, while all younger patients benefit from higher doses of daunorubicin, in the elderly population overall survival was improved only in patients 60-65 years. The French ALFA group compared high-dose daunorubicin (80mg/m² for 3 days) in patients 50-70 years to standard dose idarubicin (12mg/m² for 3 days) and high-dose idarubicin (12mg/m² for 3 days)³⁸. In this trial, both doses of idarubicin had slightly higher incidence of complete remissions, but high-dose daunorubicin was equivalent to standard dose or high-dose idarubicin with regard to relapse incidence, event-free survival and OS. In conclusion, at least the «younger» elderly patients tolerate higher doses of anthracyclines and should be included in more intensive study protocols. High-dose daunorubicin seems to be equivalent to standard dose idarubicin, with regards to relapse incidence, event-free survival and OS. Although in elderly patients the duration of complete remission is generally short-lived, the duration and the

intensity of postremission therapy are not clear. The superiority of intensive postremission therapy over maintenance has been clearly established in an ECOG trial in patients up to 65 years³⁹, while a CALBG trial has shown that high-dose cytarabine is too toxic for elderly patients⁴⁰. Thus, attenuation of postremission therapy may be essential to reduce toxicities in elderly patients. In line with this, no study has proven that more than one cycle of intensive consolidation improves the outcome in elderly patients⁴¹⁻⁴³. Moreover, low-intensity consolidation with 6 cycles of anthracycline/cytarabine delivered as outpatients may be advantageous over intensive consolidation⁴⁴.

While in younger patients maintenance cannot substitute intensive consolidation therapy, a low-intensity approach would be particularly attractive for elderly patients. In a study by the EORTC maintenance with low-dose cytarabine prolonged disease-free survival, but did not have an effect on overall survival⁴⁵. Similarly, maintenance with recombinant interleukin-2 did not improve outcome in elderly patients^{38,46}. Lastly, a German study comparing intensive consolidation using idarubicine/etoposide with low-dose oral maintenance with the same drugs resulted in favor of intensive consolidation⁴⁷. Thus, currently, there is no indication for maintenance therapy outside of clinical studies.

Hematopoietic stem cell transplantation is an important option for postremission therapy in patients with intermediate to poor risk AML, but its effect in elderly patients is limited by important toxicities and increased transplant-associated mortality⁴⁸. This hurdle might be partially overcome by reduced-intensity conditioning regimens reducing immediate toxicity and thereby allowing the GvL effect to be exerted. However, no randomized data are available looking in detail at the role of allogeneic HSCT in elderly patients. At the moment, this question is evaluated in a randomized European study comparing allogeneic HSCT versus standard therapy in elderly patients. Unfortunately, the accrual in this trial is limited and it is currently not clear whether the trial will be finished.

Non-fit elderly AML patients

Although it is currently perceived that intensive chemotherapy may be the best solution for fit elderly patients with AML, a substantial number of elderly patients do not tolerate intensive chemotherapy for treatment-related toxicity or are unsuitable because of poor-risk features of their disease. This chapter summarizes available data on less intensive therapies for non-fit elderly patients.

In non-fit patients low-dose cytarabine (LDAC) has been investigated for more than 30 years. The British MRC reported that LDAC is superior to best supportive care and hydroxyurea with regards to CR rates and OS in elderly non-fit AML/MDS patients⁴⁹. LDAC induced complete

remission in 18% of the patients as compared to 1% in patients with hydroxyurea/BSC. A prospective study comparing LDAC with intensive chemotherapy in elderly patients has demonstrated that IC induces higher CR rates, but at the price of more toxicities and early death rate⁵⁰. At the end, despite higher CR rates, the overall survival was not different between the two groups. Thus, LDAC represents an important therapeutic option for unfit elderly AML patients and is clearly superior to BSC. However, from a practical point of view the subcutaneous application over 10 days is challenging for the elderly patients and the respective outpatient facilities.

More recently, hypomethylating agents have shown to improve overall survival and quality of life in patients with MDS. Several studies have investigated or are currently investigating the role of hypomethylating agents in frail AML patients. The published phase II studies on the use of single-drug decitabine (DAC) as first-line treatment in elderly AML patients report a 1-year OS of 30-50% with a median survival time ranging from 5.5-12 months⁵¹⁻⁵³. The Phase III DACO-016 trial comparing DAC versus physician's treatment choice (BSC or LDAC) has recently been published showing a higher rate of complete remission with DAC⁵⁴. During the first analysis, overall survival was not different, however, with longer follow-up the difference became borderline significant (median 7.7 months vs. 5; $p=0.037$). After this study, DAC was approved by the EMA, but not by the FDA, because of some concerns on the statistical validity of the data.

The available phase II studies evaluating AZA in older patients with AML with $\geq 20\%$ bone marrow blast reported an OS of 7.7 months and a response rate (CR+PR+HI) of 50% in untreated patients⁵⁵. The feasibility of this approach in elderly patients has been confirmed in a phase II study published by the SAKK group in a small series of patients receiving AZA at 100 mg/m² for 5 days instead of 75 mg/m² for 7 days every 28 days. The ORR was 18% (CR+CRi), median OS was 6 months⁵⁶. Thus, the CR rates in these studies are comparable to the published results with LDAC. In the phase III AZA-001 trial patients with up to 30% of blasts could be included. On the basis of a sub-analysis, AZA has been approved for AML with 20-30% bone marrow blasts and multi-lineage dysplasia⁵⁷. This study showed a significantly longer OS for patients treated with AZA versus conventional care regimens (CCR= BSC, LDAC or IC based on investigator choice). Two-years OS was higher for AZA vs. CCR and a safety analysis showed a significantly lower number of hospital admissions for AZA patients. Based on these results, AZA has become a standard therapy in many centers for non-fit AML patients with blast counts 20-30%. Currently, there is a phase III study (AZA-AML-001) exploring the use of AZA in AML with $>30\%$ blasts. The results of this study will hopefully be presented soon.

In conclusion, hypomethylating agents are interesting drugs in the treatment of elderly AML patients. The current data do not suggest that one drug is superior to the other, however, there are no published studies directly comparing AZA and DAC. Importantly, achieving CR is not a prerequisite for favorable responses. OS can also be prolonged in patients with partial remissions or hematological improvement⁵⁸.

New drugs for elderly AML patients

Given the poor survival of elderly AML patients there is an urgent need for novel, innovative therapies. A number of new drugs have been evaluated in patients with AML and most often the great expectations have not been fulfilled⁵⁹. Moreover, only few of these drugs have been tested in an elderly population⁸. Nevertheless, some interesting drugs have recently emerged for treatment of elderly leukemia patients.

Gemtuzumab ozogamicin (GO) is an immunoconjugate composed of a humanized anti-CD33 antibody linked to the potent antitumor antibiotic calicheamicin and has been pivotal for introducing targeted therapy in AML. After initial positive phase II studies, the drug has rapidly been approved by the FDA, but subsequent trials could not confirm the initial positive results⁶⁰. When the use of GO during induction therapy in a SWOG trial did not improve outcome, but was associated with higher mortality, the drug was voluntarily withdrawn from the market⁶¹. However, a recent meta-analysis confirmed a positive effect of GO, which is most pronounced in patients with favorable risk AML and APL⁶². In elderly patients with a higher incidence of poor risk AML, addition of gemtuzumab to intensive consolidation therapy showed no improvement⁶³. Likewise, adding GO to LDAC improved the remission rate, but not overall survival⁶⁴. However, the discussion about gemtuzumab is ongoing, since a recent French study has shown that adding GO at lower doses to induction therapy was associated with an improved survival in patients 50-70 years⁶⁵, while higher doses were confirmed to be too toxic for elderly patients⁶⁶. Thus, the GO question remains open and it is currently not clear, whether the drug company will reintroduce the drug into the market.

Clofarabine is a nucleoside analogue approved for the treatment of pediatric, relapsed/refractory ALL. In elderly AML patients clofarabine as single agent has shown an ORR between 30-50%⁶⁷. In combination with LDAC the ORR further increased to approximately 60%^{68,69}. These results were recently confirmed by a prospective phase II trial. However, although CR rates with clofarabine were higher, there was no difference in the overall survival between the two groups⁷⁰. Thus, the role of clofarabine in AML treatment has not been clearly established. The recently closed HOVON 102 added clofarabine to standard

chemotherapy in adult patients, but these results are not yet available. Given the extremely high costs of the drug and the so far rather marginal benefit, the drug has not entered clinical routine.

Other promising new substances such as tyrosine kinase, farnesyl transferase, and metalloproteinase inhibitors, as well as selective inhibitors of nuclear export (SINE) are currently under evaluation for AML patient. As shown in table 2, data on older AML subgroup are available for some but not for all of these drugs⁷¹⁻⁸¹.

Conclusions

There is clear and urgent need for improving intensive and non-intensive therapies in elderly patients with AML. Patient selection is of primordial importance and has to be further refined in the future. Frailty, comorbidity and risk scores may help to patients fit for intensive therapies. There are new promising drugs for elderly patients with AML, but their role has to be established in larger trials. Moreover, although beyond the scope of this review, supportive care is of primordial importance for improving AML therapy especially in elderly patients. This area should be pursued actively in clinical trials.

References

1. Burnett AK. Treatment of acute myeloid leukemia: are we making progress? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:1-6.
2. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(14):1051-1062.
3. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(5):487-494.
4. Büchner T, Berdel WE, Wormann B, et al. Treatment of older patients with AML. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(2):247-259.
5. Mengis C, Aebi S, Tobler A, Dähler W, Fey MF. Assessment of differences in patient populations selected for excluded from participation in clinical phase III acute myelogenous leukemia trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(21):3933-3939.
6. Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med*. 2002;162(14):1597-1603.
7. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-4187.
8. Isidori A, Venditti A, Maurillo L, et al. Alternative novel therapies for the treatment of elderly acute myeloid leukemia patients. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(6):767-784.
9. Pollyea DA, Kohrt HE, Medeiros BC. Acute myeloid leukaemia in the elderly: a review. *Br J Haematol*. 2011;152(5):524-542.
10. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(1):61-69.
11. Leith CP, Kopecky KJ, Chen IM, et al. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Blood*. 1999;94(3):1086-1099.

	Study	Inclusion criteria	Age (years)	ORR	OS months	1-year	Early Death rate	
							30-days	60-days
Quizartinib	Phase I Cortes et al (2013)	n=76 relapsed/refractory	Median 60 (range 23-86)	30% (CR/CRi/PR/Hi)	3.5 m	–	–	–
Sapacitabine	Phase II Kantarjian et al (2012)	n=105 first-line/first relapse	>70	45-30-45% (CR/CRi/PR/Hi)	–	35-10-30%	13%	26%
CPX-351	Phase II Lancet et al (2014)	n=126 first-line vs 3+7 IC	60-75	CR 66.7% vs 51.2% (p=0.07)	14.7 m	–	3.5%	4.7%
Lenalidomide	Phase II Fehniger et al (2011)	n= 33 first-line	71 (range 60-88)	30% (CR/CRi)	–	18%	24%	27%
Lenalidomide + Azacitidine	Phase I-II Pollyea et al (2013)	n= 45 first-line	74 (range 62-86)	28% (CR/CRp)	5 m (17 m CR pts)	–	17%	–
Lenalidomide + LDAC	Phase II Visani et al (2014)	n= 33 first-line	76 (range 70-85)	33% (CR)	1.7 m (18 m CR pts)	–	15%	–
Vorinostat	Phase I Garcia-Manero et al (2008)	n=41 AML(31)/ALL/CLL/ CML/MDS	68 (range 18-90)	17% (AML CR/CRi/Hi)	–	–	–	–
Tosedostat	Phase II Cortes et al (2013)	n= 76 relapsed/refractory	>60	10% (CR+CRp) (all pts)	4 m (all pts)	–	8%	–
Tosedostat + Ara-C/AZA	Phase I-II Di Nardo et al (ASH 2013)	n=18 relapsed/refractory AML/MDS	73 (range 60-81)	33% (CR/PR)	3.1 m	–	–	–
Tosedostat + Ara-C/DAC	Phase II Mawad et al (ASH 2013)	n= 26 First-line AML/MDS	69 (range 60-83)	54% (CR/CRi)	–	–	–	–
Selinexor	Phase I Savona et al (ASH 2013)	n= 16 relapsed/refractory	71	28% (CR/CRi)	–	–	–	–

w=weeks; m=months; CR=Complete Remission; CRi=CR without complete counts recovery; HI=hematological Improvement; PR=partial remission; nr= not reported; OS= Overall Survival; n= total number of patients; Ara-C= cytarabine; AZA= azacitidine; DAC= decitabine.

Table 2. New treatment agents in elderly AML

- Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481–3485.
- Prebet T, Boissel N, Reutenauer S, et al. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4747–4753.
- Becker H, Marcucci G, Maharry K, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(4):596–604.
- Pastore F, Dufour A, Benthaus T, et al. Combined Molecular and Clinical Prognostic Index for Relapse and Survival in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014.
- Marcucci G, Haferlach T, Döhner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(5):475–486.
- Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009;113(1):28–36.
- Malfuson J-V, Etienne A, Turlure P, et al. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93(12):1806–1813.
- Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, et al. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2004;18(4):809–816.
- Wheatley K, Brookes CL, Howman AJ, et al. Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. *Br J Haematol*. 2009;145(5):598–605.
- Krug U, Röhlig C, Koschmieder A, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet*. 2010;376(9757):2000–2008.
- Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106(5):1090–1098.
- Sorror ML, Maris MB, Storer BE, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood*. 2004;104(4):961–968.

24. Sorror ML, Giralt S, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood*. 2007;110(13):4606–4613.
25. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2007;136(4):624–627.
26. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2013;121(21):4287–4294.
27. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(14):1824–1831.
28. Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin Ther*. 2011;33(3):254–279.
29. Dombret H, Raffoux E, Gardin C. Acute myeloid leukemia in the elderly. *Seminars in Oncology*. 2008;35(4):430–438.
30. Hills RK, Burnett AK. Applicability of a «Pick a Winner» trial design to acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(9):2389–2394.
31. Schlenk RF, Fröhling S, Hartmann F, et al. Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2004;18(11):1798–1803.
32. Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, et al. Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by cancer and leukemia group B. *Blood*. 1981;58(6):1203–1212.
33. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(1):26–28.
34. Willemze R, Suci S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(3):219–228.
35. Büchner T, Hiddemann W, Berdel W, et al. Acute myeloid leukemia: treatment over 60. *Rev Clin Exp Hematol*. 2002;6(1):46–59– discussion 86–7.
36. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1249–1259.
37. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1235–1248.
38. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(5):808–814.
39. Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, et al. Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1992;79(8):1924–1930.
40. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B*. *N Engl J Med*. 1994;331(14):896–903.
41. Baer MR, George B, Sanford BL, et al. Treatment of older patients with de novo acute myeloid leukemia (AML) with one or more postremission chemotherapy courses: Analysis of four CALGB studies. *ASCO* 2010.
42. Itzykson R, Gardin C, Pautas C, et al. Impact of post-remission therapy in patients aged 65–70 years with de novo acute myeloid leukemia: a comparison of two concomitant randomized ALFA trials with overlapping age inclusion criteria. *Haematologica*. 2011;96(6):837–844.
43. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001;98(5):1302–1311.
44. Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood*. 2007;109(12):5129–5135.
45. Löwenberg B, Suci S, Archimbaud E, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):872–881.
46. Baer MR, George SL, Caligiuri MA, et al. Low-dose interleukin-2 immunotherapy does not improve outcome of patients age 60 years and older with acute myeloid leukemia in first complete remission: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(30):4934–4939.
47. Schlenk RF, Fröhling S, Hartmann F, et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial. *Leukemia*. 2006;20(4):748–750.
48. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012.
49. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114–1124.
50. Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D, et al. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute non-lymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol*. 1990;8(2):272–279.
51. Lübbert M, Rüter BH, Claus R, et al. A multicenter phase II trial of decitabine as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia judged unfit for induction chemotherapy. *Haematologica*. 2012;97(3):393–401.
52. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, Dipersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(4):556–561.
53. Blum W, Garzon R, Klisovic RB, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(16):7473–7478.
54. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2670–2677.
55. Al-Ali HK, Jaekel N, Junghans C, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):110–117.

56. Passweg JR, Pabst T, Blum S, et al. Azacytidine for acute myeloid leukemia in elderly or frail patients: a phase II trial (SAKK 30/07). *Leuk Lymphoma*. 2014;55(1):87–91.
57. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(4):562–569.
58. Pleyer L. Activity of Azacitidine in 26 Unselected, Consecutive CMML Patients Included in the Austrian Azacitidine Registry (AAR) of the AGMT-Study Group. 2012;1–2.
59. Lancet JE. New agents: great expectations not realized. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26(3):269–274.
60. Rowe JM, Löwenberg B. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: a remarkable saga about an active drug. *Blood*. 2013;121(24):4838–4841.
61. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(24):4854–4860.
62. Li X, Xu SN, Qin DB, et al. Effect of adding gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: a meta-analysis of prospective randomized phase III trials. *Annals of Oncology*. 2014;25(2):455–461.
63. Löwenberg B, Beck J, Graux C, et al. Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood*. 2010;115(13):2586–2591.
64. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, et al. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia*. 2012;27(1):75–81.
65. Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012.
66. Amadori S, Suci S, Stasi R, et al. Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(35):4424–4430.
67. Kantarjian HM, Erba HP, Claxton D, et al. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(4):549–555.
68. Faderl S, Ravandi F, Huang X, et al. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2008;112(5):1638–1645.
69. Faderl S, Ravandi F, Huang X, et al. Clofarabine plus low-dose cytarabine followed by clofarabine plus low-dose cytarabine alternating with decitabine in acute myeloid leukemia frontline therapy for older patients. *Cancer*. 2012;118(18):4471–4477.
70. Burnett AK, Russell NH, Hunter AE, et al. Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival. *Blood*. 2013;122(8):1384–1394.
71. Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, et al. Phase I Study of Quizartinib Administered Daily to Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Irrespective of FMS-Like Tyrosine Kinase 3-Internal Tandem Duplication Status. *Journal of Clinical Oncology*. 2013.
72. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, et al. Phase II, multicenter, randomized, open label trial of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection versus cytarabine and daunorubicin in patients with untreated AML 60-75 years of age. *Blood*. 2014.
73. Kantarjian H, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Oral sapacitabine for the treatment of acute myeloid leukaemia in elderly patients: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1096–1104.
74. Pollyea DA, Zehnder J, Coutré S, et al. Sequential azacitidine plus lenalidomide combination for elderly patients with untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2013;98(4):591–596.
75. Visani G, Ferrara F, Di Raimondo F, et al. Low-dose lenalidomide plus cytarabine induce complete remission that can be predicted by genetic profiling in elderly acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014;28(4):967–970.
76. Garcia-Manero G, Yang H, Bueso-Ramos C, et al. Phase 1 study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid [SAHA]) in patients with advanced leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2008;111(3):1060–1066.
77. Mawad R, Becker P, Hendrie P. A Phase II Study Of Tosedostat (TST) In Combination With Either Cytarabine Or Decitabine In Newly Diagnosed Older Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). 2013;1–2.
78. DiNardo C, Kantarjian HM, Ravandi F. A Phase I/II Study Of Cytarabine Or Azacitidine In Combination With Tosedostat In Older Patients With AML Or High-Risk MDS. 2013;1–2.
79. Savona M, Garzon R, de Nully Brown P. Phase I Trial of Selinexor (KPT-330), A First-In-Class Oral Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE) In Patients (pts) With Advanced Acute Myelogenous Leukemia (AML). 2013;1–2.
80. Fehniger TA, Uy GL, Trinkaus K, et al. A phase 2 study of high-dose lenalidomide as initial therapy for older patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;117(6):1828–1833.
81. Two dosing regimens of tosedostat in elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (OPAL): a randomised open-label phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):354–362.

Correspondence:

PD Dr. med. Georg Stüssi
 Division of Hematology
 Oncology Institute of Southern Switzerland
 CH-6500 Bellinzona
 georg.stuessi@eoc.ch

Therapie bei akuter lymphatischer Leukämie bei Kindern. Ein Zwischenbericht über die grösste Schweizer Leukämie-Studie

Nicole Bodmer, Felix Niggli
Abteilung Onkologie, Universitäts-Kinderspital, Zürich

In industrialisierten Ländern ist die Leukämie mit zirka 35% aller Neoplasien die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter. In der Schweiz werden jährlich 55 bis 65 Neuerkrankungen diagnostiziert. Die aktuelle Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren liegt bei etwa 4,9 Fälle/100 000 Einwohner. Die zwei wichtigsten Formen der kindlichen Leukämien sind die akute lymphatische Leukämie (ALL) (ca. 82%) sowie die akute myeloische Leukämie (AML) (ca. 15%). Selten treten myelodysplastische Syndrome sowie chronische myeloische Leukämien (CML) bei Kindern auf.

Die kontinuierliche Anpassung der Behandlung der ALL während der letzten 40 Jahre hat zu einem dramatischen Anstieg der Überlebenschancen geführt. Die BFM-Studiengruppe (Berlin-Frankfurt-Münster), welche sich seit 1976 in zahlreichen gross angelegten, randomisierten Therapieoptimierungsstudien mit der Behandlung der ALL befasst, hat sich ständig vergrössert. Ende der 80er Jahre haben sich auch Zentren der Schweiz dieser Studiengruppe angeschlossen. Dieser Verbund hat wesentliche Pfeiler im heutigen Therapiekonzept der ALL etabliert und signifikant zur Verbesserung der Heilungsraten bei ALL beigetragen. Mittlerweile kooperieren Studiengruppen aus der Schweiz, Deutschland, Österreich, Italien, der Tschechischen Republik, Israel und Australien. Durch eine Induktionstherapie soll eine Remission und eine Wiederherstellung einer normalen Hämatopoese innert 4 bis 6 Wochen erreicht werden. Zweifellos kann die Intensität einer Induktionsbehandlung signifikante Auswirkungen auf das Gesamtüberleben haben. Es konnte gezeigt werden, dass eine wiederholte Anwendung einer Induktionstherapie nach einer Zeit der Konsolidierung das Rezidivrisiko wesentlich vermindern kann. Extrakompartimentstherapie, wie ZNS-präventive Behand-

lung sowie eine längere Erhaltungstherapie, sind ebenso unverzichtbare Bestandteile einer erfolgreichen Leukämiebehandlung.

Die Therapieoptimierungsstudie AIEOP-BFM ALL 2009, eine prospektive, multizentrische Studie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie startete im Jahr 2010 mit der Patientenrekrutierung. Für die Durchführung der Studie kooperieren die verschiedenen oben genannten Partner der ALL-BFM-Studiengruppe mit dem Ziel, das Therapiekonzept für diese Patienten weiter zu optimieren und eine Plattform für Begleitforschungsprojekte zu erstellen. Es handelt sich um eine in den vergangenen Jahren stark gewachsene internationale Studiengruppe mit verantwortlichen Koordinatoren und Ansprechpartnern aus allen Teilnehmerländern, die die existierenden und geplanten Forschungsvorhaben sowie die umfangreiche Diagnostik optimal länderspezifisch integrieren und nachhaltig qualitätsgesichert weiterentwickeln sollen.

Die drei wichtigsten Therapiefragen sind folgende: Kann bei Vorläufer B-ALL mit fehlenden Hochrisikokriterien und/oder optimalem initialen Ansprechen (FCM-MRD am Tag 15 von <0.1%) die Anthrazyklingabe reduziert werden ohne Zunahme von Rezidiven? Kann das Therapieergebnis der Vorläufer-ALL in der sog. mittleren Risikogruppe durch den Einsatz einer 20-wöchigen Therapiephase mit PEG-Asparaginase in der Re-Intensivierung verbessert werden? Kann das Therapieergebnis von Hochrisikopatienten durch eine prolongierte Verabreichung von PEG-Asparaginase (zusätzlich Asparaginasedepletion von ca. 24 Tagen) am Ende der Induktionstherapie verbessert werden?

Für die Durchführung dieser komplexen Studie in der Schweiz wurde im Auftrag der Schweizerischen Pädiatrischen Onkologiegruppe (SPOG) eine nationale Studienzentrale am Universitätskinderspital Zürich aufgebaut. Diese nimmt die Datensammlung, Koordination und Fachinformation innerhalb der nationalen Studienzentren vor und führt andererseits die für die Studiendurchführung relevanten diagnostischen Referenzuntersuchungen wie Morphologie, Immunphänotypisierung, Zytogenetik und Messungen minimaler Restkrankheit zu verschiedenen Zeitpunkten (minimal residual disease, MRD) durch.

Im Moment beteiligen sich 7 Schweizer Zentren an der Studie, davon 3 Universitätskinderkliniken (Basel, Bern und Zürich) und 4 Kinderspitäler (Aarau, Bellinzona, Luzern, St. Gallen).

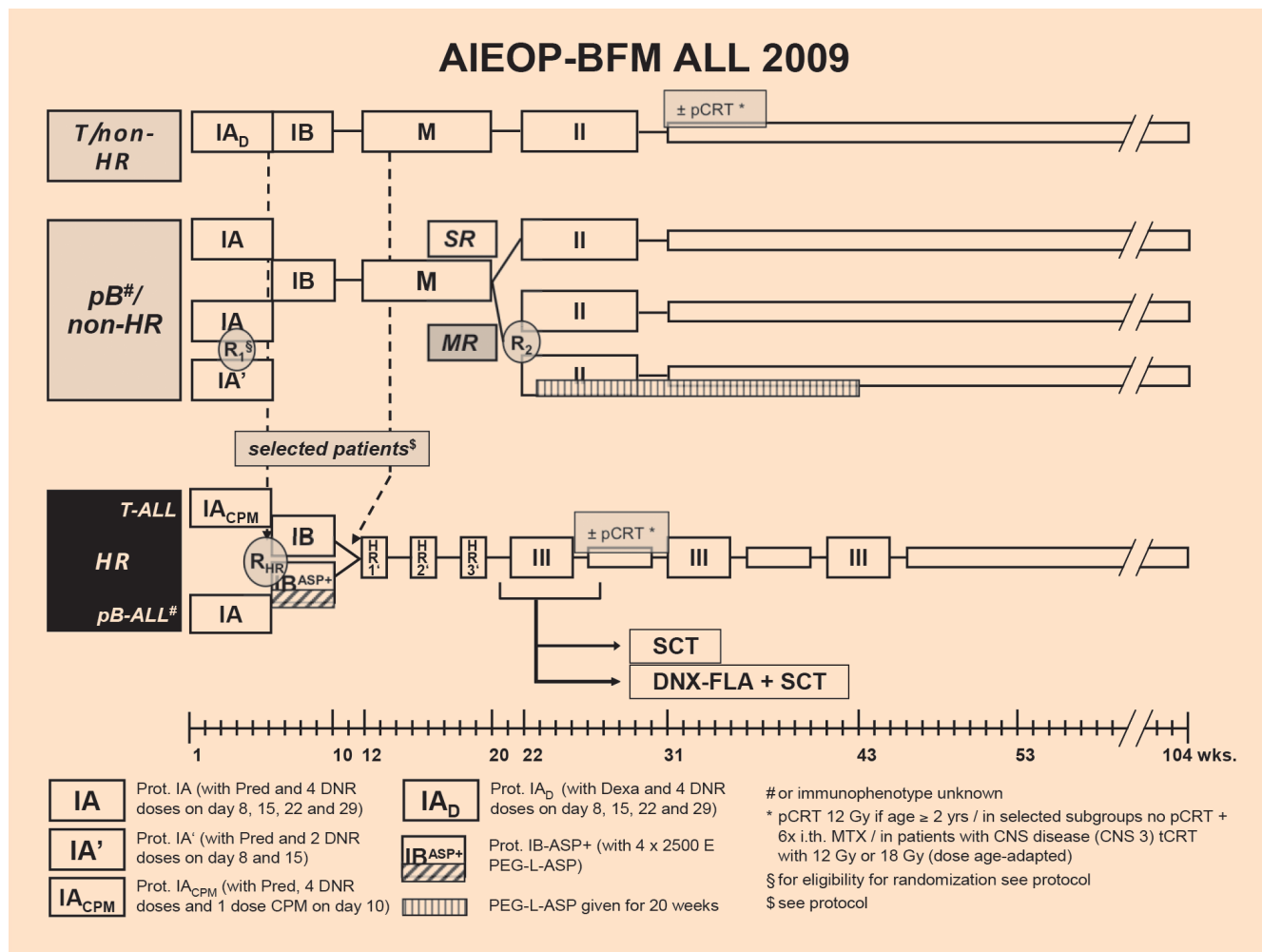


Abbildung 1

Eine Übersicht über das Behandlungsprotokoll zeigt Abb. 1.

Die Basis der klinischen Forschungsfragen stellt die Risikostratifizierung der Patienten dar, die vor allem auf primären biologischen Eigenschaften der Leukämiezellen sowie auf dem morphologischen und molekularen Ansprechen der Leukämie auf die Therapie beruht. Dabei wird unter anderem der Leukämiezellrückgang im peripheren Blut nach 7 Tagen Prednison und der Blastenrückgang im Knochenmark nach 14-tägiger Therapie, letzteres gemessen mittels Durchflusszytometrie (FACS-MRD), berücksichtigt. Morphologisch ist die Remission im Knochenmark am Ende der Induktion, d.h. nach 33 Tagen Therapie, entscheidend. Auf molekularer Ebene wird im weiteren Verlauf der Leukämiezellrückgang anhand von klonspezifischen Markern in den Leukämiezellen (Immunglobulinen-Rearrangements und T-Zell-Rezeptorgen Rearrangements) monitoriert. Der Tumorloadrückgang über insgesamt 12 Wochen Therapie wird

dabei mittels PCR-MRD analysiert, welcher die Basis für die finale Stratifizierung darstellt. Auf Grund all dieser Befunde werden risikoadaptierte randomisierte Therapiemodifikationen, im Sinne von Therapiereduktionen in Gruppen mit sehr guter Prognose (Randomisierung R1) oder Therapieintensivierungen bei Patienten mit verbesserungswürdigem Therapieergebnis, realisiert. Bei den beiden randomisierten Therapieintensivierungen (Randomisierung R2 und RHR) kommt das pegylierte E.coli L-Asparaginase-Präparat Oncaspar® zum Einsatz. Diese Asparaginase wird in den intensivierten Behandlungsarmen über einen Zeitraum von mehreren Wochen wiederholt verabreicht im Vergleich zur Standardverabreichung von nur einer oder zwei Dosen im entsprechenden Therapieabschnitt. Diese beiden Randomisierungen werden von einem intensiven pharmakologischen Monitoring, speziell der Asparaginaseaktivität, begleitet. Weiterhin stellt die Studie und die mit ihr verknüpfte Biomaterialbank eine Plattform für begleitende Forschungsprojekte zur ALL im Kindesalter dar.

Bis zum 31. Dezember 2013 konnten bereits 127 schweizer Patienten registriert werden, von denen 125 Patienten als Studienpatienten aufgenommen werden konnten. Zwei Patienten werden wegen chemotherapeutischer Vorbehandlung bzw. Vorliegen einer Philadelphia-Chromosom positiven Leukämie als Beobachtungspatienten geführt. Die erwartete jährliche Patientenrekrutierung in der Schweiz von 30 Patienten konnte damit deutlich überschritten werden (aktuell ca. 42 Patienten pro Jahr). Die Zusammensetzung des Schweizer Studienkollektivs ist vergleichbar mit der internationalen Patientengruppe. Es besteht eine Knabenwendigkeit mit 65% vs. 35% erkrankter Mädchen, am meisten sind Kleinkinder betroffen, 55% der Patienten sind 1 bis 5-jährig. Bei den meisten Patienten konnten wir keinen Befall des zentralen Nervensystems nachweisen (106/127, 83%), bei 13 Patienten (10%) fanden sich einzelne Leukämiezellen im Liquor (Zytospin) ohne Zellzahlvermehrung und nur 6 Patienten erfüllten die Kriterien eines Befalls des ZNS, was dann eine therapeutische Bestrahlung des Gehirns nach sich zieht. Sehr erfreulich war das gute Ansprechen von 95% der Patienten auf die 7-tägige Steroidvorphase (Prednison-Response) und nur einer von 127 Patienten war nach der Induktionstherapie am Tag 33 nicht in morphologischer Remission. Typischerweise überwogen B-Vorläufer-ALLs mit 84% (106 Patienten), 15.2% (19 Patienten) liessen sich immunphänotypisch als T-ALL klassifizieren, und nur bei 2 Patienten war eine Zuordnung nicht möglich.

26% der Patienten (33/127) wiesen das prognostisch günstige Fusionsgen ETV6/RUNX1 (früher TEL/AML1) auf, und nur bei zwei Patienten zeigte der leukämische Karyotyp eine Hypodiploidie (<45 Chromosomen), was in der aktuellen Studie für die Behandlung in der Hochrisiko-Gruppe qualifiziert.

Die finale Stratifizierung der Patienten in die 3 Risikogruppen Standardrisiko (SR), mittleres Risiko (MR) und Hochrisiko (HR) erfolgt aufgrund von zytogenetischen Eigenschaften der leukämischen Blasten (z.B. Hypodiploidie, BCR/ABL, MLL/AF4) und wie eingangs erwähnt aufgrund der Beobachtung des morphologischen, durchflusszytometrischen und molekularen Ansprechens der Leukämiezellen auf die Behandlung. Bisher wurden 30 Patienten (24%) in die SR-Gruppe stratifiziert, 70 (55%) in die MR-Gruppe und 21 (17%) in die HR-Gruppe.

Die oben erwähnten 3 Randomisierungen waren bezüglich Toxizitäten tolerabel. Die Compliance für die Randomisierung R2 in der MR-Gruppe mit intensiviertem Einsatz von Oncaspar® war allerdings sowohl in der Schweiz als auch in den anderen beteiligten Ländern unter dem erwarteten Bereich. Um die wichtige Studienfrage bzgl. des prognostischen Stellenwertes einer intensivierten Asparaginasebehandlung aber beantworten zu können, wird mit einer Verlängerung der Studienlaufzeit gerechnet.

Zusammenfassend konnten in den ersten 37 Monaten der Studienlaufzeit 127 Schweizer ALL Patienten in die AIEOP-BFM ALL Studie eingeschlossen werden. Diese Patienten profitieren vom Aufbau und ständiger Verbesserung der nationalen Studienzentrale am Universitäts-Kinderspital Zürich in vielerlei Hinsicht. Durch die Etablierung eines Schweizer Referenzlabors, Befundung und Bewertung aller relevanten Befunde und anschließender therapierelevanter Stratifizierung durch ein etabliertes Expertenteam, erhalten alle Patienten eine einheitliche und qualitativ hochwertige Beurteilung und standardisierte und überwachte Therapie ihrer schweren Erkrankung. Wir hoffen damit zu einer Verbesserung der Heilungsaussichten leukämiekranker Kinder beitragen zu können.

In ähnlicher Weise wie bei der Primärbehandlung der akuten lymphatischen Leukämie wird zurzeit die Rezidivstudie für Kinder und Jugendliche mit akuter lymphoblastischer Leukämie aufgebaut. In diesem internationalen kooperativen Behandlungsprotokoll (IntReALL 2010) beteiligen sich zahlreiche europäische Studiengruppen sowie Israel, Japan und Australien. Dabei werden in der Standardrisikosituation etablierte Kombinationen von verschiedenen Zytostatika eingesetzt und zusätzlich erfolgt eine Randomisation mit einer Antikörpertherapie (Epratuzumab).

Korrespondenz:

Dr. med. Nicole Bodmer
Studienärztin
Universitäts-Kinderspital
Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich
nicole.bodmer@kispi.uzh.ch

Targeting cancer epigenetics: the BET inhibitors

M. Salati, F. Bertoni, E. Zucca and A. Stathis
Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona

Introduction

Epigenetics refers to inheritable changes in gene expression caused by mechanisms that do not involve a change in the nucleotide sequence. Epigenetic mechanisms are essential in the normal regulation of gene expression and cellular differentiation and their disruption has been associated with the development and the progression of cancer. Aberrant DNA methylation of the promoters of tumor suppressor genes and histone deacetylation, can result in gene silencing and tumorigenesis in both haematological and solid tumors.¹ Preclinical studies have demonstrated that it is possible to obtain gene re-expression, cell differentiation, and tumor growth arrest by inhibiting the enzymes responsible for DNA methylation and histone deacetylation.² These studies established that epigenetic changes, distinct from genetic changes, are reversible and have supported the development of agents with epigenetic effect as anti-cancer agents. The initial efforts to target the epigenome have resulted in FDA approval of four agents with epigenetic effect (two DNA methyltransferase inhibitors- azacitidine and decitabine and two histone deacetylase inhibitors- vorinostat and romidepsin) for the treatment of myelodysplastic syndromes and T-cell lymphomas, respectively.

More recently, a new class of epigenetic modulators, represented by bromodomain and extra-terminal domain proteins inhibitors (BET-I) has been described and results of the preclinical and preliminary clinical activity of the first compounds tested, provide an exciting area of new drug development in solid tumors and hematologic malignancies. Here, we review recent advances in the field of BET inhibitors and outline results of the bromodomain inhibitor OTX015, a compound that is currently in phase I evaluation for patients with hematological malignancies at the Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI).

Bromodomains and BET proteins

A major epigenetic mechanism involved in the regulation of gene expression, in both normal and malignant cells, is represented by the modulation of the structure of chromatin through histone post translational modifications (including acetylation, methylation, phosphorylation, ubiquitination and small ubiquitin-like modification).³

Among the different histone modifications, lysine acetylation has a dynamic role in controlling gene transcription. Bromodomain (BRD) is a highly conserved motif of 110 amino acids that is found in proteins that interact with chromatin. BRD binds to ϵ -N-acetylated lysine residues in the histones and recruits chromatin-regulating enzymes such as transcription factors, histone acetylases and nucleosome remodelling complexes that ultimately control gene expression. Up to now, 56 bromodomains encoded in at least 46 proteins have been identified in humans and there is growing evidence that proteins-containing BRDs are involved in regulating DNA-templated processes such as transcription, replication, DNA repair and chromosome condensation. BRD-containing proteins have also been implicated in disease processes, including cancer, inflammation and viral replication.

Bromodomain and extraterminal (BET) proteins consist of a family of transcriptional co-regulators containing dual, mutually related and highly conserved bromodomain and an extraterminal protein-protein interaction domain in the carboxy-terminal region (ET). The presence of BRD confers to BETs the ability to recognize and bind to acetylated lysine on histone tails, recruit chromatin-modification macromolecular complexes and finally regulate the expression of target genes. The BET family includes 4 members sharing the same structural features and so-called bromodomain-containing proteins 2, 3 and 4 (BRD2, BRD3 and BRD4) whose expression is ubiquitous, and BRDT whose expression is confined to testis.⁴

BET proteins have emerged as key regulators of cell cycle control in normal mammalian cells. In particular, BRD2 is able to synergistically transactivate cell cycle regulatory genes such as cyclin D1, cyclin A, cyclin E and dihydrofolate reductase in combination with Ras or MEKK through E2Fs. BRD4 is required for the G2/M transition as well as for the transcriptional elongation through the recruitment of the positive transcription elongation factor complex (P-TEFb) to defined genomic locations in mitotic chromatin, promoting the phosphorylation and activation of RNA Pol II. In addition, BRD4 is a transcriptional coactivator of NF- κ B via specific binding to acetylated RelA. Interestingly, BRD4 has been linked to enhancement of c-Myc-dependent transcription, resulting in the expression of growth-promoting genes.

Given their crucial role in regulating different cellular key biological processes, it is not surprising that genetic abnormalities causing deregulation of BET proteins have been implicated in the development of several types of cancer.⁴⁻⁵

In fact, several tumor types have now been studied with regard to BRD genetic abnormalities. NUT midline carcinoma, a rare type of undifferentiated carcinoma, represents a prototype example of a tumor arising in the

context of BRD genetic abnormality through a translocation $t(15;19)(q14;p13.1)$ of the nuclear protein in testis (NUT) gene on chromosome 15q14 and the BRD4 gene on chromosome 19p13.1 or less frequently BRD3. Other translocations that mis-target chromatin binding gene expression modulators have been described in acute myeloid leukemia, multiple myeloma and lymphoma. Moreover, the correlation between mutations of many epigenetic regulators and cancer has already been reported in the past years.

BET proteins inhibitors

The discovery of such intriguing epigenetic target, has stimulated the research and efforts to develop new small molecules inhibitors, with the purpose of tailor therapies to specific cancer patients. In fact, it is currently hypothesized that through targeting of BET proteins it may be possible to modulate tumor gene expression, leading to selectively cancer cells death.⁶⁻⁸

So far, 4 highly potent and specific pan-BET inhibitors (I-BET762, JQ1, I-BET151 and OTX015) have shown interesting anti-tumor activity in preclinical models and two of them moved into the clinical phase of investigation (I-BET762 and OTX015). BET inhibitors share a common mechanism of action based on the displacement of BET bromodomains from chromatin by competitively binding to the acetyl-lysine recognition pocket, thus resulting in release from active chromatin and the suppression of downstream signal transduction events to RNA polymerase.

The first generation BET-I started with the development of JQ1, which proved to be highly effective in human cell lines and murine xenograft models of both hematological and solid cancers. For instance, the drug-induced displacement of BRD4-NUT fusion protein, the hallmark of NUT midline carcinoma, from chromatin was capable of promoting differentiation and growth arrest. Furthermore, tumor regression and increased survival were also reported in murine xenograft models treated with this compound.

Among hematological malignancies, JQ1 exhibited remarkable efficacy against *in vitro* and *in vivo* models of acute myeloid leukemia with MLL translocations, multiple myeloma and Burkitt's lymphoma, by means of rapid induction of cell-cycle arrest and induction of apoptosis. This agent has been also tested in preclinical models of solid tumors such as glioblastoma multiforme and lung cancer, suggesting potential therapeutic utility in both these solid cancer types.

More recently, structural modifications of JQ1 have led to I-BET151 that has provided similar results compared to its predecessor against tumors cell lines and xenograft models.

At present time, two ongoing phase I trials are evaluating the safety and the clinical activity of IBET762, which is one of the latest BET-I developed, both in solid tumors (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01587703) and hematological malignancies (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01943851).

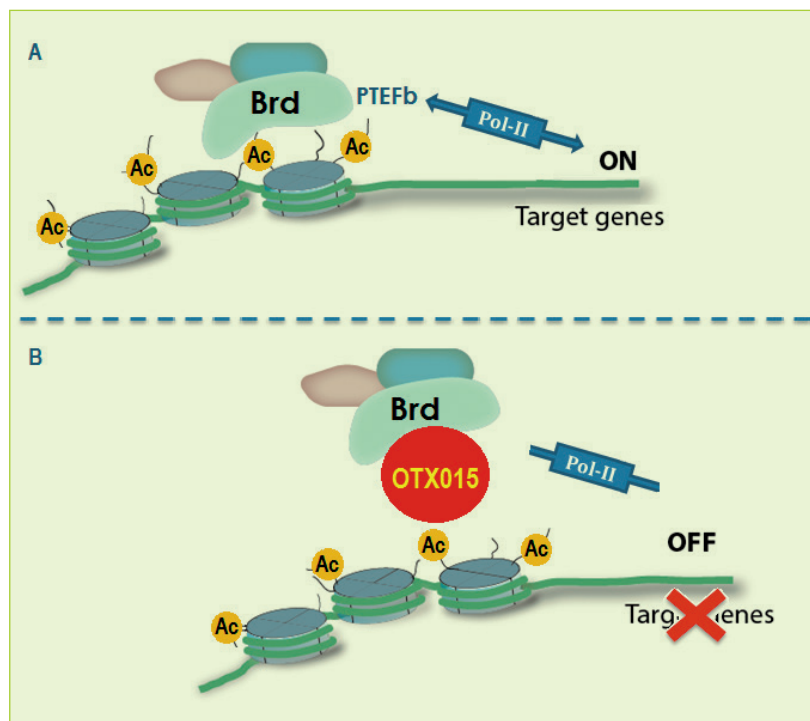


Figure. OTX015: Turning off bromodomains target genes transcription

Panel A. The functional unit of chromatin (nucleosome) is composed of DNA wrapped around a histone octamer, separated by linker DNA. Bromodomain and extra-terminal (BET) proteins bind to acetylated lysine residues (Ac) within histone tails, therefore enhancing transcription of target genes through the positive transcription elongation factor complex (PTEFb) and the subsequent recruitment of RNA polymerase II complex (Pol-II).

Panel B. The mechanism of action of OTX015 is schematized here. The displacement of bromodomain (BRD) from chromatin, induced by competitive bond of OTX015 to the acetyl-lysine recognition pocket, lead to the suppression of target genes transcription.

OTX015

OTX015 is one of the most promising BET-I that has recently advanced into the clinical phase of development. This is an orally available compound that exerts its anti-tumor effect through the inhibition of BRD2, BRD3 and BRD4, resulting in the epigenetic modulation of tumor gene expression.

OTX015 showed antiproliferative effects against a broad spectrum of hematological malignancies, including leukemias (AML, ALL, CML), lymphomas (ALCL, DLBCL, MCL, SMZL) and multiple myeloma, both in vitro and in vivo models⁹⁻¹⁰. The mounting evidence about c-Myc downregulation as result of BRD inhibition along with the well-known oncogenic driving role of this proto-oncogene in hematological malignancies, provide the rationale for evaluating OTX015 in selected hematological patients.

In preclinical studies, OTX015 was a potent inhibitor of BRD2, BRD3, and BRD4, with EC50 values from 10 to 19 nM. Binding of OTX015 to BRD2, BRD3, and BRD4 was inhibited by addition of OTX015 in a concentration-dependent manner, suggesting competitive inhibition. OTX015 inhibited the binding of BRD2, BRD3, and BRD4 to AcH4, with IC50 values from 92 to 112 nM. OTX015 inhibited the growth of a variety of human cancer cell lines; for most hematologic malignancies tested, GI50 values ranged from 60 to 200 nM. Oral administration of OTX015 significantly inhibited the growth of Ty82 BRD-NUT midline carcinoma tumors in nude mice, showing 79% TGI at 100 mg/kg qd and 61% TGI at 10 mg/kg bid.⁹

Following on from phase Ia trials in healthy volunteers, a Phase Ib, multicenter, clinical study is currently evaluating OTX015 in patients with hematologic malignancies. The primary endpoint of the study is to determine the maximum tolerated and recommended phase II dose of oral OTX015 in patients with acute leukemia, lymphoma and multiple myeloma. Secondary endpoints are safety profile, clinical antitumor activity, pharmacokinetics and pharmacodynamics. The Oncology Institute of Southern Switzerland participate in the study and patients with relapsed or refractory lymphomas or chronic lymphocytic leukemia can be included. Additionally, at the laboratories of the Institute of Oncology Research (IOR) in Bellinzona, preclinical work is ongoing focusing now on the identification of predictive markers of response of OTX015 in several lymphoma cell lines.¹⁰

Patients who meet the following inclusion criteria are eligible for the ongoing clinical study: histologically or cytologically proven hematological malignancy (acute leukemia, lymphoma or multiple myeloma), failure of all available standard therapies or contra-indication to receive standard treatment, good performance status (0-2 according to ECOG), adequate liver, bone marrow and

renal function; contrariwise, acute promyelocytic leukemia, peripheral cytopenias, uncontrolled leptomeningeal disease, other serious illness or medical conditions make those patients not eligible.

Successive cohorts of 3 patients are enrolled in two subsequent parts: a dose escalation phase subdivided into two subsets (acute leukemia and other hematological malignancies) followed by an expansion phase. Two different schedules are initially proposed depending on indication: patients with hematological malignancies other than acute leukemia will receive OTX015 continuously without planned rest period whereas patient with acute leukemia will initially take OTX015 over 14 consecutive days followed by a 7-day rest period. Cycles are every 21 days and tumor evaluations are foreseen every 6-8 weeks. Preliminary results of the ongoing study were presented at the AACR 2014 annual meeting.¹¹ Forty-two patients have been enrolled, 21 with acute leukemia—mainly acute myelogenous leukemia (AML)—and 21 with other hematological malignancies, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and multiple myeloma. These patients were assigned to a single dose of 10 mg, 20 mg, 40 mg, or 80 mg of OTX015 daily, or to two 40 mg doses of OTX015 daily. There were from three to six patients with acute leukemia and three to six patients with another hematological malignancy assigned to each dosing regimen.

Of the 38 patients evaluable for response, a clinically meaningful activity was seen in seven of them. Four of these seven patients received a single dose of 80 mg of OTX015 daily, one received 10 mg daily, and the other two received 40 mg daily. Treatment of three of these seven patients is ongoing, between two and six months from the start of treatment.

Among patients who clinically benefited are four with AML. One is experiencing an ongoing complete response. A second is experiencing a complete response with incomplete recovery, while a significant decrease in the number of leukemia cells in bone marrow and blood were observed in the two other patients with AML. Two patients with lymphoma, one with DLBCL and one with lymphoplasmacytic lymphoma achieved a partial remission, while a patient with follicular lymphoma has an ongoing minor response with clinical symptoms clearance.

The safety profile of OTX015 seems very favorable with only mild to moderate adverse events reported at the dose levels so far tested.

Conclusions

The availability of drug therapies aim at targeting epigenetic regulators has been a latest advance in the overall landscape of anti-cancer targeted strategies.

The encouraging results derived from the preclinical development of BET-I seem to make it possible to target

a since always considered «undruggable» targets such as chromatin, hence reverting epigenetic abnormalities of tumor cells. At the same time, this class of drugs might provide, for the coming years, an innovative therapeutic approach against a broad range of largely incurable cancers. Following the first encouraging results with demethylating agents and histone deacetylase inhibitors, preclinical work permitted to identify a new epigenetic target representing by bromodomain. The first compounds targeting BRD have entered clinical evaluation and OTX015, a highly potent BRD2, BRD3 and BRD4 inhibitor shows a favorable toxicity profile with responses across different hematological malignancies in a currently ongoing phase Ib study. With the conclusion of the first single agent studies, combination studies with other anticancer agents will be developed in the future while preclinical research is currently ongoing to elucidate predictive factors of response to this new and promising class of anticancer drugs.

References

1. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13;358(11):1148-59.
2. Cameron EE, Bachman KE, Myohanen S, Herman JG, Baylin SB. Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer. *Nat Genet* 1999;21:103-7.
3. Roberto Sanchez, Ming-Ming Zhou. The role of human bromodomains in chromatin biology and gene transcription. *Curr Opin Drug Discov Devel*. Sep 2009; 12(5): 659-665.
4. Belkina AC, Denis GV. BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012 Jun 22;12(7):465-77.
5. Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ. Targeting epigenetic readers in cancer. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):647-57.
6. Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, Shen Y et al. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature*. 2010 Dec 23;468(7327):1067-73.
7. Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc. *Cell*. 2011 Sep 16;146(6):904-17.
8. Zhao Y1, Yang CY, Wang S. The making of I-BET762, a BET bromodomain inhibitor now in clinical development. *J Med Chem*. 2013 Oct 10;56(19):7498-500.
9. Noel JK, Iwata K, Ooike S. Development of the BET bromodomain inhibitor OTX015. *Mol Cancer Ther* 2013;12(11 Suppl):C244.
10. Gaudio E, Kwee I, Bernasconi E et al. The BET-bromodomain inhibitor OTX015 shows synergism with several anticancer agents in preclinical models of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Proceeding of the 2013 AACR- NCI-EORTC Molecular Targets and Cancer Therapeutics Conference 2013*; (poster A119).
11. Hérait PE, Berthon C, Thieblemont C et al. BET-bromodomain inhibitor OTX015 shows clinically meaningful activity at non toxic doses: interim results of an ongoing phase I trial in hematologic malignancies. *AACR Meeting Abstracts 2014*; (CT231).

Correspondence:

Dr. med. Anastasios Stathis
IELSG Operation Office
IOSI, Ospedale San Giovanni
CH-6501 Bellinzona
ielsg@ticino.ch

13-ICML
13th International Conference on Malignant Lymphoma

Palazzo dei Congressi
Lugano (Switzerland)
www.lymphcon.ch

SAVE THE DATE: June 17-20, 2015

SAKK News

Annik Steiner, SAKK Coordinating Center, Bern

BOARD DECISIONS

At its regular board meeting on January 28, 2014, the SAKK Board accepted to conduct the following trials:

SAKK 23/13, coordinating investigator W. Weber, Universitätsspital Basel *Randomized controlled trial to evaluate the impact of a surgical sealing patch on lymphatic drainage after axillary lymph node dissection for breast cancer*

Axillary lymph node dissection (ALND) remains an integral part of surgical treatment of primarily node-positive invasive breast cancer. Closed axillary suction drains are archaic tools to prevent seroma after ALND by simple mechanical drainage at the cost of significant patient discomfort and increased length of hospital stay. The sealing agent TachoSil® allows a more nuanced approach to the management of axillary seroma prevention and may support efforts of the professional breast cancer community to decrease the duration of axillary drainage and finally, to abandon the drain from routine clinical practice.

SAKK 22/10 – translational research subprojects, coordinating investigators D. Thommen/A. Zippelius, Universitätsspital Basel *Dissecting the immuno-modulatory capacities of microtubule-blocking agents in cancer patients - a novel mechanism of action for T-DM1*

In this translational research subproject of trial SAKK 22/10, peripheral blood mononuclear cells from breast cancer patients treated with T-DM1 will be collected and assessed for immune cell activation. The aim is to gain a deeper understanding of the in vivo mechanisms in breast cancer patients treated with T-DM1.

SAKK 41/13, coordinating investigator U. Güller, Kantonsspital St.Gallen *Prospective, double-blinded, placebo-controlled, phase III randomized trial of adjuvant aspirin treatment in PIK3CA mutated colon cancer patients*

The potential benefits of aspirin regarding cancer-specific and overall survival in PIK3CA mutated colorectal cancer patients in two recent studies were not only statistically significant but also of great clinical relevance. However, the interesting findings of these retrospective analyses must be confirmed in a randomized, placebo-controlled trial to

exclude the possibility of selection bias. If the proposed SAKK phase III multicenter trial confirms the protective effect of aspirin on PIK3CA mutated colorectal cancer patients, a tremendous patient benefit in one of the most prevalent diseases would result. The Board members agreed to conduct this trial under the condition that the coordinating investigator comes up with funds covering 30% of the total costs before the protocol is further developed.

HOVON 132 / SAKK 30/13, coordinating investigator T. Pabst, Inselspital Bern *Randomized study with a run-in dose-selection phase to assess the added value of lenalidomide in combination with standard remission-induction chemotherapy and post-remission treatment in patients aged 18-65 years with previously untreated acute myeloid leukemia (AML) or high risk myelodysplasia (MDS) (according to IPSS-R risk score > 4.5)*

The Board members agreed to activate this trial by the Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON) as an SAKK trial. In single arm studies the addition of lenalidomide to chemotherapy has shown encouraging clinical response rates with acceptable side effects in acute myeloid leukemia (AML). Lenalidomide appears a highly active anti-AML drug that has mainly been examined in relapsed AML and in patients of older age, but not yet in the first line treatment in patients of younger age, neither as part of a combination of induction treatment, nor in maintenance treatment.

GRAALL-2013, coordinating investigator Y. Chandon, Hôpital Universitaire de Genève *Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL), evaluating the addition of a second late intensification course in B-lineage Ph-negative ALL, the addition of Nelarabine in high-risk T-lineage ALL, and the reduction of chemotherapy intensity in Ph+ ALL*

The Board members agreed to activate this trial by the Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) as an SAKK trial under the condition that 70% of the costs are covered. The GRAALL-2013 trial is subdivided in three distinct sub-studies: the GRAALL-2013/B for patients with B-lineage Ph-negative ALL; the GRAALL-2013/T for patients with T-lineage ALL; and the GRAAPH-2013 for patients with Ph+ ALL.

SAKK 19/13, coordinating investigator O. Gautschi, Luzerner Kantonsspital MEK162, *pemetrexed and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer and KRAS mutation: Phase IB trial by the SAKK including biopsy at progression (SAKK19/13 - BIOPRO2)*

There is a need for more effective therapies for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) driven by the RAS-MEK-ERK-pathway. Based on recent pre-clinical and clinical evidence, MEK-inhibition plus first line chemotherapy is the most promising new treatment for patients with NSCLC and KRAS mutations. Cispla-

tin plus pemetrexed is the preferred first line therapy for non-squamous NSCLC. Therefore, the combination of MEK162, pemetrexed and cisplatin in previously untreated patients with advanced NSCLC and KRAS mutation warrants further study.

STAMPEDE: new arm with abiraterone-enzalutamide, coordinating investigators G. Thalmann Inselspital Bern/D. Aebersold, Inselspital Bern *Systemic therapy in advancing or metastatic prostate cancer: Evaluation of drug efficacy. A multi arm multi-stage randomized controlled trial*

STAMPEDE is a multi-center, international randomized trial. The principal aim is to assess the safety and effectiveness of novel approaches to the treatment of prostate cancer. The design of the trial combines traditional and innovative approaches and aims to investigate new treatments. The Board members agreed to open the new arm involving abiraterone and enzalutamide.

Liaison persons for project groups

Gabriela Baerlocher is the new liaison person for the project group Leukemia and *Michele Ghielmini* is the new liaison person for the project group Lymphoma.

SAKK VOTING MEMBERS 2014

In 2013, a total of 1006 patients were accrued which means an increase compared to 2012 (912 patients). SAKK publishes a list of the voting members of each of its project groups at the beginning of the year. The centers become voting members of the project groups based on the following article in the project group regulations: Voting members shall recruit at least three evaluable patients per year into SAKK trials and/or trials from cooperative groups SAKK collaborates with; provided that sufficient feasible trials are open. Voting members that recruit less than three patients per year for two consecutive years may lose their voting member status and may be downgraded to the nonvoting membership.

The voting members for 2014 are as follows:

PG Breast Cancer, Voting members: 25

CHCVS Sion, CHUV Lausanne, Engeriedspital Bern, Hirslanden im Park Zürich, Hôpital Fribourgeois, HUG Genève, Inselspital Bern, IOSI Ticino, Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Chur, Kantonsspital Frauenfeld, Kantonsspital Luzern, Kantonsspital Münsterlingen, Kantonsspital St. Gallen, Kantonsspital Winterthur, Leuven Belgie, Spital Thun Simmental, Spitalzentrum Biel, Universitätsspital Basel, Universitätsspital Zürich, ZeTup St. Gallen, Radio-Onkologie Berner Oberland, Brust-Zentrum Zürich

New voting members 2014: Brustzentrum Thurgau, Hirslanden Brustzentrum Zürich Seefeld

Lost voting right 2014: Kantonsspital Olten, Hirslandenklinik Aarau, Andreasklinik Cham, SZO Brig, Frauenklinik Zürich

PG Gastrointestinal Cancer, Voting members: 32

CHCVS Sion, CHUV Lausanne, Hirslandenklinik Zürich, Hôpital Fribourgeois, HUG Genève, Inselspital Bern, IOSI Ticino, Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Chur, Kantonsspital Luzern, Kantonsspital Olten, Kantonsspital St. Gallen, Kantonsspital Winterthur, Spital Thun Simmental, Spitalzentrum Biel, Triemli Zürich, Universitätsspital Basel, Universitätsspital Zürich, Kantonsspital Liestal, Allgemeines Krankenhaus Wien, Krankenhaus der barmherzigen Schwestern Linz, Krankenhaus der Elisabethinen Linz, Maastric Clinic Maastricht, Universitätsklinik Innsbruck, Universitätsklinikum Salzburg, Budapest Laszlo Teaching Hospital, Charité Berlin, Universitätsklinikum Düsseldorf, Kliniken Essen, Universitätsklinik Giessen-Marburg, Universitätsklinikum Tübingen

New voting member 2014: Hôpital Claude Huriez Lille

Lost voting right 2014: Hirslandenklinik Aarau, Paris IGR, Klinikum Herford, Klinikum Ludwigsburg

PG Leukemia, Voting members: 9

CHUV Lausanne, HUG Genève, Inselspital Bern, IOSI Ticino, Kantonsspital Aarau, Kantonsspital St. Gallen, Universitätsspital Basel, Universitätsspital Zürich, Hôpital Fribourgeois

Lost voting right 2014: Kantonsspital Luzern

PG Lung Cancer, Voting members: 11

CHUV Lausanne, Hôpital Fribourgeois, Inselspital Bern, Kantonsspital Chur, Kantonsspital Luzern, Kantonsspital St. Gallen, Kantonsspital Winterthur, Leuven Belgien, Spital Thun Simmental, Universitätsspital Basel, Universitätsspital Zürich

Lost voting right 2014: Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Olten, Spitalzentrum Biel, HUG Genève, IOSI Ticino, CHCVS Sion

PG Lymphoma, Voting members: 24

Inselspital Bern, IOSI Ticino, Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Baden, Kantonsspital Chur, Kantonsspital Liestal, Kantonsspital Luzern, Kantonsspital St. Gallen, Kantonsspital Winterthur, Universitätsspital Basel, Universitätsspital Zürich, Copenhagen, Helsinki, Hirslandenklinik Zürich, IEO Milano, Karolinska Huddinge Stockholm, Oslo, Spital Thun Simmental, Umea, Uppsala

New voting members 2014: Kantonsspital Olten, Tromsø, Karolinska Solna Stockholm, Ospedale San Raffaele

Lost voting right 2014: Triemli Zürich

PG New Drugs, Voting members: 4

CHUV Lausanne, IOSI Ticino, Kantonsspital Chur, Kantonsspital St. Gallen

PG Urogenital Tumors, Voting members: 22

Universitätsspital Basel, Inselspital Bern, IOSI Ticino, Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Chur, Kantonsspital Luzern, Kantonsspital Münsterlingen, Kantonsspital St. Gallen, Triemli Zürich, Universitätsspital Zürich, CHCVS Sion, Hirslandenklinik Zürich, Universitätsklinik Dresden, Universitätsklinik München, Universitätsklinik Rostock, Universitätsklinik Würzburg, Universitätsklinikum Tübingen

New voting members 2014: Spital Thun Simmental, CHUV Lausanne, Kantonsspital Winterthur, University of Ghent Belgium, Charité Berlin

AWARDS AND PROMOTIONS

In February 2014, *Andreas Wicki* (University Hospital Basel), *Christoph Mamot* (Kantonsspital Aarau) and *Reto Ritschard* (University Hospital Basel) received the Pfizer Research Prize in Oncology together with eight other scientists who were awarded for their outstanding achievements in basic research and clinical research. The work of *Wicki*, *Mamot* and *Ritschard* was published in the *Lancet Oncology* under the title *Tolerability, safety, pharmacokinetics, and efficacy of doxorubicin-loaded anti-EGFR immunoliposomes in advanced solid tumours: a phase 1 dose-escalation study*. The Pfizer Research Prize is awarded annually by the Pfizer Research Prize Foundation.

Roger Stupp, director of the Clinic for Oncology at the University Hospital of Zürich received the Levin Award 2013 by the US Society for Neuro-Oncology (SNO). The Victor Levin Award and Lecture is named in honor of SNO's founder, Dr. Victor Levin. This award is given each year to an individual with a career commitment to neuro-oncology who has demonstrated leadership and, through scientific innovation, has made extraordinary achievements in neuro-oncology research.

Rolf A. Stabel, senior physician at the University Hospital Zürich, is the new president of the European Society for Medical Oncology (ESMO) since January 2014.

Christoph Mamot, chief physician of the Medical Oncology Division at the Kantonsspital Aarau has been promoted to *Prof. Christoph Mamot*. As of April 1, 2014, he will officially take over the management of the regular SAKK member Aargau and will be legal representative of this SAKK Center in the SAKK General Assembly.

Panagiotis Samaras, senior physician oncology at the University Hospital Zürich has been promoted to *PD Dr. P. Samaras* (Habilitation).

Niklaus Schäfer, senior physician oncology/nuclear medicine at the University Hospital Zürich has been promoted to *Prof. Niklaus Schäfer* by an SNSF professorship (Swiss National Science Foundation).

Elisabeth Oppliger Leibundgut, head of the Laboratory for Molecular Diagnostics and Stem Cell Laboratory, Department of Hematology at the Inselspital Bern has been promoted to *PD Dr. pharm. E. Oppliger Leibundgut* (Habilitation).

PUBLICATIONS Q1 2014**Urogenital Cancers**

Rothermundt C, Hayoz S, Templeton AJ, Winterhalder R, Strebel RT, Bärtschi D, Pollak M, Lui L, Endt K, Schiess R, Rüschoff JH, Cathomas R, Gillessen S. **Metformin in Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Phase 2 Trial (SAKK 08/09)**. *Eur Urol*. 2014 Jan 4.

Breast Cancers

Decensi A, Sun Z, Guerrieri-Gonzaga A, Thürlimann B, McIntosh C, Tondini C, Monnier A, Campone M, Debled M, Schönenberger A, Zaman K, Johansson H, Price KN, Gelber RD, Goldhirsch A, Coates AS, Aebi S. **Bone mineral density and circulating biomarkers in the BIG 1-98 trial comparing adjuvant letrozole, tamoxifen and their sequences**. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Feb 1.

PRESENTATIONS**ELCC 2014 European Lung Cancer Conference Geneva Poster**

Gautschi O. et al. **Thymidylate synthetase (TYMS) expression is not predictive in patients with metastatic NSCLC treated with pemetrexed, cisplatin and bevacizumab in the SAKK19/09 trial**.

SAKK DATES 2014

August 28	Training Course for CRCs & CTNs
September 2	Board Meeting
October 21	Board Meeting
October 23&30	Investigators' Education
November 19	General Assembly
November 20&21	Semi-Annual Meeting

Correspondence:

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

COOPERATION BETWEEN SAKK SITES WITHIN THE GeDDiS TRIAL

Within the framework of collaboration with the London Sarcoma Service, University College London, the SAKK Working Group Sarcomas currently participates in a randomized phase III trial. This trial assesses the palliative first line chemotherapy in locally advanced, unresectable or metastatic high-grade soft tissue sarcomas: *GeDDiS - A prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first line treatment in previously untreated locally advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas.*

The SAKK Board agreed to participate in this trial despite being aware of the fact that the accrual phase will be very short (maximally one year). The extensive negotiation process with the sponsor led to a prolonged trial activation phase in Switzerland. Therefore, the effective recruitment phase was only eight months (May – December 2013). It was finally decided that only three of the initially planned eight participating sites would be activated in Switzerland: Aarau, Bellinzona and St.Gallen. The Working Group Sarcomas suggested that patients should be transferred to the activated sites. The number of patients treated within the GeDDiS trial finally reached a total of eight, thanks to the support of other sites within the SAKK network that referred patients from Chur and Winterthur. This is a high achievement, considering the rareness of the disease and the time period of accrual. SAKK/St.Gallen ranks on position eight among a total of 30 participating sites regarding recruitment.

The medical care of the patients was referred either completely to the site St.Gallen for the trial treatment – with back-referral after trial treatment completion – or, in one single case, the treatment was partially applied both in

St.Gallen and in Chur. For the latter, an appropriate contract was set up between the two sites which defined in detail the responsibilities and procedures to be conducted by the individual physicians.

In summary, the GeDDiS trial can be considered as an example for valuable international collaboration in clinical research in a rare disease and illustrates the successful cooperation within the SAKK network. The goal of recruiting at least ten patients for this trial was almost reached. The accrual of eight patients still can be considered a success under the restrictive circumstances. Hence, activation of a trial at a limited number of sites and referrals of patients from the entire network to those sites participating in the respective trial can strengthen the overall commitment and will ultimately reduce the administrative workload. Furthermore, such an approach has the potential to reduce costs significantly – which is in general of high relevance for the SAKK and in particular for non-commercial trials such as GeDDiS.

The size of the country and excellent public transportation in Switzerland facilitate collaborations. Travelling to a SAKK site does usually not involve any issues. However, appropriate motivation of patients by the treating physician is a key condition.

We would like to encourage other SAKK project groups and working groups to consider patient referral for trials with small patient populations or in the field of rare diseases. Although the number of actively participating sites may be reduced by such an approach, the contribution to the overall accrual will remain high. This strategy can help to participate in very specific trials and eventually contribute to gaining access to new therapeutic options as well as new collaborations.

*Christian Rothermundt, coordinating investigator
Regula Lustenberger, trial coordinator*

Orphan **Malignancies** seminar

thymic neoplasms
small-cell carcinoma

Zürich, Thursday, 18.09.2014

Venue: The Central Plaza Hotel, Central 1, CH-8001 Zürich, Tel. +41 44 256 56 56, www.central.ch

Information: SAKK Coordinating Center, Effingerstrasse 40, CH-3008 Bern, Tel. +41 31 389 91 91, sakkcc@sakk.ch

<http://sakk.ch/en/calendar/sakk-events>

Congenital aplastic anaemia

Regula Angst, Pediatric Oncology/Haematology,
Kantonsspital Aarau

Case description

A girl aged 4 years and 4 months (2011) was referred by the paediatrician for poor weight gain (smaller than P3), stunted growth (smaller than P3) and microcephaly (smaller than P3). Café-au-lait spots were present on the back. The blood picture revealed a normal haemoglobin of 116 g/L. The erythrocytes showed an elevated MCV of 93 fL. The reticulocyte count was 1.6%. The leucocyte count was slightly below normal at 7 G/L. And at 890/ μ L, the neutrophil count showed moderate neutropenia. The platelet count was low at 50G/L.

The clinical findings and the abnormal blood picture together were suggestive of congenital aplastic anaemia.

The bone marrow tests that followed revealed a normocellular bone marrow in the aspirate and the biopsy material with maturing trilineage haematopoiesis and reduced megacaryopoiesis. The stem cell cultures showed a reduced proliferation capacity (erythroid and neutrophil colonies).

Cell analysis, which was carried out in a special laboratory, revealed an age-related reduction in the mitogenic response of lymphocytes and also a spontaneous blockade of the proliferating cells in the G2 phases and increased sensitivity to mitomycin C.

All these findings are consistent with the diagnosis of Fanconi anaemia.

Determination of the complementation group confirmed the diagnosis. Our patient was found to fall into the complementation group FA-A. A mutation analysis was also carried out. This showed a major biallelic deletion in the patient, namely exon 7 to exon 20 (c.EX7_20del).

The mutation analysis carried out in the mother showed a major deletion c.EX7_30del.

No test material could be obtained from the father of the patient.

Characteristics of Fanconi anaemia

Fanconi anaemia is a complex disease. It is characterized by physical abnormalities, progressive bone marrow failure and increased risk for cancers.

About 75% of patients with Fanconi anaemia have physical abnormalities.

These take the form of deformities or the absence of anatomical structures, which can also have an impact on function.

The most common such abnormalities are microsomia, skin lesions such as generalized hyperpigmentation, café-au-lait spots, hypopigmented areas and changes of the upper extremities. In particular these changes affect the thumbs, causing hypoplasia or complete absence of the thumbs, duplication of the thumbs, triphalangeal thumbs and absent or hypoplastic radii, but only with concomitant malformation of the thumbs.

Further changes affect the lower extremities, skeleton, eyes, ears, CNS, cardiovascular system, kidneys, gastrointestinal tract and gonads. The patient may also show retarded development.

Most haematological manifestations develop during the first decade of life and generally start with thrombocytopenia and leukopenia. In time, pancytopenia then develops as a result of bone marrow failure. The cumulative incidence of bone marrow failure is estimated to be 90% at the age of 50 years.

Malignant tumours that occur in patients with Fanconi anaemia take the form of haematological malignancies, especially MDS and AML (incidence 10-30%), and also solid tumours, especially carcinoma of ENT, the oesophagus, the urogenital tract and the anal region (incidence 25-30%).

Both haematological and also non-haematological malignancies often occur in younger years and are frequently more aggressive than the same tumours in patients without Fanconi anaemia.

The penetrance of clinical symptoms is variable. For example, there are people with Fanconi anaemia who show neither physical abnormalities nor bone marrow insufficiency. Within families the symptoms of disease are frequently the same.

Epidemiology

Fanconi anaemia is the most common congenital aplastic anaemia. The incidence is 1:360,000 births with a carrier frequency of 1:300 and autosomal recessive inheritance. In some populations, the carrier frequency is estimated at 1:100. (Ashkenazi Jews, Spanish gypsies and black South Africans).

Diagnosis

An increased spontaneous chromosomal breakage and chromosomal breakage induced by clastogenic substances (diepoxybutane or mitomycin C) are suggestive of Fanconi anaemia.

Other chromosomal breakage syndromes must also be considered in the differential diagnosis, such as Bloom syndrome, ataxia telangiectasia, Nijmegen breakage syndrome or Seckel syndrome.

A further test is the measurement of cell cycle kinetics using flow cytometry. Fanconi anaemia is characterized by an increased number of cells, which are arrested in the G2/M phase after the addition of clastogenic substances. The diagnosis of Fanconi anaemia is definitively confirmed by the determination of the complementation group and mutation analysis.

Prenatal and preimplantation diagnosis (chorionic villous sampling, amniotic fluid) is possible if the mutation is known in the family concerned.

Genetics

Fanconi anaemia is an inherited autosomal recessive disorder except for mutations of the complementation group FANCB, which is an X-linked chromosomal disorder.

At present, at least 13 complementation groups are known. If the complementation group is known, the mutation responsible can be determined by sequencing the corresponding gene.

Genotype/phenotype correlation

Correlations between genotype and phenotype are only just being discovered.

In general it can be said that a so-called null mutation causes more severe symptoms than a hypomorphic mutation.

It is known, for example, that the most severe physical abnormalities occur more frequently in patients with mutations in FANCC IVS4+4A->T; FANCD1/BRCA2, FANCD2/FANCG; FANCI; FANCN/PALB2.

The early occurrence of aplastic anaemia is seen, for example, in FANCA; FANCC IVS; FANCG, FANCI. Leukaemia is frequently observed in complementation group FANCD1/BRCA2; FANCN/PALB2. Medulloblastoma and Wilms' tumours are also more frequently found in these complementation groups.

Function of FANC proteins

These proteins are active during the S phase of the cell cycle and are involved in the repair of DNA lesions that arise during DNA replication.

Phenotype of FANC anaemia cells

These cells show not only increased spontaneous and induced (DEB, MMC) chromosome instability, but also increased sensitivity to other agents capable of damaging DNA, such as O₂ radicals and ionizing radiation. There are defects in DNA repair and intrinsic stem cell defects (haematopoiesis, gonads).

Treatment options

With regard to the haematological system, androgens may be used to improve the cytopenia. These agents have a fa-

vourable effect in particular on the anaemia. The effect on the platelet count and leucocyte count is variable. Androgen therapy is known to have potential hepatotoxic side effects, including liver tumours. The development of resistance to treatment is possible, usually within a few years.

Haematopoietic growth factors (G-CSF): these may lead to an increase in the neutrophil count. Bone marrow examination with cytogenetic testing should be carried out before using these factors because they carry the risk of stimulating a malignant clone.

These are symptomatic treatment options, the benefits of which are often of limited duration.

The only curative therapy for haematological manifestations of Fanconi anaemia is stem cell transplantation (stem cells from bone marrow, peripheral stem cells, and umbilical cord stem cells).

Transplantations are also increasingly carried out using cells from unrelated donors.

The choice of conditioning regimen is a challenge because of the increased toxicity of the chemotherapy and radiotherapy generally used.

With regard to solid tumours, as mentioned above, tumour treatments involving the use of cytostatic agents and radiotherapy are associated with increased toxicity. Early detection of a tumour and surgical removal of the tumour are therefore the best prerequisites for a cure.

Course of disease in the patient described above:

After the diagnosis was established, additional imaging procedures were carried out that involved the minimum possible exposure to radiation. These imaging procedures revealed hypoplasia of the metacarpals and phalanges of both thumbs, slight torsional deformity in right convex scoliosis of the lumbar spine and spina bifida of S1. No evidence of other anatomical or functional organ changes. Normal psychomotor development and neuropsychological findings consistent with the age of the patient.

Three years after the diagnosis was established, the girl is doing well clinically. She is in the 1st class of primary school. Physically her height and weight gain are just below the 3rd percentile.

Haematologically she shows a marked downward trend in the platelet count with values between 15 and 20 G/L. To date, however, there are no haemorrhagic manifestations, and also no platelet transfusions have been necessary as yet. The leucocyte count is within normal limits. The absolute neutrophil count is mostly between 500 and 1000/μL. No serious infections.

Annual bone marrow examinations (aspirate and biopsy) show increasing hypocellularity, but no signs suggesting the development of MDS or leukaemia.

Likewise no cytogenetic changes suggestive of MDS. In view of the increasing severity of the cytopenia, the possibility of a bone marrow transplantation is currently under discussion with the centre. Since the girl is the first and only child, an unrelated donor would have to be found.

Prognosis for the girl

The course of the disease to date suggests that, if a haematological stem cell transplantation cannot be carried out, there is a strong likelihood that the girl will need drug therapy for the cytopenia and possibly also transfusions.

With regard to the increased risk for cancer, regular bone marrow testing should continue, along with cytogenetic analysis, for possible haematological neoplasia. Regular check-ups are necessary to detect malignant neoplasia early on. From the age of 10 years onwards, regular oropharyngeal examinations are recommended. Regular gynaecological examinations are recommended from the age of 16. HPV vaccination should be carried out from the age of 9 years for possible prophylaxis against tumours in the genital region.

For reasons of tumour prophylaxis it is generally recommended that toxic substances (including tobacco and alcohol) be avoided.

Caution should also be exercised in examinations that involve exposure to radiation.

In due course the girl must be informed about the full spectrum of the disease and given genetic counselling.

Conclusion

Fanconi anaemia is a complex disease that is potentially life-threatening as a result of bone marrow insufficiency and malignant tumours.

In children with the above-mentioned malformations or cytopenia of uncertain aetiology and in adults who develop the kind of tumours described above at an atypically young age, Fanconi anaemia should be considered. It is important to establish the diagnosis to ensure that patients can be given the appropriate care.

Literature

1. Fanconi Anemia. Alter BP, Kupfer G. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD; Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, (eds) GeneReviews® [internet] Seattle (WA), University of Washington, Seattle;1993-2014, initial posting 14 Feb. 2002, updated 7 Feb. 2013.
2. Fanconi Anemia. Guidelines for Diagnosis and Management, Third edition 2008, Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
3. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 7TH Edition.

Correspondence:

Dr. med. Regula Angst
Consultant Haematologist / Oncologist
Kantonsspital Aarau AG
Tellstrasse, CH-5001 Aarau
kinderhaematonko@ksa.ch

PROGRAMME RARE DISEASES – NEW APPROACHES AN INITIATIVE OF GEBERT RÜF STIFTUNG

SUBMISSION OF APPLICATIONS

- The documents must be submitted by a member of the project management team.
- The application should include a letter of recommendation from the Institute / Department Head.
- An application form can be downloaded from the Gebert RUF Stiftung website: grstiftung.ch.
- The final date for submission is August 8, 2014.

PROJECT EVALUATION AND MONITORING

- The projects will be evaluated by the programme Advisory Board.
- The Foundation's decision will be communicated in early November 2014.
- Managers of the successful projects will be invited to negotiate contracts with Gebert RUF Stiftung, which will define the deliverables and reporting requirements.
- All copyrights, patent rights and rights of use remain with the project management.

ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Rudolf Marty, Chairman of the Board of Trustees of Gebert RUF Stiftung; Prof. Dr. Susan Gasser, Friedrich Miescher Institute, Member of the Board of Trustees; Prof. Dr. Josef Jiricny, University of Zurich; Prof. Dr. Denis Monard, Swiss Academy of Sciences; Prof. Dr. Marco Schapira, University of Geneva; Prof. Dr. Jürg Schifferli, University of Basel, Member of the Board of Trustees; Prof. Dr. Mehdi Tafti, University of Lausanne

PROGRAMME MANAGEMENT

Gebert RUF Stiftung, Bäumleingasse 22, 4051 Basel
Dr. Pascale Vonmont, Deputy Director, pascale.vonmont@grstiftung.ch, t 061 270 88 24
grstiftung.ch

MAKING SCIENCE EFFECTIVE

Gebert RUF Stiftung aims to help applied scientific projects with major potential to achieve a market breakthrough. The funding strategy is based on time-limited areas of activity, such as "Rare Diseases – New Approaches".

CALL FOR PROJECTS 2014



— GEBERT RÜF STIFTUNG —
WISSENSCHAFTLICHE BEWEGUNG

RARE DISEASES – NEW APPROACHES

IMPETUS FOR SWISS RESEARCH INTO RARE DISEASES

With CHF 2 million p.a., the programme promotes applied research aimed at developing and implementing innovative approaches or technologies. Target: improving diagnosis and treatment of rare diseases. The call is open to researchers at Swiss universities, university hospitals, federal institutes of technology, universities of applied sciences and to research institutions affiliated with Swiss universities.

Application deadline: August 8, 2014

Trends in Survival from Cancer of the Corpus uteri in Switzerland

Viola Heinzlmann-Schwarz¹, Matthias Lorez² and the NICER Working Group[§]

¹ Department of Gynecology/Gynecological Oncology, University Hospital Basel

² National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), c/o University of Zurich

Keywords: Cancer, Endometrium, Corpus uteri, Relative Survival, Survival, Switzerland

Introduction

Swiss incidences as well as mortality rates for cancer of the corpus uteri have decreased slightly over the last 20 years [1]. In the recent past (2006-2010), about 16 in 100'000 women were diagnosed each year with endometrial cancer, while 3 in 100'000 died of their disease. The most common type of cancer is adenocarcinoma of the endometrial lining, which is the most common malignancy of the female genital tract in the Western world.

There are no simple and reliable ways to screen for uterine cancer, but due to symptoms at early stages of the disease, most diagnoses occur early enough that surgery alone may be adequate for cure. Diagnostic symptoms can be postmenopausal bleeding, pyometra or abnormal endometrial cells identified on Pap smear (25%) [2]. It is important to consider the diagnosis of endometrial cancer also in perimenopausal women with abnormal, intermenstrual or increasingly heavy periods [3]. In such patients also a history of anovulation due to obesity or polycystic ovaries should be seen as risk factor. The etiology of abnormal bleeding in endometrial cancer patients can be due to exogenous hormone intake (10-30%), atrophic endometritis/vaginitis (30%), endometrial cancers (15%), cervical/endometrial polyps (10-30%) and endometrial hyperplasia (5%). Less often, it can be due to cervical cancers, uterine sarcomas, urethral caruncles or trauma (10%).

Endometrial cancers are classified into type I (80%) and type II (20%) [4]. The most common type I is estrogen-related, low grade endometrioid, associated with atypical endometrial hyperplasia and is generally expressing estrogen and/or progesterone receptors (ER/PR positive). Risk factors are therefore either endogenous (obesity, anovulatory cycles, estrogen secreting tumors) or exogenous estrogen exposure (unopposed hormone replacement therapy, Tamoxifen). Other risk factors include diabetes, hypertension, age above 60 years and certain genetic mutations. Type II cancers are completely unrelated to estro-

gen or endometrial hyperplasia, are ER/PR negative and present as high grade or poor prognostic cell types such as serous, clear cell and mucinous tumors. Patients are often multiparous and have a family history of breast cancer.

Preoperative diagnosis can be best performed via Pipelle de Cornier, which has shown a sensitivity of 99.6% in postmenopausal and 91% in premenopausal patients, with a false negative rate of only 10% [5]. Nevertheless, hysteroscopy and dilatation and curettage remains the gold standard, although the tumor grade is often underestimated. Transvaginal ultrasonography enables the visualization of the endometrial thickness, with endometrial cancers showing an endometrial thickness of 18.2 +/- 6.2 mm [6]. All cancers (100%) and 95% of patients with hyperplasia demonstrated an endometrial thickness of over 5 mm, so that the main rule needs to be: persistent postmenopausal bleeding in the setting of normal sonographic findings requires endometrial sampling [7, 8]. In premenopausal women with polypoid intrauterine lesions it might be helpful to use sonohysterography before hysteroscopic resection. The diagnostic gold standard, however, is still hysteroscopy and fractional curettages. It is important that endocervical curettages (ECC) are always performed first in order to exclude endometrial contamination and to rule out endocervical cancer involvement. However, false positive ECC are found in stage II cancers in 40 to 50%. If the diagnosis is expanded and the ECC are negative, a wedge or cone biopsy might be helpful.

Surgical treatment in endometrial cancer has improved during the past decade due to the development of minimally invasive techniques. Studies have shown that not only is the total laparoscopic hysterectomy equally effective as the open surgical procedure [9], it is also associated with a significantly decreased risk of major surgical adverse events [10], improved quality of life [11] and cost-effectiveness [12]. In the present descriptive study, epidemiological information from tumour registries of several Swiss cantons have been combined to examine the development in survival pattern of patients diagnosed with primary endometrial cancer during the last 30 years.

Methods

This study is based on the National Core Dataset (NCD) managed by the National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) for the purpose of national cancer monitoring in Switzerland. Sixteen of 26 Swiss cantons have transmitted cancer data to the NCD up to diagnosis date 31.12.2010. Cancer cases from thirteen cantons were pooled for this report: Basel-Stadt and Basel-Land (BS/BL), Fribourg (FR), Geneva (GE), Graubünden and Glarus (GR/GL), Lucerne (LU), St. Gallen, Appenzell Ausserrhoden and Appenzell Innerrhoden (SG/AR/AI), Ticino (TI), Valais (VS) and Zurich (ZH). The cantons of Neuchâtel, Jura and Vaud could not be included, because

Cantons	Diagnosis period	Number of cases				Person-years	% of pooled person-years
		0-54	55-64	65-74	75 +		
ZH	1980-2010	449	860	1034	954	21192	29.7
SG/AR/AI	1980-2010	265	467	511	452	14053	19.7
GE	1980-2010	208	397	437	420	12008	16.8
BS/BL	1981-2008	195	430	508	453	13564	19.0
TI	1996-2010	96	163	146	173	2988	4.2
VS	1989-2010	130	184	176	163	4029	5.6
GR/GL	1989-2010	84	137	145	132	3204	4.5
FR	2006-2010	19	35	33	36	276	0.4
LU	2010	7	4	12	10	17	0.02
Total		1453	2677	3002	2793	71331	100.0

Table1: Number of malignant cases for cancer of the corpus uteri used for survival analysis in the Swiss national dataset, stratified by Swiss cantons and age group. Thirteen cantons are covered by nine cancer registries.

they do not provide information on survival to the NCD. Cancer registries recorded all incident cancer cases diagnosed in their resident population and assessed cases' survival by active and/or passive follow-up until 31.12.2010. We extracted 11'532 malignant cancer diagnoses for corpus uteri and unspecified parts of uterus (ICD-10 C54-C55) from 1980 to 2010. Only 3.5% of tumours had been assigned the unspecified anatomic site code (C55). For the cantons BS and BL the latest available year of diagnosis was 2008. We excluded all cases diagnosed at death (N=98) or with a death certificate as the only source of information (N=107). Case finding via death certificates was infrequent: between 1.1% and 3.8%, depending on cancer registry and diagnosis year. Patients with multiple primary tumours were included [13]. Excluded were N=1'402 or 12.2% of cases, because no active follow-up has been performed. Recent active follow-up was lacking for N=1'498 (13%) cases. The vital status of these cases was set lost to follow-up using the date of last contact. Because we did not assume survival up to 31.12.2010 in the absence of reported death, our survival estimates will be conservative. Using the assumption of survival in the absence of reported death could overestimate survival because two large registries did not utilize death certificates for several diagnosis years: ZH (1980-1996) and BS/BL (1981-2001, 2008). The maximal difference between conservative and possibly overestimated survival proportions in any of the analysis endpoints was +9.1% (5-year survival, age-group 75+, 1990-1999), and for age-standardized survival +5.7% (5-year survival, 1990-1999). A total of 9'925 cases remained for analysis, with 45% of observations uncensored (i.e. patients who have died). Completeness of case ascertainment for cancer of the corpus uteri could be assessed in the cantons GE, GR/GL, SG/AR/AI, TI and VS and was found to be higher than 95% within one year after the date of diagnosis for diagnosis years 2005-2010 [14].

Observed survival (OS) and relative survival (RS) were derived for consecutive time intervals of increasing length after diagnosis during which the hazards were assumed to remain constant. Time intervals were: 0-0.1, 0.1- 0.3, 0.3-0.6, 0.6-1.0, 1.0-1.5, 1.5-2.0, 2.0-2.5, 2.5-3.0, 3-4, 4-5 and 5-6 years. RS was calculated as the ratio of the observed survival of cancer cases and the expected survival of persons in the general population matching in age, sex, calendar year of death and cantonal pool [15]. Expected cancer survival was estimated using the Ederer II method applied to all-cause mortality tables for the cantons combined [16]. All-cause death probabilities, transformed from age-, sex- and calendar year-specific death rates, were interpolated and smoothed using the Elandt-Johnson formula [17]. RS ratios were estimated using the `strs` command (version 1.3.7) [18] written for the Stata Statistical Software [19]. Partially complete survival analysis was used for the comparison in Table 2. Period survival analysis [20] was used for the analysis of time trends in Table 3. In brief, partially complete analysis describes the survival of cases defined by dates of diagnosis, and period analysis defines cases by follow-up dates. RS estimates were age-standardized using weights specific for cancer of the corpus uteri from the International Cancer Survival Standards (ICSS) [21]. Standard weights for age groups were: 0.19 (0-54 years), 0.23 (55-64), 0.29 (65-74) and 0.29 (75+). Ninety-five percent confidence intervals (95% CI) were estimated using Greenwood's method [22] in partially complete analysis and in period analysis by applying the delta method to a transformation of the cumulative hazard. For age-standardized RS, 95% CI were estimated as described in [21].

To test for linear time trends of RS, the annual percentage change and its 95% CI was estimated with the Joinpoint Regression Program v4.0.4 [23].

Results

This report combines more than 71'000 person-years of survival experience for women diagnosed with malignant cancer of the corpus uteri (Tab. 1). The data pool contains increasing numbers of cancer registries over time. Until 1995, only the cantons ZH, SG/AR/AI, GE and BS/BL contributed to the pool, whereas canton TI joined in 1996, canton FR in 2006 and canton LU in 2010. The cantons ZH, SG/AR/AI, GE and BS/BL contributed more than 85% of the total cases.

Ages at diagnosis ranged from 25 to 100 years. The median age at diagnosis was 67 years (interquartile range 58-76). Just five percent of patients were diagnosed below age 47. The age distribution of the patients remained stable over time. The most common anatomic sub site within the body of the uterus was the endometrium (73.2%), and the most common primary malignancy was adenocarcinoma (77.5%). Poorly specified carcinomas were <3%. Information regarding tumour detection was available from the cantons GE, VS and FR and revealed that symptoms were responsible for detection in 81% of the cases.

The survival experience of women diagnosed with cancer of the corpus uteri is shown in Tab. 2 for survival proportions at one and five years after diagnosis, and by survival curves in Fig. 1. The age-standardized relative survival (RS) proportions in women, diagnosed between 1990 and 1999, were 88.1% and 70.5% for one and five years after diagnosis, respectively. A decade later (2000-2009), the age-standardized RS had improved only slightly to 90.3% and 75.2%. The largest survival improvement of 9.4% was seen in the oldest age group (75+; 5 year-RS).

Temporal survival trends were analysed at higher resolution using seven consecutive time periods of three year duration, starting in 1990 and ending in 2010 (Tab. 3). The annual percentage changes (APC) were not significantly larger than zero for short term RS (one year after diagnosis) as well as for long term survival (five years after diagnosis). Persons above 75 years of age at diagnosis seemed to have gained slightly (APC 0.7% for RS after five years, statistically not significant). The APC in age-standardized RS proportions were close to zero: 0.1% [CI -0.1 to 0.3%] and 0.2% [CI -0.2 to 0.7%] for one and five year survival, respectively.

Discussion

The main strength of our study is the large number of primary cancer cases that could be combined from thirteen Swiss cantons. The data spans 30 calendar years, thus allowing the analysis of changes over time. There are, however, important limitations to our study. Neither the histological type of the primary tumour nor the progression stage of the disease has been taken into account. We

cannot exclude distortion of our results by changes in the case mix over time.

There have been major improvements in the treatment of endometrial cancer over the past 30 years. These are

		Calendar period of diagnosis 1990 - 1999 ³					
Years since diagnosis	Age in years	Observed survival %	95% CI ¹		Relative survival %	95% CI ¹	
			LL	UL		LL	UL
1	00 - 54	95.3	92.9	97.0	95.5	93.1	97.2
	55 - 64	92.9	90.9	94.5	93.4	91.3	95.0
	65 - 74	87.9	85.7	89.8	89.0	86.8	90.9
	75 +	73.3	70.2	76.1	78.1	74.8	81.1
	all ages	86.0	84.8	87.2	88.0	86.7	89.2
5	00 - 54	83.2	78.9	86.7	84.3	79.9	87.8
	55 - 64	79.6	76.3	82.5	82.1	78.7	85.0
	65 - 74	65.7	62.3	68.9	71.1	67.4	74.5
	75 +	36.2	32.5	39.8	51.9	46.7	57.1
	all ages	63.4	61.5	65.2	71.0	68.8	73.0
1	stand. ²	86.2	85.0	87.4	88.1	86.8	89.3
5		63.7	61.9	65.4	70.5	68.4	72.6
		Calendar period of diagnosis: 2000 - 2009 ⁴					
1	00 - 54	95.7	93.6	97.0	95.8	93.8	97.2
	55 - 64	94.1	92.5	95.5	94.6	92.9	95.9
	65 - 74	90.9	89.0	92.5	91.9	90.0	93.5
	75 +	77.5	74.9	79.9	81.7	79.0	84.3
	all ages	88.6	87.5	89.6	90.3	89.2	91.3
5	00 - 54	86.2	82.8	89.0	87.1	83.6	89.9
	55 - 64	80.1	77.2	82.7	82.2	79.2	84.9
	65 - 74	71.1	68.0	74.0	76.0	72.7	79.0
	75 +	45.4	42.1	48.6	61.3	56.8	65.6
	all ages	68.2	66.5	69.8	75.3	73.4	77.1
1	stand. ²	88.7	87.7	89.7	90.3	89.2	91.3
5		68.6	67.0	70.1	75.2	73.4	77.0

¹ CI (confidence interval); LL (lower limit); UL (upper limit)

² Age-standardized using ICSS weights

³ Diagnoses 1990-1999 were followed-up to 31.12.2000

⁴ Diagnoses 2000-2009 were followed-up to 31.12.2010

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

(a) the improvement in minimally invasive surgical techniques which are equivalent in outcome but reduced in morbidity; (b) the subspecialisation of gynaecologists as gynaecological oncologists, being experts for gynaecological cancer treatments; (c) the concentration of cancer treatment in cancer centres with multidisciplinary and multi-professional care teams; and (d) the increase in knowledge about genetic causes of endometrial cancer which (e) has improved genetic counselling and preventive measures for patients with Lynch Syndrome.

Treatment is performed increasingly with specialist knowledge about disease development, genetic triggers and the need for individual tailoring of treatment as to the particular histological subtype of endometrial cancer. Endometrial cancers have been divided into two types by their genetic origin, epidemiology and behaviour and ear-

ly stage cancers have been divided even further into three groups by their risk of recurrence, based on tumour grade, histological subtype, lymphovascular stromal and myometrial invasion. Up to date treatment requires fast triaging during surgery depending on the tumour extension into the myometrium and the histological subtype, thus asking for expert surgical and pathological assessment during the procedure. The surgeon needs to be able to add surgical procedures like lymphadenectomies to his routine hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) procedure.

Although these conditions are known to improve patient outcome [24], many gynaecologists still continue to operate on endometrial cancers in a private setting without expert help. Whilst this might be tolerable for a well differentiated endometrioid endometrial cancer which is

		Calendar period of death or censoring							APC ² [95% CI]
		1990/1992	1993/1995	1996/1998	1999/2001	2002/2004	2005/2007	2008/2010	
Years since diagnosis	Age in years	RS ¹ % [95% CI]	RS ¹ % [95% CI]	RS ¹ % [95% CI]	RS ¹ % [95% CI]	RS ¹ % [95% CI]	RS ¹ % [95% CI]	RS ¹ % [95% CI]	
1	00-54	97.3 [92.5; 99.2]	97.8 [92.9; 99.5]	92.0 [85.8; 95.6]	94.0 [88.2; 97.1]	94.6 [90.0; 97.2]	96.6 [92.7; 98.5]	96.3 [92.1; 98.3]	-0.1 [-0.3; 0.2]
	55-64	94.4 [90.5; 96.9]	91.5 [86.6; 94.8]	94.3 [90.5; 96.7]	96.1 [92.6; 98.0]	95.1 [91.8; 97.3]	94.2 [90.9; 96.4]	94.1 [90.4; 96.5]	0.0 [-0.2; 0.2]
	65-74	90.6 [86.2; 93.8]	88.8 [84.2; 92.3]	89.5 [85.3; 92.7]	91.3 [87.3; 94.3]	91.2 [87.4; 94.0]	93.2 [89.7; 95.7]	92.7 [88.8; 95.5]	0.2 [0.1; 0.4]
	75 +	78.4 [71.9; 84.0]	76.9 [70.3; 82.6]	83.2 [77.1; 88.3]	81.6 [75.7; 86.6]	85.1 [79.7; 89.5]	82.8 [78.1; 86.8]	78.3 [72.5; 83.2]	0.2 [-0.4; 0.8]
5	00-54	88.0 [80.3; 93.1]	87.6 [80.1; 91.6]	83.5 [75.5; 89.2]	79.2 [70.7; 85.5]	79.8 [71.9; 85.8]	90.9 [85.4; 94.6]	89.3 [83.5; 93.3]	0.2 [-0.5; 0.9]
	55-64	82.3 [76.1; 87.3]	83.7 [77.4; 88.7]	81.9 [75.8; 86.9]	86.4 [80.7; 90.8]	84.3 [78.9; 88.8]	83.0 [77.9; 87.2]	80.1 [74.5; 84.7]	-0.1 [-0.5; 0.3]
	65-74	77.0 [70.2; 83.0]	73.9 [67.2; 79.8]	77.3 [70.8; 83.0]	71.9 [65.6; 77.5]	75.9 [69.8; 81.2]	83.2 [77.6; 87.9]	75.1 [69.1; 80.3]	0.2 [-0.6; 1.0]
	75 +	58.8 [49.0; 68.6]	50.3 [41.6; 59.2]	57.2 [47.0; 67.4]	64.2 [55.0; 73.1]	63.9 [55.3; 72.3]	66.9 [59.0; 74.5]	60.4 [52.9; 67.7]	0.7 [-0.5; 1.9]
1	stand. ³	89.2 [86.7; 91.2]	87.7 [85.1; 89.9]	89.2 [86.8; 91.3]	90.1 [87.8; 92.0]	91.0 [88.8; 92.7]	91.0 [89.1; 92.6]	89.5 [87.3; 91.4]	0.1 [-0.1; 0.3]
5		75.0 [71.0; 78.6]	71.9 [68.1; 75.3]	73.7 [69.6; 77.4]	74.4 [70.5; 77.8]	75.1 [71.4; 78.3]	79.9 [76.6; 82.7]	74.7 [71.4; 77.6]	0.2 [-0.2; 0.7]

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

² Annual percentage change

³ Age standardized using ICSS weights

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

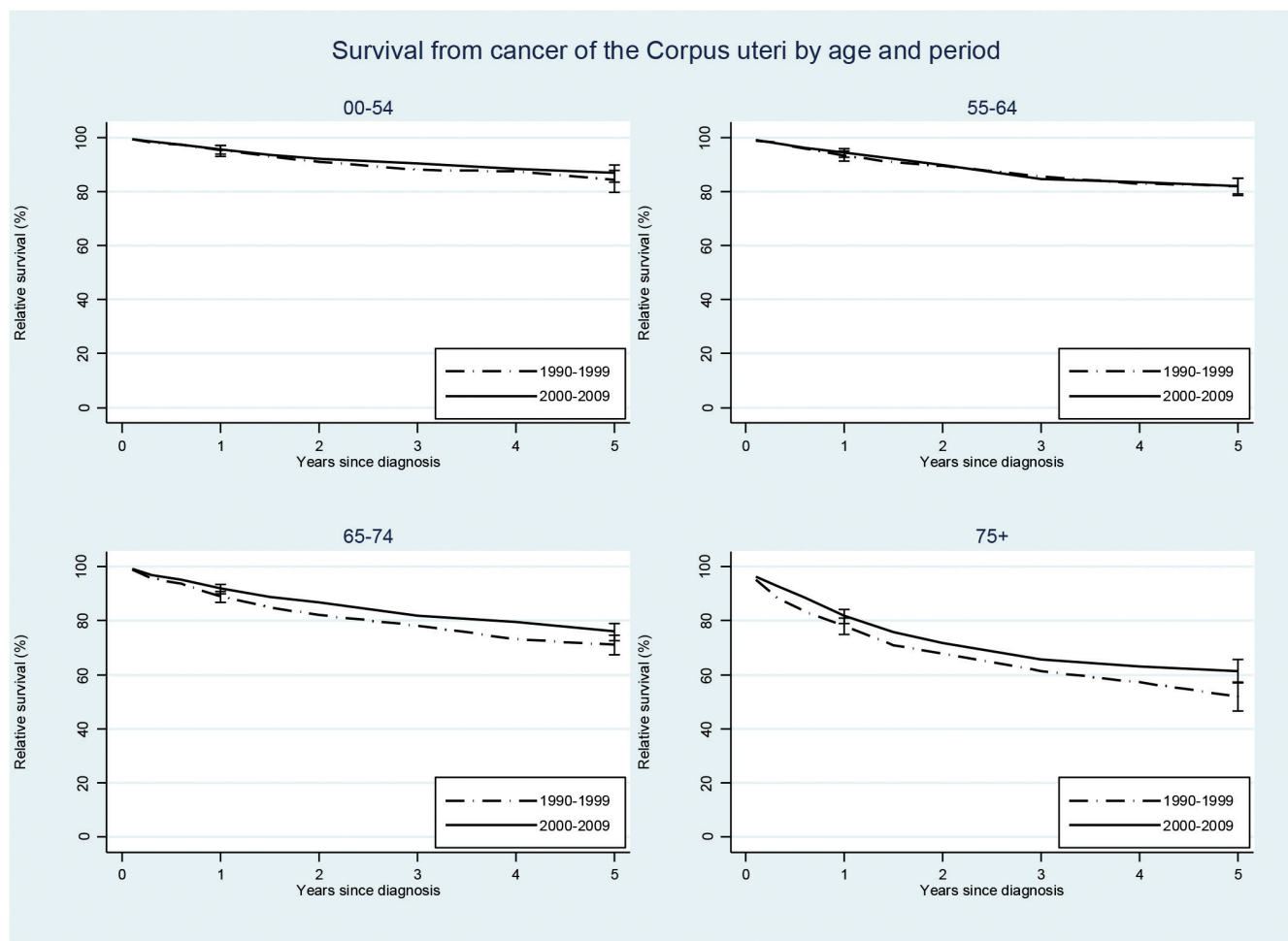


Figure 1: Age-specific relative survival curves for two calendar periods of diagnosis (1990-1999 and 2000-2009). 95% confidence intervals are shown for survival proportions at one and five years after diagnosis. Cases of cancer of the corpus uteri were pooled from 12 Swiss cantons (ZH, SG/AR/AI, GE,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

cured in a FIGO stage IA disease when a standard hysterectomy and BSO is performed, it is inadequate for a more advanced endometrioid cancer and particularly for highly aggressive histotypes like serous or clear cell cancers, which need to be operated like an ovarian cancer and should therefore be performed by trained gynaecological oncologists.

An increasing number of private gynaecologists are sending elderly patients with multiple comorbidities to gynaecological cancer centres for treatment due to the risk of complications. It is possible that this contributed to the observed slight improvement in outcome for elderly patients in the present descriptive study. This high risk group might benefit most from the expertise of a large interdisciplinary group, intensive care units, interprofessional meetings and particularly minimal invasive surgical techniques.

References*

1. For trends of cancer incidence and mortality see NICER website at <http://nicer.org/>
2. Zucker PK, Kasdon EJ and Feldstein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer*, 1985. 56: 2256-2263.
3. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Heffler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, Reinthaller A and Heffler L. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer*, 2009. 9: 460.
4. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP and Linkov F. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control*, 2010. 21: 1851-1856.
5. Dijkhuizen FP, De Vries LD, Mol BW, Brölmann HA, Peters HM, Moret E and Heintz AP. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2000. 15: 372-376.
6. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norström A and Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultraso-

nography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol.*, 1991. 164: 47-52.

7. Saccardi C, Gizzo S, Patrelli TS, Ancona E, Anis O, Di Gangi S, Vacilotto A, D'Antona D and Nardelli GB. Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study. *Endocr Relat Cancer*, 2013. 20: 455-462.
8. Chandavarkar U, Kuperman JM, Muderspach LI, Opper N, Felix JC and Roman L. Endometrial echo complex thickness in postmenopausal endometrial cancer. *Gynecol Oncol.*, 2013. 13: 109-112.
9. Janda M, GebSKI V, Forder P, Jackson D, Williams G and Obermair A; LACE Trial Committee. Total laparoscopic versus open surgery for stage 1 endometrial cancer: the LACE randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*, 2006. 27: 353-363.
10. Obermair A, Janda M, Baker J, Kondalsamy-Chennakesavan S, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede DH, Pather S, Simcock B, Farrell R, Robertson G, Walker G, McCartney A and GebSKI V. Improved surgical safety after laparoscopic compared to open surgery for apparent early stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 1147-1153
11. Janda M, GebSKI V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, McCartney A, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Walsh T, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede CD, Pather S, Simcock B, Farrell R and Obermair A. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol.*, 2010. 11: 772-780.
12. Graves N, Janda M, Merollini K, GebSKI V, Obermair A; LACE trial committee. The cost-effectiveness of total laparoscopic hysterectomy compared to total abdominal hysterectomy for the treatment of early stage endometrial cancer. *BMJ Open*, 2013. 3: e001884.
13. Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L, Carrani E, Soerjomataram I, Grande E, Zigon G, Brenner H and the EURO CARE Working Group. Multiple tumours in survival estimates. *Eur J Cancer*, 2009. 45(6): 1080-1094.
14. Lorez M, and the NICER Working Group. Completeness of case ascertainment in Swiss cancer registration. 2013. (in preparation)
15. Ederer F, Axtell LM and Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr* 6: 101-121, 1961.
16. Ederer F and Heise H. Instructions to IBM 650 Programmers in Processing Survival Computations. Methodological note no 10, End Results Evaluation Section. 1959. Bethesda MD, National Cancer Institute.
17. Elandt-Johnson RC and Johnson NL. *Survival Models and Data Analysis*. New York: John Wiley&Sons 1980.
18. Dickman PW, Coviello E and Hills M. Estimating and modelling relative survival. *The Stata Journal* (in press).
19. StataCorp LP: *Data Analysis and Stata Statistical Software*. Release 12: 2011. College Station, TX (USA), StataCorp.
20. Brenner H and Gefeller O. An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer*, 1996. 78(9): 2004-2010.
21. Corazziari I, Quinn M and Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur J Cancer*, 2004. 40(15): 2307-2316.
22. Cox DR, Oakes D. *Analysis of survival data*. New York (USA), Chapman and Hall/CRC 1984.
23. Jointpoint Regression Program, Version 4.0.4 - May 2013; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
24. Vernooij F, Heintz AP, Coebergh JW, Massuger LF, Witteveen PO and van der Graaf Y. Specialized and high-volume care leads to better outcomes of ovarian cancer treatment in the Netherlands. *Gynecol Oncol.*, 2009. 112: 455-461.

* For additional information on cancer in Switzerland, please see the NICER website at <http://nicer.org/>

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

Correspondence:
Matthias Lorez, NICER
ml@nicer.org



Vielfalt statt Einfalt Du simple au complexe

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

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

Organisatoren/Organisateurs

SSMG SCAM

Universität Zürich
Institut für Hausarztmedizin
UniversitätsSpital Zürich

Co-Veranstalter/Co-organisateurs

IUMG Institut Universitaire de Médecine Générale
Faculté de Biologie et de Médecine
Université de Lausanne

BIHAM

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Gastgesellschaften/Sociétés invitées

Hausärzte Schweiz
JHaS
Junge Hausärztinnen und -ärzte Schweiz
Giornate mediche di base Svizzera

Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin
Société Suisse de Médecine Interne Générale
Società Svizzera di Medicina Interna Generale
Swiss Society of General Internal Medicine

ssp sgp

SAPP/ASMPP

SFGG-SPSG

Partner/Partenaires

Vifor Pharma

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

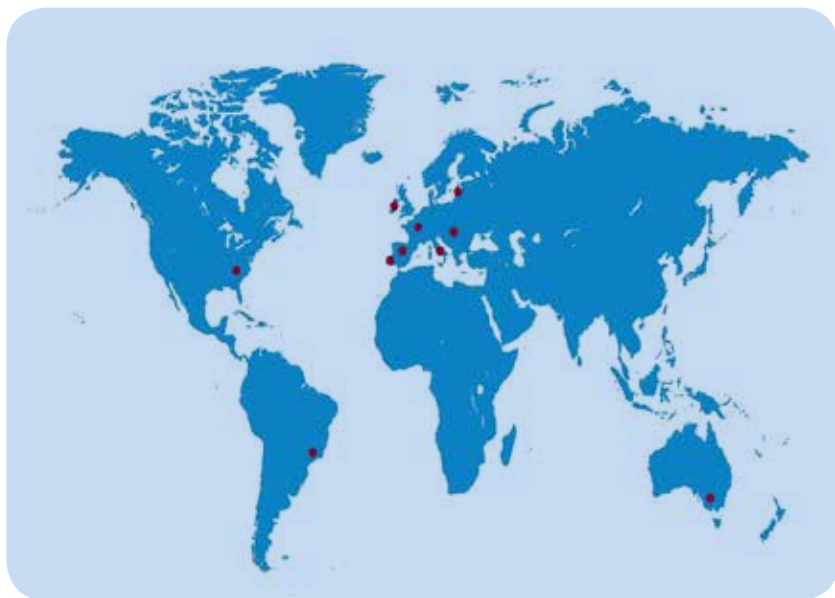
European School of Oncology – Ulm University

CCL1: Certificate in Competence in Lymphoma

The first cohort of the Certificate in Competence in Lymphoma (CCL) concluded in March 2014 in Reisenburg Castle, University of Ulm, Germany where 20 students from four continents sat and passed the final exam after following the 14 month curriculum in the presence of the four CCL chairs:

J.O. Armitage, US – M. Bergmann, DE – F. Cavalli, CH – S. Stilgenbauer, DE

Participants country of residence



The programme was made up of three face to face seminars and four on-line modules outlined below with their respective scientific directors.

Module 1: Basic research, epidemiology and pathology of lymphoma: G.Gaidano, IT and R. Gascoyne, CA

Module 2: Principles of diagnostics, management and clinical trials: M. Gospodorowicz, CA, A. Hagenbeek, NL and A. Lister, UK

Module 3: Lymphoma subtypes Part I: Mature B-cell neoplasms: B. Coiffier, F, J. M. Vose, US and E. Zucca, CH

Module 4: Lymphoma subtypes Part II: PTLD, T-cell and NK-cell neoplasms and Hodgkin lymphoma: M. Federico, IT and A. Engert, D

With the positive feedback we received from the students, we believe that we are in a strong position to proceed with the next CCL cohort which is scheduled to start in February 2015.

Below please find comments from student Margaret Doyle MSc Pharm from Ireland who completed the first CCL:

«Overall, as mentioned, I have had a fantastic experience, learnt so much, made some great new friends and met new colleagues, and overall feel more comfortable that I can have meaningful conversations with treating physicians now that will help us in the industry support you in providing the best care possible to patients. Yes, it was tough, but so is everything worthwhile – nothing more so than patients!

The faculty and organisers were extremely interactive, giving us a chance to engage, either in a group session or on a 1:1 basis, answering all of our questions – a service we will miss moving forward.

The experts who shared their knowledge with us were integral in the successful delivery of the modules; quite often you would need to attend EHA or ASCO to hear these speakers, and then it is in a room of several hundred people!

The final seminar in particular, albeit very intensive after an exam was superb. The visit to Ulm University was highly appreciated and helped understanding through practical experience.»



CERTIFICATE OF COMPETENCE IN LYMPHOMA

The European School of Oncology in co-operation with Ulm University is presenting a structured Certificate of Competence in Lymphoma Programme, an academically recognised curriculum of studies, that was developed with the contribution of internationally recognised physicians and scientists in the field of haemato-oncology.

PROGRAMME

The Programme, which is offered on a part-time basis using blended-learning modules and seminars, is divided in **three attendance seminars and four e-learning modules**. Over the duration of **14 months** the Programme provides a total of 405 hours of comprehensive learning, accordingly reported with a workload of 14 European Credit Transfer and Accumulation System Points (ECTS) by Ulm University. Three attendance seminars (2 seminars in Switzerland and 1 seminar in Germany) represent 75 hours of workload and 3 ECTS, and four e-learning modules represent 330 hours, reported with 11 ECTS.

The first edition started in January 2013 and concluded in March 2014.
The second edition is planned for February 2015 - April 2016.

ELIGIBILITY

The Programme is designed for **oncologists** and **haematologists** (medical oncology, haematology, internal medicine, radiation oncology, pathology), but it is equally accessible to graduates in **natural sciences** who are engaged in the field of oncology, especially in the field of lymphoma.

ADMISSION AND DEADLINES

Admission to the Certificate of Competence in Lymphoma Programme is by competitive application only and the selection will be based on the eligibility criteria and selection procedure.

Applications will be considered if received completed with all required documents and within the deadline. Attendance is limited to 20 participants.

Applications for admission to the second edition will be available through the online application system and the deadline will be announced in 2014 through the website: <http://www.eso.net/pagine-interne/ccl-introduction.html>

CERTIFICATE

Upon successful completion of the Programme, participants will obtain an **academic certificate** issued by the European School of Oncology and Ulm University assigning **14 ECTS** and a diploma supplement by Ulm University.



Chairs:

J.O. Armitage, US

M. Bergmann, DE

F. Cavalli, CH

S. Stilgenbauer, DE

**FURTHER
INFORMATION AT
WWW.ESO.NET**



Jahresbericht 2013: Knapp 14 Millionen Franken für die Krebsforschung

krebsforschung schweiz
recherche suisse contre le cancer
ricerca svizzera contro il cancro
swiss cancer research

Kurt Bodenmüller, Stiftung Krebsforschung Schweiz

Die Stiftung Krebsforschung Schweiz unterstützte die Forschung in der Onkologie im Jahr 2013 mit 13,9 Mio. Franken. Finanziert wurden insgesamt 75 Forschungsprojekte, Stipendiaten und Forschungsorganisationen.

Total 180 Forschungsgesuche wurden im letzten Jahr beim Bereich Forschungsförderung der Krebsforschung Schweiz und der Krebsliga Schweiz eingereicht – zehn Anträge mehr als im Vorjahr. Davon empfahl die Wissenschaftliche Kommission (WiKo), die sämtliche Gesuche fachlich evaluiert, 91 Projekte zur Unterstützung. Die Krebsforschung Schweiz finanzierte 50 Projekte mit insgesamt 10,3 Mio. Franken. 13 Forschungsarbeiten wurden von der Krebsliga Schweiz unterstützt. 28 Projekte, welche die WiKo als qualitativ gut beurteilt hat, konnten aufgrund fehlender Mittel nicht finanziert werden.

Mit rund drei Viertel entfiel der Grossteil der Fördergelder auf die freie Projektforschung. Von den 50 bewilligten Projekten stammen 21 aus der Grundlagenforschung, 20 Arbeiten betreffen die klinische Forschung, fünf Projekte sind im Bereich der psychosozialen Forschung und vier Forschungsvorhaben in der Epidemiologie angesiedelt.

Zusätzlich unterstützte die Krebsforschung Schweiz sieben Stipendiaten mit 0,9 Mio. Franken und stellte sechs Forschungsorganisationen knapp 2,0 Mio. Franken zur Verfügung für zentrale Grundleistungen, die diese zugunsten der translationalen, klinischen und epidemiologischen Forschung in der Schweiz erbringen. Knapp 0,7 Mio. Franken wurden zur Finanzierung des Nationalen Krebsprogramms 2011–2015 sowie von europäischen Organisationen und wissenschaftlichen Tagungen verwendet. Insgesamt förderte die Krebsforschung Schweiz im

Berichtsjahr 75 krebsrelevante Forschungsvorhaben mit einem Gesamtbetrag von 13,9 Mio. Franken.

Weitere Informationen zur Stiftung und ihrem Engagement für die Forschungsförderung im letzten Jahr finden sich im neu gestalteten Jahresbericht 2013, der ab Mitte Juni in Deutsch, Französisch und Italienisch erhältlich ist.

Wiederum stehen die Forschenden und ihre Arbeiten im Zentrum der Publikation. Vorgestellt werden vier ausgewählte Projekte zu folgenden Themen:

- Grundlagenforschung: Das Lymphsystem als Waffe gegen Krebszellen
- Klinische Forschung: Gezielte Strahlentherapie von bösartigem Schilddrüsenkrebs
- Psychosoziale Forschung: Mit massgeschneiderten Informationen die Entscheidungsfindung erleichtern
- Epidemiologische Forschung: Überprüfung von Wirksamkeit und Zugang zur HPV-Impfung

Bestellungen in gedruckter Form: Tel. 031 389 91 16, info@krebbsforschung.ch

Download als PDF-Datei: www.krebbsforschung.ch/de/publikationen.html

Korrespondenz:

Kurt Bodenmüller
Krebsforschung Schweiz
kurt.bodenmueller@krebbsforschung.ch

Das Krebstelefon – weit mehr als ein telefonisches Angebot

Cordula Sanwald, Krebsliga Schweiz

Viele verstehen das Krebstelefon der Krebsliga Schweiz vor allem als ein telefonisches Angebot. Es ist aber längst mehr als das. Es ist ein mehrsprachiger Informations- und Beratungsdienst, der verschiedenste Leistungen in sich vereint, die kontinuierlich verbessert und erweitert werden. Und die Nachfrage steigt.



Seit 16 Jahren ist sie beim Krebstelefon für Ratsuchende da: Teamleiterin Erika Gardi.

«Krebstelefon guten Tag, wie kann ich Ihnen helfen?». 19 Jahre ist es her, dass das Krebstelefon der Krebsliga Schweiz erstmals damit begann, Ratsuchende feinfühlig mit grundlegenden Informationen zu versorgen, um sie dabei zu unterstützen, selber Entscheidungen im Zusammenhang mit ihrer Krebserkrankung treffen zu können. Seither wurde das Angebot kontinuierlich ausgebaut. Dahinter steckt viel Erfahrung, aber auch jede Menge statistischer Auswertungen, Schlussfolgerungen und Weiterentwicklung. Denn das Krebstelefon ist ein professioneller Informations- und Beratungsdienst, seine sechs Beraterinnen um Teamleiterin Erika Gardi und Abteilungsleiterin Sabine Jenny sind einfühlsame Fachfrauen aus der Pflege mit Zusatzausbildungen in Onkologie, Psychoonkologie, Public Health oder Psychologie. Sie beantworten 98 Prozent der über 4000 jährlichen Anfragen mit Hilfe ihres eigenen Fachwissens, durch Recherchen, Internet und dank dem Zugang zur Datenbank des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg. Für den Support durch ein medizinisch-onkologisch spezialisiertes Ärzteteam besteht eine Kooperation mit der Medizinischen Onkologie des Inselspitals Bern.

Ein Wegweiser zu anderen Fachstellen

Fragen von Krebsbetroffenen, Angehörigen oder Fachpersonen zu beantworten, das bedeutet längst nicht mehr nur, am Telefon Auskunft zu erteilen. Das heutige Krebstelefon steht werktags von 9 bis 19 Uhr zur Verfügung, ist

also zehn Stunden täglich geöffnet. Gearbeitet wird im Zweischichtbetrieb. Dabei sprechen, mailen und chatten die Beraterinnen mit Ratsuchenden über deren Ängste, Unsicherheiten und über das ganz persönliche Erleben der Krankheit Krebs. Daneben gestalten sie Workshops und Präsentationen, unterstützen andere Fachpersonen, moderieren Austauschplattformen, konzipieren Online-Expertensprechstunden zu ausgewählten Themen, sind auf facebook präsent und neuerdings auch auf Skype. Auch die Medien greifen gerne auf das Krebstelefon als Informationsquelle zurück, wenn sie berichten möchten, was Menschen mit Krebs bewegt, wie man sie beraten kann und wo die Grenzen einer telefonischen oder schriftlichen Beratung liegen. Dann verweisen die Beraterinnen meist auf die Beratungsstellen der kantonalen und regionalen Krebsligen, auf Spitex- oder Sozialdienste. «Eine unserer wichtigsten Funktionen ist es, als Wegweiser zu anderen Fachstellen zu fungieren, damit die Ratsuchenden umfassend und individuell beraten werden können», sagt Erika Gardi.

Die Zeit für ein Informations- und Beratungsgespräch beim Krebstelefon ist unlimitiert und erlaubt es, sowohl als «Sorgentelefon» wie auch als Vermittlerin anderer Dienstleistungen zu wirken. 4200 Mal wurde das Beratungsteam im Jahr 2013 um Rat gebeten, das sind gut 1000 Anfragen mehr als noch im Jahr davor. Trotz moderner Kommunikationskanäle bleibt das Telefon mit rund 3200 Anfragen dabei die Nummer eins. «Wir merken, dass besonders auch unsere einmaligen Rückrufe und die proaktiven Kontakte, also unser mehrmaliges Nachfragen bei Anrufernden, so sie dies wünschen, zunehmend beliebter werden», zitiert Erika Gardi aus dem aktuellen Jahresbericht 2013 des Krebstelefons. Generell nehmen deutlich mehr Frauen und Mädchen als Männer und Knaben die Dienstleistungen wahr. An dieser Tatsache habe sich, so die Teamleiterin, leider auch im 2013 nichts geändert. Erfreulich sei jedoch, dass sich im vergangenen Jahr mit 380 Anfragen etwas mehr Fachpersonen an das Krebstelefon gewendet hätten als noch im 2012.

Fragen zu Leben und Sterben gewinnen an Bedeutung

Zu nahezu gleichen Teilen wird das Krebstelefon von Krebsbetroffenen und Nahestehenden in Anspruch genommen, mit leicht steigender Tendenz bei den Angehörigen. Inhaltlich gewinnen Fragen um Leben und Sterben zunehmend an Bedeutung. Nach der grössten Themengruppe – Krankheitsbild, -folgen und Behandlung (42 Prozent) – nehmen sie mit 28 Prozent den zweiten Platz ein. «Dies könnte Ausdruck dafür sein, dass immer mehr Menschen mit einer Krebsdiagnose während längerer Zeit mit Krebs als chronischer Krankheit leben und ihren Alltag gestalten», erläutert Erika Gardi. Daraus ergebe sich allfällig ein grösserer Bedarf an Beratung. Für die Zukunft ist das Krebstelefon gerüstet. Schon gibt es Pläne für weitere An-

gebote, die den Bedürfnissen der Ratsuchenden entgegenkommen und die Beraterinnen im medialen Zeitalter vor neue, spannende Herausforderungen stellen werden.

Der Service des Krebstelefon:

- **Krebstelefon 0800 11 88 11:** Montag bis Freitag, 9 – 19 Uhr, www.krebsliga.ch/krebstelefon
- **Skype:** krebstelefon.ch, Montag bis Freitag, 11 – 16 Uhr
- **Onlineberatung:** Die datensichere Beratung (mit Passwort) www.krebsliga.ch/onlineberatung
- **Helpline:** helpline@krebsliga.ch
Wir beantworten Fragen auch per E-Mail.
- **Cancerline:** www.krebsliga.ch/cancerline. **Der Chat zu Krebs:** Montag, Dienstag, Donnerstag, Freitag von 11 – 16 Uhr; am Mittwoch ausschliesslich für Kinder und Jugendliche.

- **Anrufservice:** Wir rufen zurück. Bitte nutzen sie das Online-Formular.
- **Krebsforum:** www.krebsforum.ch. Von den Mitarbeiterinnen des Krebstelefon moderierte Austauschplattform für Betroffene und Nahestehende.
- **Online-Expertensprechstunden im Krebsforum:** Sprechstunden nach Monatsthema: September: Männliche Sexualität bei Krebs, Oktober: Brustkrebs, November: Prostatakrebs.

Korrespondenz:

Cordula Sanwald
Kommunikationsbeauftragte Krebsliga Schweiz
cordula.sanwald@krebsliga.ch

La Ligne InfoCancer: bien plus qu'une offre téléphonique

Cordula Sanwald, Ligue suisse contre le cancer

Beaucoup de gens conçoivent la Ligne InfoCancer de la Ligue suisse contre le cancer avant tout comme une offre téléphonique. Or, elle est bien plus que cela: il s'agit d'un service d'information et de conseil en plusieurs langues qui réunit les prestations les plus diverses, avec le souci de constamment améliorer et élargir son offre. Et la demande est à la hausse.

«Ligne InfoCancer, bonjour, que puis-je faire pour vous?». Voilà 19 ans que la Ligne InfoCancer de la Ligue suisse contre le cancer a commencé à donner, avec beaucoup de sensibilité, des informations de fond aux personnes qui consultent, afin de les aider à prendre elles-mêmes des décisions en lien avec leur maladie. Depuis, l'offre a été constamment élargie. Elle repose sur beaucoup d'expérience, mais aussi sur quantité d'évaluations statistiques, de conclusions et d'améliorations. Car la Ligne InfoCancer est un service professionnel d'information et de conseil ; les six conseillères qui gravitent autour de la responsable de l'équipe Erika Gardi et de la responsable de département Sabine Jenny sont des femmes sensibles qui, en plus de leur bagage de soignantes, ont suivi une ou plusieurs formations complémentaires en oncologie, en psycho-oncologie, en santé publique ou en psychologie. Elles répondent à 98%

des plus de 4000 demandes annuelles en s'appuyant sur leurs propres connaissances, sur des recherches, sur l'Internet et sur la banque de données du Centre d'études sur le cancer à Heidelberg à laquelle elles ont accès. Une coopération avec la clinique d'oncologie médicale de l'Hôpital de l'Île à Berne leur assure le soutien d'une équipe de médecins spécialistes en oncologie médicale.

Un aiguillage vers d'autres services spécialisés

Il y a longtemps que répondre aux questions des personnes touchées, de leurs proches ou des spécialistes dépasse largement les renseignements par téléphone. De nos jours, la Ligne InfoCancer est à disposition tous les jours ouvrables de 9 à 19 heures, soit dix heures par jour. Deux équipes se relaient. Les conseillères discutent et échangent des courriels avec les personnes qui les consultent. Ces dernières évoquent leurs craintes, leurs incertitudes et leur façon personnelle de vivre avec la maladie. En parallèle, les conseillères organisent des ateliers et des présentations, soutiennent d'autres spécialistes, animent des plateformes d'échange, conçoivent des consultations en ligne avec des experts sur un choix de thèmes; elles sont présentes sur facebook et désormais aussi sur Skype. Même les médias recourent volontiers à la Ligne InfoCancer pour obtenir des informations sur ce qui motive les personnes atteintes du cancer, sur la manière de les conseiller et sur les limites d'une consultation écrite ou téléphonique. Dans ce cas, les conseillères les renvoient généralement aux services de consultation des ligues contre le cancer cantonales ou régionales, aux services d'aide et de soins à domicile ou aux services sociaux. «L'une de nos principales fonctions consiste à aiguiller les gens vers d'autres services capables de fournir des informations complètes et d'assurer une consultation individualisée», déclare Erika Gardi.

Le temps que la Ligne InfoCancer consacre à un entretien d'information et de conseil n'est pas limité, ce qui permet d'agir aussi bien comme téléphone de crise que comme service de médiation pour d'autres prestations. En 2013, l'équipe de consultation a reçu 4200 demandes, soit un bon millier de plus que l'année précédente. Malgré les canaux de communication modernes, le téléphone reste le moyen le plus utilisé, avec environ 3200 appels. «Le rapport annuel 2013 de la Ligne InfoCancer précise que les contacts proactifs sont de plus en plus appréciés. Les gens sont contents qu'on les rappelle plusieurs fois», relève Erika Gardi. D'une manière générale, les femmes et les filles sont nettement plus nombreuses que les hommes et les garçons à s'adresser à la Ligne InfoCancer. C'est un point qui, selon la responsable de l'équipe, n'a malheureusement pas évolué en 2013. Mais il est réjouissant de constater que, l'an passé, les spécialistes ont été un peu plus nombreux qu'en 2012 à s'adresser à la Ligne InfoCancer (380 demandes).

Les questions sur la vie et la mort revêtent de plus en plus d'importance

La Ligne InfoCancer est sollicitée à peu près à parts égales par des personnes directement touchées par le cancer et par des proches. On note une légère tendance à la hausse chez les proches. Pour ce qui est du contenu, les questions relatives à la vie et à la mort prennent de plus en plus d'importance. Elles occupent le deuxième rang (28%), après le plus grand groupe thématique –

tableau clinique – conséquences et traitement (42%). «Cette tendance exprime peut-être le fait que les gens sont de plus en plus nombreux à vivre longtemps avec un cancer diagnostiqué et à aménager leur quotidien en fonction de ce qui devient une maladie chronique», explique Erika Gardi. Cela peut exacerber le besoin en matière de conseils. La Ligne InfoCancer est armée pour l'avenir. Elle projette déjà d'autres offres qui répondront aux besoins des personnes en quête de conseils et qui confronteront les conseillères à de nouveaux défis passionnants à l'ère des médias.

Nos services : www.liguecancer.ch/ligneinfocancer

- **Ligne InfoCancer 0800 11 88 11:** du lundi au vendredi de 9h à 19h
- **Skype:** krebstelefon.ch, du lundi au vendredi de 9h à 19h
- **helpline@liguecancer.ch:** nous répondons à vos questions par courriel
- **Nous vous rappelons:** veuillez utiliser le formulaire en ligne sur notre site
- **www.forumcancer.ch:** Plate-forme d'échange pour les personnes concernées et leurs proches.

Correspondence:

Cordula Sanwald, Chargée de communication
Ligue suisse contre le cancer
cordula.sanwald@krebssluga.ch

BASISKURS ONKOLOGISCHE PALLIATIVMEDIZIN

Onkologen spielen eine wesentliche Rolle in der Beurteilung, Behandlung und Betreuung von fortgeschrittenen, unheilbaren Krebspatienten und ihren Angehörigen (Strasser & Blum, Krebsbulletin 1/2013). Sie werden ergänzt durch und unterstützt von Fachpersonen der spezialisierten Palliative Care bei refraktären, komplexen resp. intensiven multi-dimensionalen Situationen und Problemen (s. Nationale Strategie Palliative Care, www.palliative.ch).

Die Weiterbildung für medizinische Onkologie beinhaltet neben dem Kommunikationskurs seit kurzem auch einen Basiskurs Palliative Care.

Zielgruppe: Onkologinnen und Onkologen aus Praxis und Spital, mit unterschiedlichem Weiterbildungsstand.

Inhalt: Orientiert an den nationalen Empfehlungen zur Aus- und Weiterbildung in Palliative Care (palliative.ch, 2002), am Basiscurriculum der European Association Palliative Care und dem Core Curriculum von ESMO/ASCO. Das Programm beinhaltet somit die wesentlichen Punkte, die von palliative.ch als Niveau A (Basisausbildung) empfohlen werden und wurde mit internationalen Programmen abgestimmt. Er ist einzigartig in der deutschsprachigen Region. Gewisse Lehrinhalte werden von spezialisierten Pflegefachpersonen vermittelt, dies im Sinn der im klinischen Alltag gelebten Interprofessionalität.

Gerne laden wir Onkologen ein am **Basiskurs Onkologische Palliativmedizin 2014** teilzunehmen (14./15.11.2014 (1. Modul), 12./13.12.2014 (2. Modul), Freitag: 14.00 Uhr bis Samstag: 17.00 Uhr).

Details siehe Agenda (S. 176).

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

«INTERPROFESSIONELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE»

Lehrgang 2014–2016

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

In folgenden Einzel-Workshops hat es freie Plätze:

- 18.09.2014 Hotel Bildungszentrum 21, Basel
Ganzer Tag: Aktuelles medizinisches Basiswissen Onkologie
- 23.10.2014 Inselspital, Wirtschaftsgebäude, Bern
Ganzer Tag: Einführung in die Psychoonkologie: Konzepte und Onkogenese
- 20.11.2014 Haus der Krebsliga, Bern
Nachmittag: Brustkrebs / Hoden CA / Melanom
- 11.12.2014 Haus der Krebsliga, Bern
Nachmittag: Allgemeine Tumoreinteilung und Staging, Lungenkrebs, HNO-Krebs
- 19.03.2015 Inselspital, Wirtschaftsgebäude, Bern
Vormittag: Onkologische Behandlung (Prostata CA / Lymphome, Nieren CA)
Nachmittag: Männerbetreuung
- 23.04.2015 Haus der Krebsliga, Bern
Nachmittag: Genetische Prädisposition: Wie beraten?
- 21.05.2015 Inselspital, Wirtschaftsgebäude, Bern
Vormittag: Hämatologie
Nachmittag: Folgen der Isolation
- 18.06.2015 Inselspital, Wirtschaftsgebäude, Bern
Vormittag: Coping, Lebensqualität (kognitive Störungen, Umgang mit Persönlichkeitsveränderungen)
Nachmittag: Hirntumoren

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

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Seminar für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken

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

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

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

Information und Anmeldung: Lea Pauli, Krebsliga Schweiz, Kursadministration, Tel. 031 389 93 28, 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 229 06.–07.11.2014 Hôtel Préalpina, Chexbres

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

Information et inscription: Lea Pauli, Ligue suisse contre le cancer, secrétariat des cours, tél. 031 389 93 28, cours-cst@liguecancer.ch, www.liguecancer.ch/cst_f



KREBSPATIENTINNEN UND -PATIENTEN TREFFEN SICH PERSÖNLICH und WIR WOLLEN IHRE SORGEN UND WÜNSCHE KENNENLERNEN

Im Rahmen des Halbjahressymposiums der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) in Basel am Freitag, 22. November 2013 haben wir von OncoCampus Switzerland erstmals einen Anlass durchgeführt, bei dem Krebspatienten zu Worte kamen. Wir wollten ihre Sorgen und Wünsche auf einer breiten Basis kennenlernen. Für Patientinnen und Patienten mit bestimmten Tumorformen existieren bereits gut organisierte Selbsthilfegruppen und für andere gibt es das nicht. Deshalb erschien es uns ganz wichtig, dass wir mit Patienten aller Erscheinungsformen von Krebs diskutieren konnten, um am Schluss gemeinsame Ziele zu finden. Die Diskussion während dieser zwei Stunden war sehr lebhaft und es dauerte einige Zeit bis die Themen und Anliegen genauer definiert werden konnten. Die Patienten erwähnten einige wichtige Anliegen, die ich Ihnen gerne präsentiere:

- Sehr positiv ist, dass OncoCampus über die ganze Vielfalt von Krebserkrankungen informiert.
- Erstellen von Links zu laufenden Studien in der Schweiz und an welchen Kliniken diese ausgeführt werden.
- Internetforen werden sehr gewünscht und werden bevorzugt organspezifisch benützt. Sie sollten leicht zugänglich sein (möglichst ohne Einloggen).
- Ein Lexikon mit kurzen Übersetzungen/Erklärungen von onkologischen Begriffen ist sehr wünschbar.
- Ebenso eine Liste (mit Kurzbeschreibungen) der Patientenorganisationen mit Kontaktadressen, kantonalen Krebsligen und deren Beratungsstellen. Eine Liste weiterer Angebote, wie z.B. Onkospitex (Adressen), geeignete Rehakliniken (Adressen, evtl. auch im Internet), Anthroposophische Institutionen, Sterbegleitung, Sterbekliniken (Hospize), wohltätige Institutionen, Komplementärmedizinische Therapien (nur seriöse Anbieterinnen und Anbieter) mit Hinweisen auf deren Methoden.
- Neues aus Forschung, Schulmedizin, Pflege und Komplementärmedizin.
- Abdruck interessanter Vorträge von der Onko-Front.
- Auf der Seite Visite sind Bilddarstellungen wichtig und es darf auch nichts beschönigt werden, doch sollten die Bilder im Grössenverhältnis der Texte sein.

Wir haben diese Wunschliste eingehend analysiert und versuchen nun die einzelnen Anliegen nach Möglichkeit bei unserem Portal OncoCampus Switzerland umzusetzen. Diese Aufgabe ist nicht nur eine technische Herausforderung, sondern auch abhängig von finanzieller Unterstützung. Ausserdem versuchen wir eine Person zu gewinnen, welche die Sparte Krebspatientinnen und -Patienten persönlich und engagiert betreut. Gerne hoffe ich, dass wir den Betroffenen diese neu entwickelte Sparte am nächsten Meeting der SAKK präsentieren können. **Es findet diesmal in St. Gallen statt und zwar am 21. November 2014.** Wir werden in einer späteren Nummer des Schweizer Krebsbulletins detailliert darauf hinweisen.

Wir bedanken uns ganz herzlich bei Takeda Pharma AG, Freienbach, für den reichhaltigen Apéro, welcher manches Gespräch zu vertiefen half.

Für OncoCampus Switzerland: Prof. Dr. Heinrich Walt, Präsident

16. Schweizer Onkologiepflege Kongress 2014

Evelyn Rieder, Sara Pöhler-Häusermann,
Patrick Jermann



In Bern fand am 20. März 2014 der jährliche Onkologiepflege Kongress statt. Das umfangreiche Programm signalisierte, dass Haltung, Wissen und Kompetenzen heute sehr gefragt sind. Pflegefachpersonen der Onkologie können nicht auf ihren Lorbeeren ausruhen, sondern müssen sich immer wieder updaten, um für die Zukunft gerüstet zu sein. Verschiedene Autoren berichten von Referaten und Seminaren.

Irène Bachmann-Mettler eröffnete als Präsidentin den diesjährigen 16. Schweizer Onkologiepflege Kongress. Rund 500 Besucherinnen und Besucher lauschten den einführenden Worten, welche die Referentin dem Begriff Update widmete. Was brauchen wir, um unsere «Software» immer wieder zu aktualisieren? Dem Bedürfnis, überall und an jedem Ort online und auf dem neusten Stand zu sein, steht der praktische Alltag mit wenig Zeit gegenüber. Oft reicht die Zeit nicht aus, um zu recherchieren, zu analysieren, zu beurteilen und um sich auf den neusten Stand der Wissenschaft zu bringen. Oder um her-

auszufinden, was für den Patienten im Vordergrund steht und was er wirklich möchte. Darum forderte Irène Bachmann-Mettler die Zuhörerinnen auf, gemeinsam nachzudenken, wie und mit welchen Mitteln wir uns erfolgreich updaten können und wie wir es schaffen, aus der heutigen Informationsflut nur das Nötige herauszupicken.

Fantastische und herausfordernde Zukunft

Im ersten Hauptreferat nahm Prof. Dr. med. Thomas Cerny, Chefarzt der Klinik für Onkologie und Hämatologie am Kantonsspital St. Gallen, die Teilnehmerinnen mit auf eine Reise in die fantastische, aber auch herausfordernde Zukunft der Onkologie. Der Abnahme der Krebsmortalität und Krebsinzidenzrate steht eine Zunahme der Krebsprävalenz gegenüber. Diagnosen werden heute schneller gestellt, die Betroffenen werden häufiger geheilt und leben dadurch auch länger. Krebs ist mittlerweile als chronische Krankheit akzeptiert. Es gibt heute ca. 210 verschiedene Krebskrankheiten, davon treten nur 16 häufig auf. Die Vielfalt der Tumorarten sowie deren unterschiedliche Therapieansätze sind heute nur noch in interdisziplinären und grossen Teams zu bewältigen. Thomas Cerny riet den Zuhörerinnen, sich mit der «Nationalen Strategie gegen Krebs 2014-2017» vertraut zu machen, um zu erfahren, wohin die Reise geht. Er schloss sein Referat mit der Äusserung, dass wir für die kommenden Geschehnisse in der Onkologie noch nicht fit sind.



Prof. Dr. med. Thomas Cerny

Interdisziplinarität in der Onkologie

Pascale Castellani, Leitung Pflegedienst der Abteilung Onkologie am Universitätsspital Lausanne (CHUV), stellte die neuen Erkenntnisse aus der interdisziplinären Arbeit im Onkologiezentrum vor. Aus der Sicht des Managements zeigte sie auf, dass Faktoren wie komplexe Abläufe in der Onkologie, Bedürfnisse der Patienten, verschiedene Konzepte in der Onkologie (Patienten-Navigation, unterstützende und fortgeschrittene Pflegepraxis), aber auch das Aufkommen eines neuen Berufsverständnisses in der Pflege beim Einrichten und Anpassen eines Gesundheitsdiensts berücksichtigt werden müssen. Im Verlauf der Krankheit verändern sich die Bedürfnisse

der Patienten und sie werden von verschiedenen Fachspezialisten und Teams betreut. Dies bedingt eine optimale Koordination und Navigation. Das von Harold Freeman 1990 konzipierte «Patienten-Navigations-Modell» eignet sich sehr gut, um den Patienten den Zugang zu bestmöglicher Behandlung in angemessener Zeit zu ermöglichen. Am CHUV entstanden neue Rollen von Experten, die in der Koordination tätig sind und Informations- und Beratungsleistungen anbieten. Die Aufgaben der Navigatoren variieren je nach Organisation des Gesundheitswesens.

Psychoonkologie: Neue Leitlinien betonen Wichtigkeit des Screenings

Eine Krebserkrankung belastet auch die Psyche. Je nach Schweregrad sind Betroffene auf Unterstützung durch die Psychoonkologie angewiesen. Dr. phil. Brigitta Wössmer, leitende Psychologin der Psychosomatik des Universitätsspitals Basel, stellte in ihrem Seminar die Leitlinien Psychoonkologie vor. Bund und Kantone verabschiedeten im Jahr 2013 die «Nationale Strategie gegen Krebs 2014-2017». Unter anderem ist darin festgehalten, dass die Umsetzung einer integrierten Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Krebs angestrebt werden muss, ausgehend von der Diagnose über Therapie und Pflege bis hin zu ergänzenden Angebote aus psychosozialer Betreuung, Psychoonkologie, Onko-Rehabilitation und onkologischer Palliativmedizin (Dialog Nationale Gesundheitspolitik, 2013). Die Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie (SGPO) publizierte im Januar 2014 «Leitlinien zur psychoonkologischen Betreuung von erwachsenen Krebskranken und ihren Angehörigen».

Distress-Thermometer

Distress ist bis zu einem gewissen Grad eine normale Reaktion auf die Krebsdiagnose. Die Betroffenen stürzen aus ihrer normalen Wirklichkeit und können unter anderem mit Ungläubigkeit, Hoffnungslosigkeit, Angst oder Schlafproblemen reagieren. Diese Symptome schwächen sich in der Regel innerhalb der ersten 14 Tage ab. Es

gibt aber auch Betroffene, bei denen dies nicht der Fall ist und die entsprechende Betreuung benötigen. Die «Leitlinien zur psychoonkologischen Betreuung» enthalten die Empfehlung für ein Distress-Screening. Das dafür auch in internationalen Studien am häufigsten eingesetzte Instrument ist das Belastungsthermometer (Distress-Thermometer [NCCN, 2013]).

Nicht alle psychisch belasteten Krebspatienten müssen durch die Psychoonkologie betreut werden. Die Referentin wies auf die interprofessionelle Weiterbildung in Psychoonkologie der Krebsliga Schweiz und der SGPO hin, die auch erfahrenen Onkologie-Pflegenden offen steht. Weitere Informationen dazu sind auf der Website der Krebsliga zu finden.

Berufstätigkeit von Angehörigen – was geht uns das an?

Ein provokativer Seminartitel lautete: «Berufstätigkeit als Herausforderung für Angehörige und Patienten – was geht uns das an?». Anke Jähnke, M.A, MPF, wissenschaftliche Mitarbeiterin im Careum F+E, Forschungsinstitut Kalaidos Fachhochschule, erläuterte die Problematik der Vereinbarkeit von Beruf und Angehörigenpflege. Angehörige übernehmen eine Vielzahl von Aufgaben im Alltag, zum Beispiel einkaufen, Rechnungen zahlen, zum Arzt begleiten etc. Gleichzeitig ist die Berufstätigkeit der Angehörigen der wichtigste Pfeiler für die soziale Sicherheit. Anke Jähnke forderte die Zuhörer auf, sich zu fragen: «Was bedeutet es für mich, berufstätig zu sein?». Unter anderem wurden folgende Antworten gegeben: Wertschätzung, von den Patienten lernen, Beruf kann in einer Krise Stabilität vermitteln, Beruf gibt Tagesstruktur, soziale Kontakte nach aussen, finanzielle Unabhängigkeit. Die Referentin präsentierte eine Studie, die aufzeigte, dass bei berufstätigen Angehörigen krebskranker Menschen ein Bedarf für zuverlässige Unterstützung, Information und Beratung sowie koordinierte Versorgung besteht. Pflegefachpersonen können die Angehörigen unterstützen, indem zum Beispiel Spitaltermine nach ihren Arbeitszeiten gerichtet werden und man sich nach ihrer Situation erkundigt.

Symptommanagement am Beispiel Tumorkachexie

Im Seminar zum Thema Tumorkachexie gaben Marika Bana, Leiterin MAS in Onkologischer Pflege an der Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, und Tsering Pelling, dipl. Pflegefachfrau BScN, CAS I in Onkologischer Pflege, Einblicke in die pflegerischen Schwerpunkte zum Symptommanagement.

Tumorkachexie ist ein multifaktorielles Syndrom, das mit anhaltendem Verlust von Muskelmasse einhergeht (mit oder ohne Fettmassen-Verlust) und nicht vollständig durch Nahrungs-Support behoben werden kann. Primäre



Dr. phil. Brigitta Wössmer

Ursache ist der durch die onkologische Erkrankung hervorgerufene Katabolismus, sekundäre Ursachen sind Faktoren wie orale Mukositis, Nausea oder Angst. Die Folgen sind eine negative Protein- und Energiebilanz (Fearon et al., 2011; Omlin, & Strasser, 2007). Fearon et al. (2011) gehen davon aus, dass bei einem ungewollten Gewichtsverlust von mehr als 5% während der letzten sechs Monate von einer Tumorkachexie gesprochen werden kann. Je nach Schwere der Kachexie wird diese in Präkachexie, Kachexie oder refraktäre Kachexie eingeteilt. Fearon et al. (2011) empfehlen, jeden Patienten bezüglich Tumorkachexie zu screenen, ein Staging und Assessment zu machen und nachher das Management je nach Schweregrad durchzuführen.

Tsering Pelling stellte das von ihr eingesetzte Malnutrition Universal Screening Tool vor (BAPEN, 2011). Sie berichtete von einem 80-jährigen Patienten (Herrn H.), den sie in einem onkologischen Ambulatorium betreut hatte. Der Betroffene hatte ein Rektum-Karzinom und befand sich in einer palliativen Situation. Als Hauptbeschwerde formulierte er: «Ich habe einfach keinen Appetit mehr und kann nur noch halb soviel essen wie früher. Ist ja logisch, dass ich so abnehme und keine Energie mehr habe.» Der Patient war 180 cm gross, 76 kg schwer und hatte einen Body-Mass-Index (BMI) von 23. In den vergangenen drei Monaten hatte er 6 kg Gewicht verloren. Obwohl man meinen könnte, mit einem BMI von 23 könne er unmöglich von einer Tumorkachexie betroffen sein, zeigte der Verlauf, dass er in den letzten drei Monaten mehr als 7% Gewicht verloren hatte und sich im Kachexie-Stadium befand. Deshalb wurde die Pflegediagnose Mangelernährung gestellt. Anschliessend führte Pelling ein ausführliches Assessment durch, bei dem sie auch die «salient beliefs» (Sicht und Erklärungen des Patienten zu seiner Situation) erfasste. Als Pflegeziel legte sie fest, dass Herr H. sein aktuelles Gewicht in den folgenden sechs Wochen würde halten können.

Interventionen bei Tumorkachexie

Bezüglich des Managements einer Tumorkachexie ist es zentral, mit dem Patienten und seiner Familie die Essgewohnheiten, Vorlieben, Unverträglichkeiten und Abneigungen zu besprechen. Dies wurde auch bei Herrn H. gemacht. Tsering Pelling suchte zusammen mit dem Patienten und seiner Ehefrau nach Interventionen, die zum Patienten und seiner Lebenssituation passen. Herr H. wurde dazu angeregt, regelmässig und häufig kleine Essensportionen zu sich zu nehmen (Käsewürfel, cremige Dips sowie Ergänzungsnahrung). Zudem riet Pelling, vor dem Essen jeweils einen kurzen Spaziergang zu machen. Die Evaluation zeigte, dass der Patient seinen Essensplan meistens einhalten und sein Gewicht stabil halten konnte. Darüber war er sehr froh. Bei der Interak-

tion mit dem Patienten und seiner Familie war es Tsering Pelling wichtig, nach den Regeln der motivierenden Gesprächsführung vorzugehen und eine Kommunikation auf Augenhöhe durchzuführen.

Das Praxisbeispiel zeigt, dass ein Ernährungsscreening dabei hilft, Tumorkachexie-Risikopatienten frühzeitig zu erkennen und Interventionen einzuleiten, so dass das Gewicht so lange wie möglich stabil gehalten werden kann. Dies führt zu besserer Lebensqualität und kann in palliativen Situationen auch das Therapieansprechen verbessern.

Förderpreis 2014

Von den drei Förderpreis-Projekten, die dieses Jahr der Jury vorgelegt wurden, konnten zwei Arbeiten prämiert werden. Frédéric Fournier, Vorstandsmitglied Onkologiepflege, überreichte die Preise den stolzen Gewinnerinnen. Der erste Preis ging an Susanne Wiedmer, Studiengangverantwortliche NDS Onkologiepflege, Kursleiterin Fortbildung Onkologiepflege und Palliative Care, Kantonsspital St. Gallen. Sie erhielt für ihr Projekt «Fortbildungsangebot Onkologiepflege für Fachpersonen Gesundheit EFZ» 3'000 CHF. Da Fachpersonen Gesundheit EFZ (FaGe) auch vermehrt in der Onkologie eingesetzt werden, konzipierte Wiedmer für sie ein strukturiertes Fortbildungsprojekt. Die Evaluation des Angebots zeigte, dass diese fachliche Fortbildung sehr geschätzt wurde, aber auch, dass sich die Kompetenzen von FaGe deutlich von denen der dipl. Pflegefachpersonen unterscheiden. Weitere Kursangebote in Onkologiepflege für FaGe sind gewünscht und sollen angestrebt werden.

Der zweite Preis ging an Lucie Carneiro und das Team Gynäkologie im Spital Neuenburg. Sie erhielten 2'000 CHF für ihr originelles Projekt «Café Sexologie». Das Café Sexologie ist eine echte Neuheit. Es bietet seit April 2013 Patientinnen und ihren Partnern die Gelegenheit, Gedanken, Erlebnisse und Erfahrungen zu einem bestimmten Thema auszutauschen, das im wei-



Die Kongressteilnehmerinnen und -teilnehmer im grosszügigen Auditorium

teren oder auch engeren Sinn mit sexueller Gesundheit zusammenhängt – ganz gemäss dem Motto: «Dinge, über die man nicht spricht, nehmen noch mehr Platz ein» (Alix Noble, 2013). Bis jetzt sind drei bis vier Café Sexologie pro Jahr geplant. Die Treffen werden durch eine dipl. Pflegefachfrau der Gynäkologie und eine externe klinische Sexologin begleitet. Für die Zukunft zieht man in Betracht, ähnliche Zusammenkünfte auch für andere Gebiete der Onkologie zu organisieren – und hofft, das Projekt in die Neuenburger Krebsliga zu integrieren.

Herzliche Gratulation an die beiden Frauen und ihre Teams für die wertvollen Projekte.

Fazit

Der Tag Update Onkologiepflege hat uns gezeigt, dass wir uns für die Zukunft dringend fit machen müssen, damit wir die alten und neuen Herausforderungen in der Onkologiepflege meistern können. Updates bedeutet unter anderem, mit der Entwicklung der Medikamentenforschung, der personalisierten Medizin, der Patienten- und Personalentwicklung schrittzuhalten. Wir müssen physisch, psychisch und sozial bereit sein, die Betroffenen auf ihrem Krankheitsweg zu pflegen, zu beraten und zu begleiten. Zum «Updates» braucht es aber auch Mut, Fantasie und Risikobereitschaft, sich auf Forschungsthemen einzulassen und etwas zu wagen.

Grosser Dank gilt den zahlreichen Ausstellern, Michaela Fritz, Sylvia Spengler-Mettler und all den fleissigen Frauen und Männern, die im Hintergrund tätig waren. Ohne sie wäre ein so gut organisierter Kongress nicht zu Stande gekommen.

Auf der Webseite der Onkologiepflege Schweiz (www.onkologiepflege.ch) stehen alle Referate als Download zur Verfügung.

Literatur

BAPEN (2011). Malnutrition Universal Screening Tool. Retrieved March 22, 2014, from http://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must_full.pdf

Bryant-Lukosius, D., & Dicenso, A. (2004). A framework for the introduction and evaluation of advanced practice nursing roles. *Journal of advanced nursing*, 48(5), 530-540. doi: 10.1111/j.1365-2648.2004.03235.x

Dialog Nationale Gesundheitspolitik (2013). Nationale Strategie gegen Krebs 2014-2017. Retrieved March 22, 2014, from http://www.oncosuisse.ch/file/10%20Kommunikation/KLS_Nationale%20Strategie%20gegen%20Krebs_Bericht_d_130703_1.pdf

Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., ... Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology* 12(5), 489-495

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2013). NCCN Distress Thermometer for Patients. Retrieved March 22, 2014, from http://www.nccn.org/patients/resources/life_with_cancer/pdf/nccn_distress_thermometer.pdf

Omlin, A., & Strasser, F. (2007). Tumorkachexie. *Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Der Onkologe* 13(7), 577-583

Korrespondenz:

Evelyn Rieder
dipl. Pflegefachfrau HF, MNS,
Dozentin Institut für Pflege, ZHAW
evelyn.rieder@riev.ch
www.onkologiepflege.ch

Fortbildungen der Onkologiepflege Schweiz 2014

Programme und Anmeldung: www.onkologiepflege.ch

Programmes et inscription : www.soinsoncologiesuisse.ch

Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse

Hirstigstrasse 13 / CH-8451 Kleinandelfingen
info@onkologiepflege.ch / +41 (0)52 301 21 89

WORLD ONCOLOGY FORUM®



Stop Cancer Now!: Treat the Treatable

24-25 October 2014 • Lugano, Switzerland

WOF 2014 Scientific Committee: F. Cavalli (Chair)
A.M.M. Eggermont, L. Norton, P.G. Pelicci, C.P. Wild

A third World Oncology Forum® - "Stop Cancer Now!: Prevent the Preventable"
will be held in 2015 in Milan, Italy

Further information available at: www.eso.net

In collaboration with:

THE LANCET

"More deaths occur
worldwide from breast
and cervical cancer than
from maternal mortality."

Media partner:



Held under the patronage of Canton Ticino

and with the support of



krebsforschung schweiz
recherche suisse contre le cancer
ricerca svizzera contro il cancro
swiss cancer research



krebsliga schweiz
ligue suisse contre le cancer
lega svizzera contro il cancro

SAMS Swiss Academy
of Medical Sciences

Pilotprojekt «Sektorenübergreifender Behandlungspfad Kolonkarzinom»

Christoph Bosshard, Mitglied des Zentralvorstandes
FMH, Departementsverantwortlicher DDQ/SAQM

Varja Meyer lic.phil.I, Stv. Leiterin Abteilung DDQ FMH,
Operative Leiterin SAQM

Jürg Nadig, Präsident SGMO

Jürg Pfisterer, Co-Präsident SGIM

Ausgangslage

Die Fortschritte in der Behandlung von Krankheiten und die Spezialisierung haben zur Folge, dass zunehmend mehr verschiedene Fachleute in die Behandlungskette involviert sind. Für die Patientinnen und Patienten bedeutet dies, dass sie über einen Zeitraum hinweg entweder sequenziell oder parallel von verschiedenen medizinischen Fachpersonen behandelt werden. In der Regel erfolgt jede dieser Behandlungen entsprechend dem Stand der Wissenschaft, der in Guidelines zusammengefasst ist. Damit die Patienten auf diesem Weg kompetent begleitet und Doppelspurigkeiten und unnötige Behandlungsverzögerungen vermieden werden, verlangen diese komplexen Behandlungsabläufe eine Koordination der verschiedenen Aktivitäten.

Das vorliegende Pilotprojekt der Schweizerischen Akademie für Qualität in der Medizin SAQM der FMH stellt explizit die Erstellung eines Sektoren (ambulant, stationär), Institutionen und Disziplinen übergreifenden Behandlungspfades ins Zentrum der Arbeit. Solche sektorenübergreifenden Pfade befinden sich laut Literatur erst in einem frühen Entwicklungsstadium, weshalb auch wenig Evidenz für deren Effizienzsteigerung und Verbesserung der Versorgung vorliegt. Im Rahmen des Pilotprojektes sollen deshalb Erfahrungen gesammelt und über den Mehrwert und den Aufwand einer berufs- und sektorenübergreifenden Prozessstrukturierung bei einem so komplexen, multidisziplinären Krankheitsbild mit vielen Schnittstellen für Leistungserbringer und Patienten Anhaltspunkte gewonnen werden.

Fokus Kolonkarzinom

Im Fachgebiet der Onkologie sind sowohl die Leistungserbringer als auch die Patienten ganz besonders auf eine optimale interdisziplinäre Zusammenarbeit angewiesen. Denn in die Behandlung vieler Krebserkrankungen sind Fachpersonen aus ganz unterschiedlichen medizinischen Bereichen und Berufsgruppen eingebunden. Deshalb sprechen auch das «Nationale Krebsprogramm für die Schweiz 2011-2015» sowie der Bericht «Nationale Strategie gegen Krebs» den Patientenpfaden/Behandlungspfaden eine

grosse Wichtigkeit zu. Das hier konzipierte Pilotprojekt stellt innerhalb der Krebserkrankungen das Krankheitsbild Kolonkarzinom ins Zentrum. Die Erfahrungen sollen die Grundlagen bilden, um zukünftig weitere sektorenübergreifende Behandlungspfade erarbeiten zu können.

Projektziele

Die Hauptziele des Pilotprojektes sind die folgenden:

- Es sind Grundlagen bereitgestellt, welche gewährleisten, dass ein an einem Kolonkarzinom erkrankter Patient unabhängig von seinem Wohnort eine qualitativ hochstehende standardisierte und optimal koordinierte, auf anerkannten (inter-)nationalen Guidelines basierende Behandlung erhält.
- Erfahrungen bezüglich Mehrwert und Aufwand der Erstellung von sektorenübergreifenden Behandlungspfaden mit vielen Schnittstellen sowie der damit einhergehenden berufsgruppenübergreifenden Zusammenarbeit sind gesammelt.

Falls es gelingen sollte, sektoren- und fachübergreifend ein Pilotbehandlungspfad zu erstellen und erfolgreich zu implementieren, können in einem Folgeprojekt weitere Arbeiten angegangen werden. So zum Beispiel die Adaption des erarbeiteten Behandlungspfades für verschiedene Versorgungsregionen, die Erstellung von Behandlungspfaden zu anderen Krankheitsbildern sowie die Pflege und Aktualisierung des erstellten Behandlungspfades Kolonkarzinom in festzulegenden Abständen.

Projektnutzen

Mit dem Pilotprojekt sollen die folgenden Hypothesen getestet werden:

- Die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient eine qualitativ hochstehende, auf anerkannten Guidelines und definierten Behandlungsstandards basierende Behandlung erhält – unabhängig vom Zugang zum System – wird erhöht.
- Die integrierte Betreuung über die Behandlungsschnittstellen des Patienten hinaus wird gefördert.
- Die interdisziplinäre Zusammenarbeit innerhalb der Ärzteschaft und mit anderen beteiligten Berufsgruppen wird verstärkt.
- Die Fachgesellschaften bzw. Berufsgruppen schaffen durch die verbindliche Festlegung des sektorenübergreifenden Behandlungspfades die Voraussetzung, dass in der Behandlung des Kolonkarzinoms eine gute Behandlungsqualität erbracht werden kann.
- Die einzelnen Leistungserbringer können, basierend auf den festgelegten Behandlungsstandards gegenüber Kostenträgern mit wenig individuellem Aufwand ihre Behandlungsmassnahmen begründen.
- Die Behandlung wird möglicherweise kostengünstiger, da durch den Behandlungspfad Doppelspurigkeiten und Behandlungsverzögerungen minimiert werden sollen.
- Mit dem Pilotprojekt werden Grundlagen geschaffen, damit die Versorgungsqualität zukünftig in einem ausgewählten Krankheitsbereich leichter erfasst werden kann.

- Die Basisarbeiten bzgl. Methodologie und praktischer Umsetzung sowie die gemachten Erfahrungen lassen sich für die Entwicklung und Umsetzung von Behandlungspfaden für andere Krankheitsbilder nutzen.

Breite Abstützung

Am Projekt beteiligen sich 20 in die Behandlung von Patienten mit einem Kolonkarzinom involvierten Fachgesellschaften und Berufsgruppen. Einerseits sind das die betroffenen medizinischen Fachgesellschaften, andererseits die verschiedenen nichtärztlichen Gesundheitsberufe wie beispielsweise die Onkologiepflege, Stomatherapie oder Ernährungsberatung. Durch die offizielle Delegation der Mitglieder des Projektteams durch die entsprechenden Berufsorganisationen ist die fachliche und berufspolitische Verankerung des Pilotprojekts gewährleistet. Um das Projekt auch methodisch optimal zu planen und durchzuführen und um internationales Knowhow optimal zu berücksichtigen, arbeitet die SAQM eng mit der European Pathway Association zusammen.

Einbezug von Bestehendem

Damit Doppelspurigkeiten vermieden und Synergien optimal genutzt werden können, hat die Projektleitung vor dem

offiziellen Projektstart Anfang 2014 bei allen beteiligten Berufsgruppen sowie den fachlich betroffenen Weiterbildungsstättenleiterinnen und -leiter der Schweizer Spitäler eine Erhebung bezüglich vorhandenen Behandlungspfaden sowie relevanten krankheitsspezifischen Guidelines, Behandlungsstandards sowie Patienteninformationsmaterialien durchgeführt. Die Ergebnisse sind äusserst wertvoll und werden wo immer möglich in die Arbeiten integriert.

Projektleitung

Die Projektleitung setzt sich aus folgenden Personen zusammen:

- Varja A. Meyer, lic. phil., FMH / Schweizerische Akademie für Qualität in der Medizin SAQM
- Dr. med. Jürg Nadig, Schweizerische Gesellschaft für medizinische Onkologie SGMO
- Dr. med. Jürg Pfisterer, Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin SGIM

Kontakt

Möchten Sie mehr über das Pilotprojekt «Sektorenübergreifender Behandlungspfad Kolonkarzinom» erfahren? Bitte nehmen Sie Kontakt mit uns auf: saqm@fmh.ch oder Telefon 031 359 11 11.

Projet-pilote «Trajectoire intersectorielle des patients atteints du cancer du côlon»

Dr Christoph Bosshard, membre du Comité central de la FMH, responsable du département DDQ et de l'ASQM

Varja Meyer lic.phil.I, cheffe suppléante de la division DDQ, responsable opérationnelle de l'ASQM

Dr Jürg Nadig, président SSOM

Dr Jürg Pfisterer, co-président SSMI

Contexte

Les progrès de la médecine et la spécialisation professionnelle augmentent le nombre d'intervenants spécialisés impliqués dans les diverses étapes d'un traitement. Les patients sont ainsi soit ponctuellement, soit parallèlement, en rapport avec différents spécialistes au cours de leur prise en charge. En règle générale, chacun de ces traitements s'appuie sur les connaissances scientifiques

actuelles, telles que décrites dans les guidelines. Pour garantir un accompagnement compétent des patients et afin d'éviter les doublons ainsi que les retards inutiles au traitement, la coordination des différentes activités revêt toujours plus d'importance, en particulier pour les procédures thérapeutiques complexes.

Le présent projet-pilote de l'Académie suisse pour la qualité en médecine (ASQM) de la FMH met explicitement l'accent sur le développement d'une trajectoire intersectorielle du patient prenant aussi bien en compte les deux secteurs (ambulatoire/stationnaire) que les différentes institutions et disciplines concernées. Comme le développement de trajectoires intersectorielles en est encore à ses débuts, il existe peu de données probantes aptes à augmenter leur efficacité et à améliorer la qualité des soins. Dans le cadre de ce projet-pilote, il s'agira donc d'acquérir des expériences et de réunir des informations pour les fournisseurs de prestations et les patients concernant les bénéfices et les inconvénients d'une structure thérapeutique interprofessionnelle et intersectorielle pour un tableau clinique aussi complexe et multidisciplinaire avec de nombreuses interfaces.

Focus: cancer du côlon

D'une manière générale, les spécialistes et les patients en oncologie sont tributaires d'une collaboration interdisciplinaire la mieux à même de répondre à leurs besoins.

En effet, le traitement de ce cancer comme de beaucoup d'autres demande l'intervention de spécialistes issus de domaines médicaux et de groupes professionnels très divers. C'est aussi la raison pour laquelle le «Programme national contre le cancer pour la Suisse 2011-2015» et le projet de rapport «Stratégie nationale contre le cancer» accordent beaucoup d'importance à la trajectoire du patient. Le présent projet-pilote se concentrera exclusivement sur le cancer du côlon. Les expériences acquises au cours de ce projet serviront de base en vue de développer d'autres trajectoires intersectorielles du patient.

Objectifs du projet

Les principaux objectifs du projet-pilote sont les suivants:

- Mettre à disposition des outils permettant de garantir qu'un patient atteint du cancer du côlon reçoive un traitement de qualité élevée, standardisé et coordonné de manière optimale, fondé sur des guidelines (inter) nationales reconnues, indépendamment de son lieu de domicile.
- Acquérir des expériences précieuses concernant les bénéfices et les inconvénients d'une part de l'élaboration de trajectoires intersectorielles avec de nombreuses interfaces et d'autre part de la collaboration interdisciplinaire qui en découle.

S'il s'avère possible de développer et d'implémenter avec succès une trajectoire-pilote dans différents secteurs et disciplines, d'autres travaux pourront être entrepris lors d'une prochaine étape, par exemple l'adaptation de la trajectoire à d'autres régions de soins, l'élaboration de trajectoires pour d'autres tableaux cliniques ainsi que l'actualisation de la trajectoire dans un intervalle à définir.

Intérêts du projet

Le projet-pilote vise notamment à vérifier les hypothèses suivantes:

- La probabilité qu'un patient bénéficie d'un traitement de qualité élevée, fondé sur des guidelines reconnues et des standards de traitement définis – indépendamment de l'accès au système – augmente.
- La prise en charge intégrée du patient au-delà des interfaces est encouragée.
- La collaboration interdisciplinaire au sein du corps médical et avec d'autres groupes professionnels impliqués est renforcée.
- En définissant une trajectoire intersectorielle de portée générale, les sociétés de discipline médicale et les groupes professionnels posent les jalons devant permettre de fournir un traitement de qualité élevée aux patients atteints du cancer du côlon.
- Grâce à la définition de standards de traitement, les différents fournisseurs de prestations peuvent plus facilement motiver les mesures thérapeutiques envers les assureurs.

- La trajectoire permet de diminuer les coûts de traitement en évitant les doublons et les retards.
- Le projet-pilote crée des conditions aptes à simplifier l'identification de la qualité des soins pour une maladie en particulier.
- Les travaux de base concernant la méthodologie et la mise en œuvre ainsi que les expériences réalisées peuvent être mis à profit en vue de développer et de mettre en œuvre des trajectoires portant sur d'autres maladies.

Large soutien

Pas moins de 20 sociétés de discipline médicale et groupes professionnels impliqués dans le traitement de patients atteints du cancer du côlon ont rejoint le projet. Il s'agit d'une part des sociétés des disciplines concernées, et d'autre part des différentes professions non médicales impliquées comme les soins oncologiques, la stomathérapie et la diététique. La délégation officielle des membres de l'équipe de projet par les organisations professionnelles concernées permet de garantir l'assise du projet sur le plan scientifique et politique. Pour planifier et concrétiser le projet au mieux du point de vue de la méthode et pour intégrer le savoir-faire international, l'ASQM collabore étroitement avec l'European Pathway Association.

Intégration des éléments existants

Pour éviter les doublons et utiliser au mieux les synergies, la direction du projet a procédé au début 2014, soit avant le lancement officiel du projet, à une enquête auprès de l'ensemble des groupes professionnels et responsables d'établissements de formation postgraduée des hôpitaux suisses concernés pour savoir s'il existe déjà des trajectoires, des guidelines, des normes de traitement et du matériel d'information pour les patients atteints du cancer du côlon. Cette enquête a permis de réunir de précieuses informations qui seront dans la mesure du possible intégrées dans les travaux.

Direction du projet

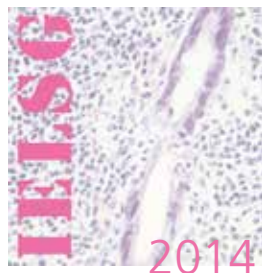
La direction du projet se compose des personnes suivantes:

- Varja A. Meyer, lic. phil., FMH / Académie suisse pour la qualité en médecine (ASQM)
- Dr Jürg Nadig, Société suisse d'oncologie médicale (SSOM)
- Dr Jürg Pfisterer, Société suisse de médecine interne générale (SSMI)

Contact

Souhaitez-vous en savoir plus sur le projet-pilote «Trajectoire intersectorielle des patients atteints du cancer du côlon»? N'hésitez pas à prendre contact avec nous à l'adresse asqm@fmh.ch ou au numéro 031 359 11 11.

Updates from the 17th Annual Meeting of the International Extranodal Lymphoma Study Group



Felicitas Hitz, SAKK delegate and member of the IELSG Board of Directors

The annual meeting of the International Extranodal Study Group (IELSG) was held on March 21-22, 2014 in Bellinzona chaired by Franco Cavalli and Emanuele Zucca. Again 65 participants dedicated and interested in extranodal lymphomas from all over the world joined the meeting. Haemato-oncologists, radio-oncologists, pathologists and basic researchers discussed ongoing and future trials.

The total accrual of prospective, retrospective and biological IELSG trials now reaches 6279 patients. In the near future several trials will be published; among these are worth to mention: an update on IELSG 10 (First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with Rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: Final Results of an International Phase II Trial), IELSG 26 (Prognostic value of 18FDG baseline functional PET parameters in primary mediastinal diffuse large B cell lymphoma); IELSG 31 (Extranodal follicular lymphoma: final analysis) and IELSG 32 (Randomized phase II Trial on primary chemotherapy with high-dose methotrexate and high-dose Cytarabine with or without Thiotepe, and with or without rituximab, followed by brain irradiation vs. high-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation for immunocompetent patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma).

Here will be summarized the principal issues addressed during the meeting.

1. Ongoing prospective clinical studies

IELSG 39 – International prospective phase 2 trial addressing the efficacy of first-line *Chlamydomphila psittaci*-eradicating therapy with protracted administration of doxycycline followed by eradication monitoring and antibiotic re-treatment at infection re-occurrence in patients with newly diagnosed Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma (OAMZL)

The IELSG 39 study will assess the role of prolonged doxycycline treatment and re-treatment in case of *Chlamydomphila psittaci* re-infection in patients with ocular adnexal marginal zone lymphoma. At present accrual is only open in Italy where 14 of the 30 expected patients have been now enrolled.

IELSG 38 – A phase II study of Chlorambucil in combination with subcutaneous Rituximab followed by a maintenance therapy with subcutaneous Rituximab in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associate lymphoid tissue (MALT lymphoma)

The IELSG 38 trial will assess the safety and efficacy of the Chlorambucil plus Rituximab combination using a new formulation of Rituximab given subcutaneously, followed by a two-year maintenance treatment with subcutaneous Rituximab.

This will be the first study to assess a maintenance treatment with rituximab in this patient population. Based on the statistical design, approximately 100 patients will be enrolled in the study. The study has been approved by the competent authorities in France and Italy (where the first patient will be enrolled soon) while at IOSI the accrual is already started.

IELSG 37 – A randomized, open-label, multicenter, two-arm phase III comparative study assessing the role of involved mediastinal radiotherapy after Rituximab containing chemotherapy regimens to patients with newly diagnosed Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMLBCL)

Almost 100 patients have been enrolled in the IELSG 37 up to now in Italy, Norway, Sweden, Switzerland, UK and Ukraine (other centers are open in Canada and USA). Data analysis from IELSG 26 indicated that patients with a Deauville score of 3 (residual FDG uptake > mediastinal blood pool and ≤ liver) had a clinical outcome identical to that of patients with Deauville score 2 (i.e., FDG uptake below the mediastinal blood pool one). Using the Deauville score 3 as cut-point (uptake ≤ liver) increases specificity and maintains sensitivity in identifying patients who are at risk of failure. Based on this, the sample size was recalculated and 540 patients will have to be registered (instead of more than 700) in order to reach the required number of 376 responding patients to be randomized. The protocol has recently been amended and sent to the competent authorities.

IELSG 36 – BRISMA – Bendamustine and Rituximab for the treatment of Splenic Marginal Zone Lymphoma. A phase II prospective study

The IELSG 36 study will assess safety and efficacy of the combination of Bendamustine and Rituximab as a first line treatment in patients with splenic marginal zone lymphoma. The accrual of this study is open in France and Italy and 45 patients have now been enrolled.

IELSG 32 – Randomized phase II trial on primary chemotherapy with high-dose Methotrexate and high-dose Cytarabine with or without Thiotepa, and with or without Rituximab, followed by brain irradiation vs. high-dose chemotherapy supported by autologous stem cells transplantation for immunocompetent patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma

The IELSG 32 randomized study in patients with primary CNS lymphoma has so far a good accrual and the goal of 104 evaluable patients at the second randomization will be reached before the end of June 2014.

IELSG 30 – A phase II study of R-CHOP with intensive CNS prophylaxis and scrotal irradiation in patients with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma

The IELSG 30 is a phase II study, which was discontinued for several months in Italy due to local security matters, has so far enrolled 30 and the first efficacy results are awaited.

2. New IELSG prospective trials

Several trial proposals were presented and discussed, among those the most important were:

Two studies will follow on the IELSG 32: **IELSG 42** «MARIETTA» on CNS relapses of aggressive lymphoma and **IELSG 43** «MATRIX» on newly diagnosed CNS.

Both trials were presented by Andrés Ferreri on behalf of the European PCNSL Collaborative Group (EPCG). The SAKK participation to these CNS lymphoma studies will be discussed at the SAKK Lymphoma Project Group.

The post IELSG 19 study (Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-Year analysis of the IELSG-19 randomized study) was discussed extensively. Before taking a final decision on a future therapy based trial, further clinical and biological analysis of the 227 patients will be performed to tailor a sound treatment approach for patients with relapsed marginal zone lymphoma. Several interesting options as combinations of antibiotics and immunomodulators, new drugs or new CD 20 antibodies were discussed.

Both meeting days were closed by excellent education lectures. On Friday afternoon, Gianluca Gaidano from Novara talked about «Post-transplant extranodal lymphoproliferative lesions», while on Saturday morning Astrid Pavlovsky from Buenos Aires summarized the current knowledge on «PET-based treatment of Hodgkin Lymphoma: present evidence and future developments».

The official meeting day ended in the wonderful medieval environment of Bellinzona's Castelgrande, an UNESCO world heritage.

Many thanks to the organizers for creating a friendly and inspiring atmosphere to this meeting.

Correspondence:

Felicitas Hitz, SAKK delegate and member of the IELSG Board of Directors
felicitas.hitz@kssg.ch

THE RESULTS OF THE IELSG 26 STUDY HAVE BEEN RECENTLY PUBLISHED ON THE JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. (Martelli M, et al. J Clin Oncol. 2014 May 5. Epub ahead of print) WITH AN ACCOMPANYING EDITORIAL THAT POINTS OUT THE RELEVANCE OF THE ONGOING IELSG 37 STUDY:

«[...] The IELSG is to be applauded for their prospective trial efforts in PMBL (Primary Mediastinal B-cell Lymphoma), first defining outcomes based on end of treatment PET, and currently using this data to inform a prospective clinical trial exploring the ability of CMR (complete metabolic response) with PET to identify patients where RT (radiotherapy) can be safely omitted (IELSG-37 trial, NCT01599559) [...] The efforts by the IELSG to prospectively evaluate the ability of functional imaging to limit the need for radiation therapy in ostensibly half of patients are a laudable effort. [...] The IELSG's ability to perform a randomized study in this rare subtype of DLBCL (Diffuse Large B-cell Lymphoma) should serve as a challenge to the community to confirm phase II data.»

Hamlin PA. *Evolving Treatment Paradigms for Primary Mediastinal Diffuse Large B-Cell Lymphoma.* J Clin Oncol. 2014 May 5.

International Breast Cancer Study Group IBCSG

Rudolf Maibach, IBCSG Coordinating Center, Berne

Keywords: Metastatic breast cancer, chemotherapy, Endocrine treatment, Pregnancy



Prof. Aron Goldhirsch

Gianni Bonadonna Breast Cancer Award for Prof. Aron Goldhirsch

ASCO confers Special Awards to recognize researchers, physicians, patient advocates, and leaders of the global oncology community who, through their work in clinical oncology, cancer research, or public and government advocacy, have made significant contributions to the field of cancer care.

«The recipients of this year's awards are striving to connect science and society, leading a global approach to the treatment and quality of life for people living with cancer,» said Sandra M. Swain, MD, FACP, Immediate Past President of ASCO and Chair of the Special Awards Selection Committee. «It is our honor to bestow these awards upon them.»

The Gianni Bonadonna Breast Cancer Award and Lecture will be bestowed to Aron Goldhirsch and will be presented at the 2014 Breast Cancer Symposium, September 4-6, San Francisco, California.

Aron Goldhirsch is Scientific Co-chair of IBCSG, and Director of the Multidisciplinary Program of Senology and Deputy Scientific Director at the European Institute of Oncology, Italy, and a Professor of Medical Oncology at the University of Bern. He has served as Chair of the Update Committee of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, which conducts large-scale meta-analyses of breast cancer treatments, and Vice-Chair of the Breast International Group, a consortium of cooperative groups around the world for conducting clinical trials for breast cancer therapies.

First presented in 2007 and named in honor of cancer research pioneer Dr. Gianni Bonadonna, this award recognizes an active clinical and/or translational researcher with a distinguished record of accomplishments in ad-

vancing the field of breast cancer and with exceptional mentoring abilities.

IBCSG congratulates Aron for this fabulous award!

Annual meeting in Glasgow

This year's Annual Meeting of the group was held in Glasgow, Scotland, just after the 9th European Breast Cancer Conference. The IBCSG community convened for its 38th Annual Meeting, which was opened with the traditional apéro and dinner at the most impressive Grand Central Hotel which is built into Grand Central Station.



Statisticians Zhuoxin Sun and Meredith Regan discuss with Guy Jérusalem

The **Principal Investigators' Meeting** served to discuss new research projects and trial ideas which are not yet ready to be started. This informal exchange is closed and reserved for IBCSG members and serves to freely discuss the proposals in view of a potential further development.

The **Scientific Session** started off with the traditional overview by Karen Price of research activities of the past 12 months. Fourteen publications appeared and resulted in an impact factor sum of 194. They covered main publications of the CALOR and CASA trials and the Communication Trial, several other trials in which IBCSG collaborated, as well as database and correlative research projects and commentaries. The total number of IBCSG publications hit the mark of 300 early in 2014.

The updates by trial chairs on the various ongoing trials were interspersed by research intermezzi presenting results from advanced or recently finalized projects.

Meredith Regan, IBCSG Group Statistician, gave a comprehensive overview of IBCSG coordinated studies. The



Anita Hiltbrunner reports from the Foundation Council meeting

primary focus of interest are of course the upcoming presentation and publication of the aromatase inhibitor question of the SOFT and TEXT trials which are submitted to ASCO as late-breaking abstracts. They will be complemented by first results from the SOFT-EST substudy which evaluates the estradiol suppression in patients randomized to the ovarian function suppression (OFS) plus Tam or Exe arms of SOFT. The evaluation of the ovarian function suppression of the SOFT trial will be presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium in December of this year.

In a research intermezzo, Günter Gruber, radiotherapist from the Hirslanden Clinic in Zürich, gave a comprehensive overview of the current status of knowledge and research trends in radiotherapy. He added his personal opinion of where this modality is heading, which was much appreciated by the audience.

The audience in action



In his closing remarks, Marco Colleoni, Scientific co-Chair, wrapped up the meeting with a positively optimistic outlook into the future of IBCSG. Although the time is not ripe for new large adjuvant trials, a lot of promising initiatives are ongoing and the IBCSG has opened its research agenda to include trials in the neo-adjuvant and the metastatic setting as well as the issue of the pregnancy wish of young patients with breast cancer.

The **Data Manager Workshop** was for the last time admirably organized by Jennifer Shepard from the Data Management Center and met again with a high interest from participants. Several speakers gave overviews or introductions to their field of expertise; Manuela Rabaglio from the IBCSG Coordinating Center in Bern explained the process of medical and safety review which is central to the conduct of our trials. The interactive and informal nature of the meeting and networking opportunity it represents are always much appreciated.

CLINICAL TRIALS IBCSG 43-09 HOHO

IBCSG 43-09 is the Young Women's Breast Cancer Study, and HOHO stands for «Helping Ourselves Helping Others». It is a longitudinal cohort study of 300 young women with breast cancer (early or advanced) in selected institutions in Europe. All eligible patients treated at each center are invited to join the cohort. Patient surveys and medical record review are utilized. Women are surveyed every 6 months for the first 3 years after diagnosis, then yearly thereafter for an additional 7 years (for a total follow-up of 10 years following diagnosis). The study has two main objectives:

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

At present 10 centers in Italy and 4 centers in Switzerland are participating in the trial and have accrued 192 patients up to end of March 2014, 49 of them by Swiss sites.

IBCSG 48-14/BIG 8-13 POSITIVE

The best available evidence suggests that pregnancy after breast cancer does not negatively impact disease outcome and is safe for the offspring but no definitive information is available to recommend a safe interval from BC diagnosis to pregnancy.

The POSITIVE trial will investigate endocrine therapy (ET) interruption to enable conception for young women between 18 and 42 years of age with endocrine responsive early breast cancer who received adjuvant ET for 18 to 30 months and wish to attempt pregnancy.

The main objectives are:

1. To assess the risk of breast cancer relapse associated with temporary interruption of endocrine therapy to permit pregnancy
2. To evaluate factors associated with pregnancy success after interruption of endocrine therapy.

The trial will also allow for the testing of biologic correlates of pregnancy and disease outcome.

A total of 500 patients are planned to be recruited from several centers worldwide in approximately 4 years. Trial activation is expected by the end of May 2014.

IBCSG 42-12 SNAP

The trial evaluates in a randomized phase II fashion three different schedules of nab-Paclitaxel in patients with histologically or cytologically confirmed HER2-negative metastatic (stage IV) breast cancer who have not received any prior chemotherapy. The acronym stands for Sched-

ules of Nab-Paclitaxel. It is planned to recruit 240 patients within about 30 months.

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

The trial is being conducted in several European countries. The first patient was randomized in April 2013, and on March 31, 2014, 87 patients have been recruited. Six SAKK sites participate, and recruited 21 patients until March.

Correspondence:

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

17. Internationales Seminar

Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis

04. - 05. September 2014, Universität, CH-St. Gallen



Deutschsprachig-Europäische
Schule für Onkologie

- Ziel:** Reflexion, Stärkung und fachliches Update wissenschaftlicher Erkenntnisse für Pflegefachpersonen aus der onkologischen Praxis, Führung und Lehre.
- Inhalt:** Gesellschaftliche Aspekte der Onkologiepflege, Erleben von Krankheit und Behandlung, Supportive Care für Patienten und Betreuende, aktuelle medizinische und pflegerische Entwicklungen.
Detailliertes, aktuelles Programm unter www.oncoconferences.ch (Rubrik deso).
- Methoden:** Plenumsvorträge, Diskussion, Workshops und persönlicher Austausch.
- Leitung:** Dr. A. Glaus PhD (CH); M. Flidner MNS (CH); E. Irlinger MHS (DE);
Mag. I. Achatz (AT)
- Veranstalterin:** Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)
EONS-Akkreditierung

Infos + Anmeldung

Kongress-Sekretariat der Deutschsprachig-Europäischen Schule für Onkologie (deso)
Frau Gabi Laesser, c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP
Rorschacherstrasse 150, CH-9006 St. Gallen, Tel. +41 (0)71 243 00 32, Fax +41 (0)71 245 68 05
deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch (Rubrik deso)



BCC 2015

14th St.Gallen International Breast Cancer Conference 2015

Primary Therapy of Early Breast Cancer
Evidence, Controversies, Consensus

18–21 March 2015, Vienna/Austria



Abstract Deadline 15 December 2014

Information

St.Gallen Oncology Conferences (SONK)
c/o Tumor and Breast Center ZeTuP
Rorschacherstrasse 150
CH-9006 St.Gallen/Switzerland
info@oncoconferences.ch
www.oncoconferences.ch

Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: report of a case requiring sequential treatment with splenectomy and short-course rituximab

K. Aprile von Hohenstaufen¹, E. Zucca¹, C. Mainetti³, G. Stüssi¹, J. Barizzi², L. Mazzucchelli², F. Cavalli¹

¹ IOSI, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona

² Department of Clinical Pathology, Canton Institute of Pathology, Locarno

³ Department of Dermatology, Regional Hospital, Bellinzona

Introduction

Splenic lymphomas include different entities with largely overlapping features, whose definite classification is still being finalized. The term «primary splenic» has been alternatively used to indicate diseases exclusively localized in the spleen, or systemic lymphomas with prevalent involvement of the spleen and only limited or none lymphadenopathies¹. In addition to the splenic marginal zone lymphoma (SMZL) and the hairy cell leukemia (HCL), there are a number of variably defined small B-cell lymphoproliferative entities that do not fall in any of the subtypes recognized in the current WHO classification and are therefore diagnosed as «splenic lymphoma/leukemia unclassifiable (SL-u)». The heterogeneity of the populations included in clinical trials for the treatment of splenic marginal zone lymphomas does not allow any specific recommendation for the treatment of SL-u. Adding complexity to this scenario, in the WHO 2008 classification, two novel provisional entities have been proposed, namely the splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL) and the Hairy cell leukemia variant (HCL-v)². Here we present the case of a 71 male patient with multiple subcutaneous lesions, massive splenomegaly and circulating villous lymphocytes. The management of the case and a short review of the literature will be discussed.

Case report

A 71 years old male presented in October 2009 to the dermatology department of our hospital for a slowly progressive erythematous-nodular skin lesion of the forehead (figure 1). His clinical history was unremarkable, and no systemic B symptoms were reported. At the physical examination a massive splenomegaly with inferior margin of the spleen lying in the left iliac fossa, and no palpable lymphadenopathies, were found. The biopsy of



Figure 1. Erythematous-nodular skin lesion (arrow) on the forehead. The histological picture showed a T lymphocytic infiltration with rare CD20+ B lymphocytes harboring a monoclonal IGVH@.

the cutaneous lesion showed T lymphocytic infiltration with rare CD20+ B lymphocytes harboring a monoclonal IGVH@, even though this finding was deemed not conclusive for lymphoma. The patient was then referred to our onco-hematology unit. At routine blood tests normal absolute leukocyte count with lymphocytosis ($6.5 \times 10^9/L$), normal hemoglobin, and thrombocytopenia ($79 \times 10^9/L$) were found. The serum $\beta 2$ -microglobulin level was elevated (6 mg/L; upper normal value, 2.53), while LDH was normal and anti-HCV antibodies negative. The blood smear showed medium-size lymphocytes with polar large villous projections, clumped chromatin and prominent nucleoli (figure 2). Peripheral blood flow cytometry showed monoclonal CD19+ B lymphocytes with CD20 high, IgM+, FCM7+, CD11c low, CD5-CD10-, CD23-. This report was considered as suggestive of a marginal zone lymphoma.

Total body CT scan described an inguinal-right lymphadenopathy with maximum diameter of 2 cm and sple-

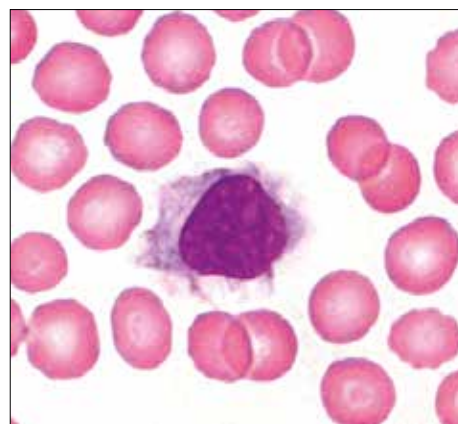


Figure 2. Peripheral blood smear: medium-size lymphocyte with multi-polar villous projections, clumped chromatin and prominent nucleolus.

nomegaly of 27 cm, without focal parenchymal lesions. A deep venous thrombosis extended from the left iliac vein to the inferior cava vein was incidentally discovered. PET-CT scan showed normal FDG uptake of the spleen, and pathologic uptake of the right iliac lymph node (SUV max 6), accompanied by multiple subcutaneous lesions of the upper right back and left arm (SUV max 2.64) (**figure 3**). A bone marrow examination, performed in the attempt to better define the lymphoma subtype, showed 30% diffuse-interstitial infiltration of lymphocytes, with the following immunohistochemical profile: CD20+, CD79a+, CD10-, CyclinD1-, CD23-. Flow cytometry on bone marrow aspirate confirmed the same findings of the peripheral blood, with a more clear expression of CD11c. Conventional cytogenetic was normal.

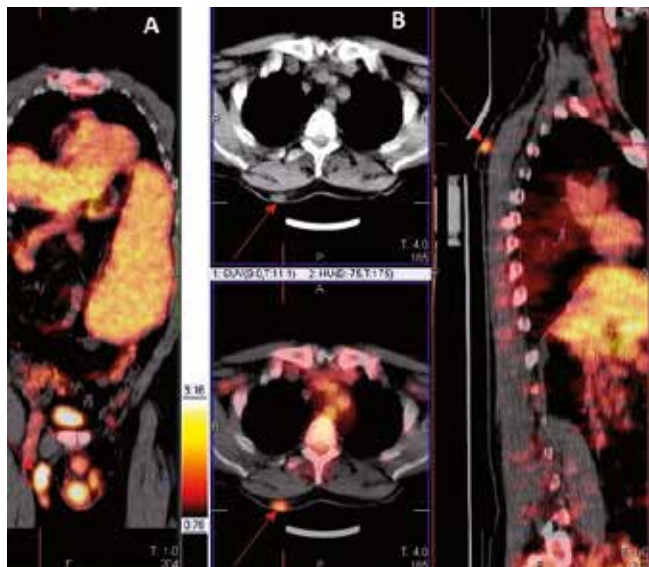


Figure 3: PET-CT at diagnosis. A) Pathologic FDG uptake of the inguinal right adenopathy (SUV max 6) and massive splenomegaly with homogeneous FDG uptake. B) Lower pathologic FDG uptake (SUV max 2.64) of the extranodal subcutaneous lesion of the right upper back.

In conclusion, these data were compatible with splenic indolent B-cell lymphoma. Due to the high tumor burden we decided to perform a therapeutic splenectomy. In February 2010 after anti-meningococcal and anti-pneumococcal vaccination the patient underwent laparotomic splenectomy. The histology of the spleen showed diffuse infiltration of the red pulp with small to medium size lymphoma cells showing the following immunohistochemical profile: CD20+, CD79a+, BCL-2+, IgG+, CD43 and BCL-6 focally positive, CD5-, CD10-, CD38-, cyclin D1-, IgM- and low Ki67 index. The final diagnosis was Splenic diffuse red pulp lymphoma (SDRPL) according to WHO 2008 (**figure 4**).

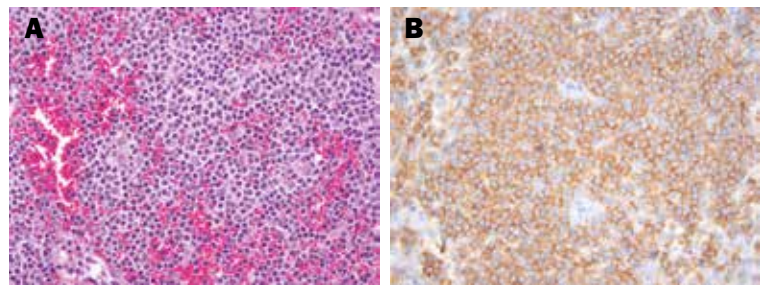


Figure 4: Spleen histology. A) small to medium size lymphoma cells infiltrating the red pulp. B) Immunohistochemistry: strong staining for CD20.

Post-surgery course was characterized by transient thrombocytosis without thrombotic complications and progressive resolution of the lymphocytosis in the following 4 months.

A PET-CT performed 6 months after splenectomy showed the appearance of a FDG avid lesion of the posterior wall of the esophagus corresponding to a 2.5 cm lymphadenopathy at CT scan. In addition, a new forehead lesion in the site of previous biopsy was found, whose histology showed a high grade lymphoma (**figure 5**). The study of the clonal IGVH@ showed the same clonality in the spleen and in the forehead tissue. This finding was consistent with a local blastic transformation of the same lymphoma. Given the nodal progression and the focally high-grade transformation in the skin, we decided to start systemic treatment with Rituximab. Six doses of weekly Rituximab were administered, followed by maintenance with Rituximab every 3 months. A PET CT scan and a flow cytometry of the peripheral blood at 1 year from the start of Rituximab were both negative. The patient was followed up with clinical

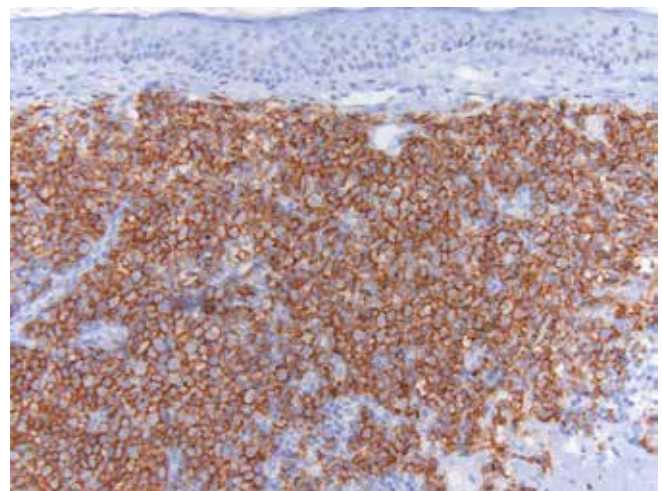


Figure 5. Histology of a forehead skin lesion at relapse: CD20+ large lymphocytes resembling large-B cell lymphoma (blastic transformation).

examination, CBC, peripheral blood flow cytometry and CT scan. During the follow up he experienced 2 episodes of fever of unknown origin requiring hospitalization. At 10 months after Rituximab the patient was diagnosed to have in situ melanoma, which was completely removed by surgery. At last follow up, 4 years after the diagnosis of SDRPL, the patient is alive without evidences of disease at CT scan and PB flow cytometry and no skin lesions.

Discussion

In the WHO 2008 two very rare provisional entity accounting both for 0.4% of non-Hodgkin lymphomas were defined on the basis of specific clinic-pathological features not fulfilling the criteria for any of the other type of B-cell neoplasms, and generically designed as SL-u. These two entities are SDRPL and the HCL-v, characterized by the presence of circulating villous lymphocytes, invariable involvement of the bone marrow -with typical intrasinusoidal infiltration in SDRPL- and diffuse pattern of infiltration of cord and sinusoid in the red pulp of the spleen. Only 58 SDRPL cases were described in the medical literature up to April 2012³. Therefore the adequate description of each single case could be somehow meaningful. According to present criteria, SL-u show a characteristic profile with CD11c+,CD22+,CD20+,CD25-,CD38-,CD24-,CD27- at flow cytometry and DBA.44+ and cyclin D1- at IHC. HCLV-v is distinct from SDRPL by the presence of high lymphocytosis (about $35 \times 10^9/L$ average leukocyte count), a prolymphocytoid cytology with evident nucleolus, and the expression of CD103. The differential diagnosis encompasses splenic marginal zone lymphoma (SMZL), hairy cell leukemia (HCL) and other indolent B-cell lymphomas which can occasionally show villous cytology. While the recent identification of the BRAF mutation in 100% of HCL⁴ may simplify the identification of this disease, the differential diagnosis between the other splenic lymphoma subtypes is still challenging. Flow cytometry alone cannot be sufficient, except in those cases where lymphomas with a very well-defined immunophenotype, such as mantle cell lymphoma, can be identified. Moreover, recent attempts to use bone marrow histology, in spite of diagnostic splenectomy, showed that this approach can distinguish SMZL and SDRPL from other indolent lymphomas¹⁻⁵, but it cannot discriminate between the two aforementioned primary splenic forms⁵. SDRPL does not harbor specific cytogenetic lesions, it usually shows, as in the present case, a normal karyotype, and rarely presents with t(9;14)(p13;q32) translocation involving PAX5 and IGHV, or cytogenetic aberrancies shared with SMZL. It is not clear if the distinction of SDRPL from HCL-v should influence the clinical management, however it should be taken into account that HCL-v frequently harbor TP53 mutation and refractoriness to purine analogs. In contrast, the data coming from

a limited series of 27 SDRPL patients, compared with a control group of SMZL, showed significantly higher progression free survival of SDRPL⁶. This finding, together with the absence of karyotypic abnormalities in the majority of SDRPL, could probably reflect a more favorable biology of SDRPL in comparison to SMZL, where complex and high risk genetic lesions could be preponderant⁷⁻⁸⁻⁹.

As shown in figure 2, the cytologic features of our case were close to those described in HCL-v, in particular for the presence of prominent nucleoli. However, since leukocytosis was not present in our case, we excluded the diagnosis of HCL-v. The bone marrow infiltration pattern was interstitial in our patient, which is not typical of SDRPL. The flow cytometry, and particularly CD11c positivity, was however congruent with the diagnosis of SDRPL, which have been finally confirmed on the basis of the splenic histology.

In current clinical practice the distinction between SMZL and SDRPL may have no therapeutic relevance, therefore diagnostic splenectomy is not necessary in many cases, while bone marrow examination is always mandatory. Well established exception to this rule are rare cases lacking the presence of lymphoma cells in the peripheral blood and bone marrow, or presenting rapid enlargement of the spleen that can indicate the risk of a diffuse splenic high grade lymphoma¹.

Current guidelines do not recommend the use of PET-CT for the staging of splenic and extranodal marginal zone lymphomas, which are considered to be low/variably FDG avid¹⁰, however its use may be considered for the identification of the areas of high grade transformation and/or the recognition of an high grade lymphoma of the spleen. In our patient the PET-CT scan showed a normal FDG uptake of the spleen, congruent with the diagnosis of indolent lymphoma, and a pathologic FDG uptake (SUV max 6) of the lymphadenopathy, which was higher than that of the subcutaneous lesions (SUV max 2.64) figure 3. Due to its rarity and the lack of studies directly designed for the treatment of SDRPL, this disease can be reasonably managed on the basis of current knowledge derived from SMZL studies, which classically included SMZL with and without villous lymphocytes. The use of splenectomy has represented for many decades the cornerstone of SMZL treatment¹. In the last few years this approach has been questioned after the demonstration that a high number of CD20 molecules is harbored by SMZL cells and that excellent response rates can be achieved with single-agent rituximab in non splenectomized SMZL patients¹¹. Several studies¹²⁻¹³ confirmed overall response rates of near 100%, accompanied by the disappearance of palpable spleen, the resolution of lymphocytosis and the improvement of cytopenias. The direct comparison of splenectomy versus

Rituximab or Rituximab plus chemotherapy has been recently assessed in a retrospective study on 227 SMZL patients over the age of 65 years, showing similar survival end points for the two treatment modalities¹⁴. Even if Rituximab monotherapy was accompanied by a higher incidence of infections, a considerable mortality of 7% at 90 days after splenectomy indicates that this treatment could be less safe in the short term¹⁴. Another retrospective trial in a smaller cohort also suggested a trend toward a better overall survival in the Rituximab monotherapy group compared with splenectomy¹³. These results encourage the use of Rituximab in place of splenectomy in older and unfit to surgery patients.

Early relapse after splenectomy is not unusual¹⁴ and is often treatable with Rituximab. In our case, disease progression occurred a few months after splenectomy requiring salvage treatment. The treatment choice was not influenced by the presence of a focal cutaneous blastic transformation, since the comprehensive clinical picture, with very limited nodal and cutaneous lymphoma localization, was considered more relevant than the histological picture of the small isolated cutaneous lesion. This approach allowed to achieve an optimal disease control, still sustained after 3 years, and confirms that progressive cases does not necessarily need chemotherapy.

Whether the combination of purine analogs with Rituximab can represent a third option in this scenario is still to be clarified. At present, the addition of Cladribine to Rituximab for SMZL treatment showed high efficacy, comparable, but not superior, to the results described in previous studies with rituximab alone¹⁵.

Conclusions

SDRPL is a rare splenic lymphoma subtype distinct from SMZL for its specific pathologic characteristics and for its probably more favorable outcome. A major diagnostic challenge is represented by the presence of several homologies between SDRPL and other indolent splenic lymphomas, in particular HCL requiring a different treatment modality. For these reasons clinicians should carefully consider this differential diagnosis. SDRPL is currently treated in analogy to SMZL with front-line splenectomy for symptomatic patients. This paradigm is going to change due to the promising results of Rituximab monotherapy without splenectomy. The optimization of the available diagnostic tools is also questioning the need of splenectomy for the correct diagnostic allocation of SDRPL. Therefore surgery may no longer be the gold standard in the management of this disease and its use restricted to the cases with persistent symptomatic disease after Rituximab-based treatment.

Acknowledgment: We thank Dr med S. Crippa – Department of Pathology- for the iconographic material.

References

1. Iannitto E, Tripodo C. How I diagnose and treat splenic lymphomas. *Blood* 2011; Mar 3;117(9):2585-95.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon, France: IARC Press; 2008.
3. Traverse-Glehen A, Baseggio L, Salles G, Coiffier B, Felman P, Berger F. Splenic diffuse red pulp small-B cell lymphoma: toward the emergence of a new lymphoma entity. *Discov Med* 2012; Apr;13(71):253-65.
4. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011; Jun 16;364(24):2305-15.
5. Ponzoni M, Kanellis G, Poulidou E, Baliakas P, Scarfo L, Ferreri AJ, et al. Bone marrow histopathology in the diagnostic evaluation of splenic marginal-zone and splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: a reliable substitute for spleen histopathology?. *Am J Surg Pathol* 2012; Nov;36(11):1609-18.
6. Traverse-Glehen A, Baseggio L, Bauchu EC, Morel D, Gazzo S, Ffrench M, et al. Splenic red pulp lymphoma with numerous basophilic villous lymphocytes: a distinct clinicopathologic and molecular entity?. *Blood* 2008; Feb 15;111(4):2253-60.
7. Thieblemont C, Davi F, Noguera ME, Briere J, Bertoni F, Zucca E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: current knowledge and future directions. *Oncology (Williston Park)* 2012; Feb;26(2):194-202.
8. Rinaldi A, Mian M, Chigrinova E, Arcaini L, Bhagat G, Novak U, et al. Genome-wide DNA profiling of marginal zone lymphomas identifies subtype-specific lesions with an impact on the clinical outcome. *Blood* 2011; Feb 3;117(5):1595-604.
9. Rossi D, Deaglio S, Dominguez-Sola D, Rasi S, Vaisitti T, Agostinelli C, et al. Alteration of BIRC3 and multiple other NF-kappaB pathway genes in splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 2011; Nov 3;118(18):4930-4.
10. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med* 2010; Jan;51(1):25-30.
11. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer* 2006; Jul 1;107(1):125-35.
12. Else M, Marin-Niebla A, de la Cruz F, Batty P, Rios E, Dearden CE, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 2012; Nov;159(3):322-8.
13. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Kontopidou FN, Yiakoumis X, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist* 2013;18(2):190-7.
14. Olszewski AJ, Ali S. Comparative outcomes of rituximab-based systemic therapy and splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. *Ann Hematol* 2014; Mar;93(3):449-58.
15. Cervetti G, Galimberti S, Pelosini M, Ghio F, Cecconi N, Petrini M. Significant efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine(+/-) rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL): extended follow-up. *Ann Oncol* 2013; Sep;24(9):2434-8.

Correspondence:

Dr Kathrin Aprile von Hohenstaufen
Oncology Institute of Southern Switzerland
CH-6500 Bellinzona
kathrin.aprilevonhohenstaufen@eoc.ch



SFK Candy Heberlein Preisverleihung zur Forschungsförderung aller Phasen der Stammzelltransplantation

Die Stiftung zur Förderung der Knochenmarktransplantation (SFK) vergibt erstmals einen SFK-Wissenschaftlerpreis. **Die für eines oder mehrere Forschungsprojekte vorgesehene Gesamtpreisumme beträgt total CHF 30'000.00.** Die SFK bezweckt seit zwanzig Jahren in gemeinnütziger Art die Förderung der Knochenmarktransplantation in der Schweiz in ideeller wie auch materieller Hinsicht.

Der aus Spendenmitteln an die SFK finanzierte Wissenschaftlerpreis soll junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in die Lage versetzen, ein Forschungsprojekt in allen Phasen der Stammzelltransplantation sowie der Nachsorge (survivorship) zu initiieren. Gemäss dem Ziel der Stiftung sollen auch Projekte in der Erforschung «Rare Diseases» gefördert werden.

Der Wissenschaftlerpreis soll kreative, wissenschaftliche Ideen fördern und dazu beitragen, das Spenderaufkommen und die Spenderauswahl zu verbessern. Auch psychosoziale Projekte, die sich mit der psychomentalen Bewältigung der Stammzellspende durch die Spender/Empfänger befassen, können gefördert werden.

Kriterien für die Auswahl der Preisträger sind wissenschaftliche Exzellenz, Interdisziplinarität und Relevanz des Projektes für die Stammzelltransplantation sowie für die betroffenen Patienten und Spender.

Der Stiftungsrat der SFK bestimmt einen oder mehrere Preisträger. Er kann auf die Vergabe der Preise oder auf die Ausschüttung der Gesamtpreisumme verzichten, wenn keines der eingereichten Projekte preiswürdig oder die Anzahl der qualitativ guten Projekte zu gering ist. Dieser Entscheid des Stiftungsrates ist nicht anfechtbar.

Bewerbungsberechtigt sind Einzelpersonen oder Gruppen. Mindestens einer der BewerberInnen muss an einer Forschungseinrichtung in der Schweiz tätig sein. Die BewerberInnen sollen in der Regel das 45. Lebensjahr nicht überschritten haben.

NachwuchswissenschaftlerInnen werden ausdrücklich zur Bewerbung ermuntert.

Die vollständigen Bewerbungsunterlagen (Projektbeschreibung, Publikationsverzeichnis, Lebenslauf) sind **bis zum 31. August 2014** elektronisch einzureichen.

Der SFK Förderpreis wird zum ersten Mal im Jahr 2014 vergeben.

Für weitere Auskünfte stehen Ihnen Frau Candy Heberlein (c.heberlein@sos-leukaemie-myelom.ch) sowie die Herren PD. Dr. Urs Schanz (urs.schanz@usz.ch) und Dr. Christian Taverna (christian.taverna@stgag.ch) gerne zur Verfügung.

**Stiftung zur Förderung der Knochenmarktransplantation Schweiz
Candy Heberlein, Präsidentin & Gründerin 1994
Tel. 044 982 12 12, Fax 044 982 12 13, info@knochenmark.ch
www.knochenmark.ch**

2014

- 28.08. Bern **SAKK CRC/CTN Training Course**
www.sakk.ch/en/calendar/education
- 28.-29.08. Zürich **SwissFamilyDocs Conference 2014 - Vielfalt statt Einfalt**
info@swissfamilydocs.ch, www.swissfamilydocs.ch
- 04.-05.09. St. Gallen **17. Internationales Seminar «Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis»**
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), Frau Gabi Laesser, c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP Rorschacherstr. 150, CH-9006 St. Gallen, *deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch* (Rubrik deso)
- 13.09. Lugano **La Corsa della Speranza - 5km Lauf für die Krebsforschung**
info@corsadellasperanza.ch, www.corsadellasperanza.ch
- 18.09. Zürich **Orphan Malignancies - thymic neoplasms - small-cell carcinoma**
Info: SAKK Coordinating Center, CH-3008 Bern, *sakk.ch/en/calendar/education, sakkcc@sakk.ch*
- 20.09. Izmir, TR **ESO-TURKECAG Endocrine Gland Cancers Symposium: Essentials of Thyroid Cancer Management**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *dmengato@eso.net, www.eso.net*
- Oktober Ulm, DE **Master Online Studiengang Advanced Oncology**
Master of Science (MSc), Lehrsprache Englisch, berufsbegleitend, online – 60 ECTS Punkte, Dauer 4 Semester
Kontakt: *masteroncology@uni-ulm.de*
- 04.-07.10. Ermatingen **ESO-ESSO Masterclass in Breast Cancer Surgery**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *rdemartini@eso.net, www.eso.net*
- 10.-14.10. Hamburg, DE **Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2014** (Themen: Hämatologie, Onkologie, Querschnittsthemen)
Kontakt/Organisation: DGHO Service GmbH, Alexanderplatz 1, D-10178 Berlin
jahrestagung2014@dgbo-service.de, www.baematologie-onkologie-2014.com
- 23.10.+30.10. Bern **SAKK Investigators' Education**
www.sakk.ch/en/calendar/education
- 24.-25.10. Lugano **WOF 2014 - World Oncology Forum® Stop Cancer Now!: Treat the Treatable**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona, *azampetti@eso.net, www.eso.net*
- 27.-29.10. Milan, IT **ESO-SEMM Master in Ethical Counseling in Oncology**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *rdemartini@eso.net, www.eso.net*
- 05.-07.11. Tel Aviv, IL **BCY2 - 2nd Breast Cancer in Young Women Conference**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *fmarangoni@eso.net* and *rventura@eso.net, www.eso.net*
- 08.-12.11. Cascais, PT **3rd ESO-ESTRO Masterclass in Radiation Oncology**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan, *rdemartini@eso.net, www.eso.net*
- 14.-15.11. St. Gallen **Basiskurs Onkologische Palliativmedizin 2014** (Anmeldeschluss: 30.09.2014)
2 Module, jeweils Freitag 14.00 Uhr bis Samstag 17.00 Uhr
Kantonsspital St. Gallen, Palliativzentrum, Haus 33, CH-9007 St. Gallen
Info + Anmeldung: Herr Benjamin Rhyner, *benjamin.rhyner@kssg.ch*, Tel. +41 (0)71 494 35 50
- 20.-21.11. St. Gallen **SAKK Halbjahresversammlung**
www.sakk.ch

2015

- 12.-14.03. St. Gallen **Advanced Prostate Cancer Consensus Conference**
Contact: *prostatecancerconsensus@kssg.ch, www.prostatecancerconsensus.org*
- 18.-21.03. Vienna, AT **14th St.Gallen International Breast Cancer Conference 2015**
St.Gallen Oncology Conferences (SONK), c/o Tumor und Brustzentrum ZeTuP, Rorschacherstr. 150, CH-9006 St.Gallen
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch
- 26.03. Bern **17. Schweizer Onkologiepflege Kongress - 17ème Congrès Suisse des soins en oncologie**
www.onkologiepflege.ch, www.onkologiepflege.ch - www.soinsoncologiesuisse.ch, www.soinsoncologiesuisse.ch
- 17.-20.06. Lugano **ICML - International Conference on Malignant Lymphoma**
www.lymphcon.ch